

Université de Montréal

L'apprentissage moteur auprès de populations avec déficits sensoriel et
moteur

par
Justine Lévesque

Département de Psychologie
Faculté des Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Arts et Sciences
en vue de l'obtention du Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en psychologie
option neuropsychologie recherche-intervention

Décembre 2019

© Justine Lévesque, 2019

Résumé

Apprendre de nouvelles habiletés motrices est fondamental à l'expérience humaine et à l'exécution des activités quotidiennes. L'apprentissage moteur peut être défini comme un ensemble de processus associés à la pratique ou à l'expérience menant à la capacité d'exécuter une nouvelle habileté motrice. À l'origine de ces mécanismes d'apprentissage, un contrôle moteur précis et une intégration sensorimotrice adéquate sont essentiels. De plus, la capacité d'identifier une séquence dans des événements sériels et de reproduire avec précision la série de mouvements détectés est également importante en ce qui concerne l'apprentissage des séquences motrices présentes dans de nombreux comportements humains. Si l'un de ces processus élémentaires est compromis par une pathologie, on peut s'attendre à observer des difficultés à apprendre différentes habiletés motrices.

Les études qui composent la présente thèse avaient pour objectif principal de caractériser les capacités d'apprentissage moteur dans deux populations cliniques présentant une anomalie sensorielle ou motrice avec la tâche de temps de réaction sérielle (TTRS). Dans l'article 1, les conséquences de la surdité sur l'apprentissage moteur ont été étudiées. Peu d'études ont examiné les capacités motrices chez les sourds profonds et ces quelques études ont suggéré la présence de déficits en dextérité manuelle et des retards dans la production de mouvements. Avant la publication de cet article, la capacité d'apprendre des séquences motrices complexes n'avait pas été explorée dans une population adulte sourde. L'apprentissage non-spécifique et spécifique à la séquence à la TTRS a été analysé en fonction des caractéristiques individuelles liées à la perte auditive. Les résultats ont révélé des différences significatives entre les groupes dans l'apprentissage spécifique à la séquence, les sujets sourds étant moins efficaces que les contrôles à acquérir les connaissances spécifiques à la séquence. Nous avons interprété les résultats à la lumière de la plasticité intermodale et de l'hypothèse d'échafaudage auditif. Dans l'article 2, l'apprentissage moteur, le transfert intermanuel d'une habileté motrice nouvellement acquise et la modulation du débordement moteur électrophysiologique (mouvements miroirs physiologiques; MMp) ont été évalués dans une grande famille de quatre générations avec des mutations du gène *Deleted in Colorectal Cancer* (DCC) et des mouvements miroirs congénitaux (MMC). Les MMC sont des contractions musculaires involontaires de l'autre côté du corps survenant lors d'un mouvement unilatéral volontaire. Ils ont été associés à une mutation dans le gène DCC,

entraînant des voies cortico-spinales anormales et une inhibition interhémisphérique réduite (IIH). Comparativement aux membres de la famille sans MMC et aux contrôles sains non-apparentés, les MMp des individus avec MMC ont été significativement augmentés après l'exécution de la TTRS. L'apprentissage moteur et le transfert intermanuel ne différaient pas entre les groupes. Cependant, lorsque les participants avec la mutation DCC, avec ou sans MMC, étaient spécifiquement comparés aux participants sans la mutation DCC, l'apprentissage non-spécifique d'une séquence motrice était significativement réduit chez les personnes atteintes de la mutation DCC. Ces données suggèrent qu'une augmentation de l'activité miroir physiologique chez les patients atteints de MMC est associée à une réduction de l'IIH. De plus, les diminutions d'apprentissage moteur non-spécifique chez les porteurs de la mutation DCC pourraient être liés aux altérations de l'activité cérébelleuse et de la connectivité rapportées antérieurement. En résumé, les études comprises dans la présente thèse ont approfondi nos connaissances des capacités d'apprentissage moteur dans les contextes de déficits sensoriels ou moteurs.

Mots-clés : apprentissage moteur, surdité, déficience auditive, mouvements miroirs, mouvements miroirs congénitaux, TTRS, inhibition interhémisphérique, gène DCC.

Abstract

Learning new motor skills is essential to the human experience and to the performance of everyday activities. Motor learning can be defined as a set of processes associated with practice or experience leading to the ability to skillfully perform a new motor skill. At the root of these learning mechanisms, precise motor control and adequate sensorimotor integration are critical. Additionally, the ability to identify a sequence in serial events and accurately reproduce the series of detected movements is also important with regards to learning motor sequences that are present in many human behaviors. If any of these fundamental processes are compromised by any pathology, one can expect to observe difficulties in learning different motor skills.

The studies that compose the present thesis had as a main objective to characterize the motor learning abilities in two clinical populations presenting a sensory or motor abnormality with the serial reaction time task (SRTT). In article 1, the consequences of hearing impairment on motor learning were investigated. Few studies have examined motor capacities in the profoundly deaf and these studies have suggested the presence of deficits in manual dexterity and delays in movement production. Before the publication of this article, the ability to learn complex sequential motor patterns had not been explored in a deaf adult population. Non-specific and sequence-specific learning on the SRTT were analyzed in relation to individual features related to the hearing loss. The results revealed significant differences between groups in sequence-specific learning, with deaf subjects being less efficient than controls in acquiring sequence-specific knowledge. We interpreted the results in light of cross-modal plasticity and the auditory scaffolding hypothesis. In article 2, motor learning, intermanual transfer of a newly acquired motor skill and activity-dependent modulation of electrophysiological motor overflow (physiological mirror movements; pMM) were assessed in a large, four-generational family with a *Deleted in Colorectal Cancer (DCC)* gene mutation and congenital mirror movements (CMM). CMM are involuntary muscle contractions in the opposite side of the body occurring during voluntary unilateral movement. They have been associated with a frameshift mutation in the *DCC* gene, resulting in abnormal corticospinal tracts and reduced interhemispheric inhibition (IHI). Compared with family members without CMM and unrelated healthy controls, pMM were significantly increased in CMM individuals following execution of the SRTT. Motor learning and intermanual transfer did not differ between groups. However, when participants

with the *DCC* mutation, with or without CMM, were compared with participants without the *DCC* mutation, non-specific learning of a motor sequence was significantly reduced in individuals with the *DCC* mutation. These data suggest that increased physiological mirroring in CMM patients is associated with reduced IHI. Furthermore, impairments in non-specific motor learning in *DCC* mutation carriers may be related to the reported alterations in cerebellar activity and connectivity. In summary, the studies comprised in the present thesis significantly increase our knowledge of motor learning abilities in the contexts of sensory or motor deficits.

Keywords: motor learning, hearing impairment, deafness, mirror movements, congenital mirror movements, SRTT, interhemispheric inhibition, *DCC* gene.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	5
Table des matières.....	7
Liste des tableaux.....	10
Liste des figures.....	11
Liste des abréviations.....	12
Chapitre 1:.....	13
Introduction.....	13
Avant-propos.....	14
1.1 Apprentissage moteur.....	15
1.1.1 Introduction générale.....	15
1.1.2 Apprentissage de séquences motrices.....	15
1.1.2.1 Bases neuronales de l'apprentissage de séquences motrices.....	16
1.1.3 Latéralisation du contrôle moteur.....	17
1.1.4 Mouvements miroirs physiologiques (MMp).....	19
1.1.4.1 Mesure des MMp.....	19
1.1.5 Inhibition interhémisphérique (IIH).....	20
1.1.5.1 Mesures des interactions hémisphériques.....	20
1.1.6 Structures neuronales sous-tendant le mouvement unilatéral.....	21
1.1.6.1 La contribution singulière du CC à la latéralisation du contrôle moteur.....	22
1.2 La Tâche de Temps de Réaction Sérielle (TTRS).....	23
1.2.1 Description de la tâche.....	23
1.2.2 Substrats neuronaux sous-tendant les performances à la TTRS.....	24
1.2.2.1 La contribution particulière du cervelet à la TTRS.....	24
1.2.2.2 Les mécanismes neuronaux du transfert intermanuel.....	25
1.3 Déficiets d'apprentissage moteur.....	26
1.3.1 Connaissances générales.....	26
1.3.2 Capacités motrices chez les personnes sourdes.....	27

1.3.2.1	Plasticité intermodale chez l'individu sourd	27
1.3.2.2	Déficits moteurs chez les individus sourds	28
1.3.3	État actuel des connaissances et avenues à explorer.....	30
1.3.4	Capacités motrices chez les personnes avec mouvements miroirs congénitaux (MMC)	30
1.3.4.1	Difficultés motrices dans les MMC.....	31
1.3.4.2	Gènes identifiés dans les MMC: Le gène RAD51	32
1.3.4.3	Gènes identifiés dans les MMC: Le gène DCC.....	32
1.3.5	État actuel des connaissances et avenues à explorer.....	33
1.4	Objectifs expérimentaux et hypothèses	34
1.4.1	Article 1: Apprentissage moteur procédural réduit chez les sourds	34
1.4.2	Article 2: Apprentissage moteur et MM physiologiques chez les porteurs de la mutation DCC avec et sans MM	35
Chapitre 2:	37
Article 1: Reduced procedural motor learning in deaf individuals.....		37
Chapitre 3:	55
Article 2: Motor learning and physiological mirroring in DCC mutation carriers with and without mirror movements.....		55
Chapitre 4:	79
Discussion.....		79
4.1	Discussion générale	80
4.2	Objectif 1: Capacités d'apprentissage moteur chez l'individu sourd	80
4.2.1	Apprentissage moteur procédural réduit chez les sourds.....	80
4.2.1.1	Performances à la TTRS.....	80
4.2.1.2	Critique de la TTRS comme mesure de l'apprentissage moteur.....	81
4.2.2	Hétérogénéité des caractéristiques de la surdité	82
4.2.3	Explications des résultats d'apprentissage procédural	82
4.2.3.1	Hypothèse de l'échafaudage auditif.....	82
4.2.3.2	Contestation de l'hypothèse d'échafaudage auditif.....	83
4.2.3.3	Le traitement séquentiel vs l'apprentissage de séquences	85
4.2.3.4	Délais langagiers et l'étiquetage verbal	86

4.2.3.5 Privation auditive vs privation linguistique.....	88
4.2.4 Article 1: conclusion.....	89
4.2.4.1 Applications cliniques.....	89
4.2.4.2 Perspectives futures.....	90
4.3 Objectif 2: Capacités d'apprentissage moteur et MMp chez l'individu présentant une mutation <i>DCC</i> avec ou sans MMC.....	90
4.3.1 Augmentation des MMp chez les <i>DCC</i> ^{+/-} / <i>MM</i> ⁺ suite à la TTRS.....	90
4.3.1.1 Résultats physiologiques et comportementaux.....	90
4.3.1.2 Lien physiologique entre l'IIH et les MMC.....	91
4.3.1.3 Anomalie du corps calleux et l'IIH.....	92
4.3.2 Aucune différence de groupe en apprentissage moteur.....	93
4.3.2.1 Absence de transfert inter-manuel chez tous les sujets.....	93
4.3.2.2 Les habiletés d'apprentissage moteur chez les individus avec MMC.....	93
4.3.2.3 Complexité de la TTRS.....	94
4.3.2.4 Transfert inter-membres altéré de l'adaptation sensorimotrice.....	95
4.3.2.5 Analyses exploratoires non planifiées: mutation <i>DCC</i>	95
4.3.3 Article 2: conclusion.....	96
4.4 Conclusion générale et perspectives futures.....	96
4.4.1 La TTRS: une tâche sensorimotrice.....	96
4.4.1.1 L'apprentissage perceptuel dans l'apprentissage moteur.....	96
4.4.1.2 Les éléments perceptuels de la TTRS.....	97
4.4.2 Anomalies cérébelleuses communes.....	99
4.4.3 Conclusion.....	101
Bibliographie.....	103
Annexe.....	123
Brain Plasticity an Obstacle for Cochlear Implant Rehabilitation.....	124

Liste des tableaux

Article 1: Reduced procedural motor learning in deaf individuals

Table 1. Clinical profile of the deaf participants.....53

Liste des figures

Article 1: Reduced procedural motor learning in deaf individuals

Figure 1. Results on the serial reaction time task in controls (n=18) and in deaf individuals (n=18)51

Article 2: Motor learning and physiological mirroring in DCC mutation carriers with and without mirror movements

Figure 1. MEPs in a participant with a *DCC* mutation and mirror movements (A) and a family member without a *DCC* mutation (B).....76

Figure 2. Physiological mirror movements before and after the serial reaction time task.....77

Figure 3. Serial reaction time task data segregating for the genetic mutation.....78

Liste des abréviations

TTRS: Tâche de Temps de Réaction Sérielle

IC: implant cochléaire

VCS: Voie corticospinale

M1: Cortex moteur primaire

MMC : Mouvements miroirs

CC : Corps calleux

IIH : Inhibition interhémisphérique

AMS: Aire motrice supplémentaire

CPMd: Cortex prémoteur dorsolatéral

NB: Noyaux de la base

SMT: Stimulation magnétique transcrânienne

MMC : Mouvements miroirs congénitaux

DCC : *Deleted in colorectal cancer*

EMG : Électromyographie

PÉM : Potentiel évoqué moteur

MMp : Mouvements miroirs physiologiques

AF: Anisotropie fractionnelle

NE: Normaux-entendants

Chapitre 1:
Introduction

Avant-propos

Apprendre de nouvelles habiletés motrices est une aptitude essentielle à la réalisation des activités de tous les jours. L'apprentissage moteur peut être décrit comme un ensemble de processus internes associés à la pratique ou à l'expérience menant à des changements relativement permanents dans la capacité à exécuter habilement une nouvelle compétence motrice. À la base de ces mécanismes d'acquisition, un contrôle moteur précis et une intégration sensorimotrice adéquate sont fondamentaux. De plus, l'habileté à identifier une séquence dans des événements sériels et de reproduire avec justesse la série de mouvements détectée est également importante, spécifiquement en ce qui concerne l'apprentissage de séquences motrices qui sont présentes dans de nombreux comportements humains. Si l'un de ces processus fondamentaux est compromis par une quelconque pathologie, on peut s'attendre à observer des difficultés au niveau de l'apprentissage de différentes compétences motrices.

Cette thèse s'intéresse à l'apprentissage moteur auprès de populations cliniques présentant une anomalie sensorielle ou motrice. Le but de la présente thèse est donc d'approfondir les connaissances actuelles quant aux capacités d'apprentissage moteur de personnes avec une déficience auditive (surdité) ou motrice (mouvements miroirs congénitaux). Le premier chapitre est consacré au contexte théorique dans lequel s'inscrit cet ouvrage et décrit la littérature scientifique portant sur les concepts principaux liés à notre sujet de recherche. Les deux chapitres suivants présentent les deux études issues de nos travaux. Enfin, le quatrième et dernier chapitre fait une présentation sommaire de ces articles, puis y sont discuté de façon détaillée leurs résultats, limites et implications.

1.1 Apprentissage moteur

1.1.1 Introduction générale

Tous les jours, nous effectuons de nombreuses actions avec nos mains grâce à une variété d'habiletés motrices que nous avons apprises graduellement par la pratique et l'interaction avec notre environnement. Celles-ci incluent, par exemple, un simple geste à une main comme ramasser une brosse à dents pour se nettoyer les dents ou un geste plus complexe requérant les deux mains, tel que l'utilisation coordonnée des doigts pour taper à l'ordinateur. La réalisation de ces diverses actions manuelles est importante pour les activités de la vie quotidienne et le développement de ces différentes sortes d'habiletés motrices requière un apprentissage moteur efficace et adéquat.

L'apprentissage moteur peut être défini comme un processus d'acquisition d'une habileté par laquelle l'apprenant, par la pratique et l'assimilation, améliore et automatise un mouvement souhaité (Medical Dictionary, 2009). Pour étudier l'apprentissage moteur en laboratoire, deux principaux paradigmes de recherche sont employés: l'adaptation motrice définie comme la capacité à compenser des changements dans l'environnement, et l'apprentissage de séquences motrices référant au processus d'acquisition de mouvements simples et stéréotypés en une séquence unitaire bien maîtrisée (Doyon, Penhune et Ungerleider, 2003; Willingham, 1998).

1.1.2 Apprentissage de séquences motrices

Le paradigme de l'apprentissage de séquences motrices se présente sous une multitude de protocoles de recherche. Les plus communs consistent en la production d'une séquence de mouvements en touchant le pouce aux autres doigts ou en tapant avec les doigts sur un clavier dans un ordre précis. Dans certains protocoles, la séquence est apprise consciemment (de façon dite explicite) par des instructions claires avant la pratique (Doyon et al., 2009). Dans d'autres protocoles, la séquence est apprise hors de la conscience (de façon dite procédurale ou implicite) pendant l'entraînement et n'est pas révélée aux participants intentionnellement (Robertson, Pascual-Leone et Miall, 2004). La séquence est parfois intercalée avec une série de mouvements aléatoires pour différentes raisons dont, par exemple, dans le but de masquer la séquence répétée parmi des blocs sans ordre précis (Bennett, Madden, Vaidya, Howard Jr., et Howard, 2011).

Pour quantifier la performance d'apprentissage de séquences motrices lors de ces protocoles, une mesure principale est la réduction des temps de réaction, représentant une amélioration de la vitesse d'exécution. Au cours de la tâche, la pratique augmente typiquement la vitesse des mouvements des doigts et réduit l'intervalle entre chaque touche. Au final, ceci produit une diminution du temps total requis pour réaliser la séquence. Une autre mesure importante est la réduction du nombre d'erreurs observée avec la pratique, signifiant une meilleure précision d'exécution. En bref, l'apprentissage de la séquence est reflété par des améliorations graduelles au niveau de la vitesse et de la précision d'exécution.

Des phases distinctes de l'apprentissage de séquences motrices sont identifiées dans la littérature (Dayan & Cohen, 2011; Doyon et al., 2003). Premièrement, une phase initiale d'apprentissage rapide a lieu et des améliorations considérables sont observées au cours de la première séance. Deuxièmement, une phase d'apprentissage plus lente pouvant aller de quelques jours à plusieurs semaines survient au cours des multiples séances de pratique suivantes; les gains de performance sont alors petits jusqu'à ce que l'habileté motrice devienne "sur-apprise" (Karni et al., 1995; Penhune & Doyon, 2002). Troisièmement, une phase intermédiaire correspondant à une période de consolidation de la routine motrice débute lors de la séance initiale et est accrue d'une séance à l'autre pour renforcer la trace mnésique. Cette dernière devient alors plus durable et résistante à l'interférence (Brashers-Krug, Shadmehr & Bizzi, 1996).

1.1.2.1 Bases neuronales de l'apprentissage de séquences motrices

Les corrélats neuronaux de l'apprentissage de séquences motrices ont été largement étudiés chez des sujets en bonne santé (Doyon & Benali, 2005; Doyon et al., 2018; Penhune & Doyon, 2002; Penhune & Steele, 2012; Seidler et al., 2002; Ungerleider, Doyon, & Karni, 2002). Lors de l'apprentissage moteur, plusieurs substrats neuronaux peuvent être activés, incluant le cervelet, les noyaux de la base, l'hippocampe, multiples régions corticales incluant le cortex moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire, le cortex préfrontal, le cortex prémoteur et le cortex pariétal.

Selon la littérature, l'implication de ces différentes structures varie en fonction des

différentes phases de l'apprentissage moteur. Notamment, avec la pratique, l'activation du striatum serait augmentée, alors que celle du cervelet serait diminuée, particulièrement lorsque la performance devient fluide et aisée (Penhune & Doyon, 2002). Lors de la phase initiale d'acquisition de la séquence motrice, le circuit du noyau caudé, le cortex préfrontal dorso-latéral et les régions dorso-rostrales du putamen, seraient impliqués dans la représentation fidèle de la séquence motrice. De son côté, la région ventrale du putamen serait impliquée dans l'exécution automatisée de la séquence (Lehéricy et al., 2005). Le cervelet serait également essentiel au processus d'intégration des associations sensorimotrices, de détection de la séquence, ainsi qu'à l'identification et à la correction d'erreurs (Orban et al., 2010; Steele & Penhune, 2010). Enfin, l'hippocampe serait activé lors de la phase initiale d'acquisition, ainsi que celle de consolidation, que la séquence motrice soit apprise de façon explicite ou implicite (Fernández-Seara et al., 2009; Gheysen, Van Opstal, Roggeman, Van Waelvelde, & Fias, 2010).

Doyon et al. (2003) ont proposé un modèle de la plasticité cérébrale sous-tendant l'apprentissage moteur, incluant l'apprentissage de séquences motrices et l'adaptation motrice. Ce modèle suggère que l'apprentissage moteur serait sous-tendu par des réseaux cortico-striatal et cortico-cérébelleux. La phase initiale de l'apprentissage serait soutenue par ces deux réseaux neuronaux, en lien avec l'hippocampe. Spécifiquement, la rétention à long terme des apprentissages de séquences motrices dépendrait principalement du réseau cortico-striatal (Debas et al., 2010; Doyon et al., 2009; Doyon & Benali, 2005; Doyon et al., 2002; Fogel et al., 2017; Vahdat, Fogel, Benali & Doyon, 2017). Enfin, un nouveau modèle intégratif incluant la contribution de la moelle épinière a récemment été proposé et les connaissances des rôles spécifiques de ces nombreuses structures aux différents stades de l'apprentissage de séquences motrices sont en constante évolution (Doyon et al., 2018).

1.1.3 Latéralisation du contrôle moteur

Un des aspects fondamentaux de l'apprentissage moteur est le contrôle moteur. Pour accomplir la séquence de mouvements de diverses actions motrices, des contractions musculaires indépendantes et précises sont requises. D'ailleurs, une bonne dextérité manuelle exige la capacité à bouger chacun des doigts indépendamment les uns des autres, permettant ainsi l'exécution de mouvements séquentiels minutieux comme pour l'écriture. Une coordination

habile des deux mains requière également des mouvements bilatéraux indépendants, c'est-à-dire latéralisés à chacune des mains, et est nécessaire à l'accomplissement d'actions bimanuelles variées comme attacher ses lacets. Derrière la réalisation de ces mouvements dissociés, une multitude d'interactions cérébrales dirige la latéralisation du contrôle moteur des membres supérieurs.

La tendance naturelle du cerveau est d'exécuter les mouvements bilatéraux de façon symétrique, particulièrement en ce qui concerne les mains. En effet, lorsque l'on incite des participants à faire une séquence motrice avec leurs deux membres supérieurs, on remarque une tendance importante vers la synchronisation des contractions des muscles homologues (Swinnen & Walter, 1991). Ces mouvements symétriques, communément appelés mouvements miroirs (MM) volontaires, exigeraient moins d'activité cérébrale que des mouvements bilatéraux non symétriques ou des mouvements unilatéraux (Cincotta et al., 2004; Grefkes, Eickhoff, Nowak, Dafotakis & Fink, 2008). Notamment, il a été établi que les mouvements symétriques sont plus stables que les mouvements asymétriques ou alternés. Lorsque des mouvements asymétriques sont exécutés à haute fréquence, la stabilité est réduite et ceci entraîne une transition involontaire vers un mouvement symétrique (Swinnen, 2002; Swinnen & Wenderoth, 2004). Un exemple de cette tendance naturelle est l'exercice suivant. Lorsque l'on demande à un participant de dessiner des lignes ou des cercles de façon simultanée avec les deux mains, l'exécution est facile. Toutefois, lorsqu'on lui demande de dessiner une ligne avec une main et un cercle avec l'autre, l'exécution est difficile et le résultat est la production d'ovales avec les deux mains (Franz, Eliassen, Ivry, & Gazzaniga, 1996; Swinnen et al., 1998).

Ainsi, lors d'un mouvement unilatéral ou bilatéral non symétrique, le cerveau doit contrer cette tendance naturelle aux mouvements symétriques et il y parvient par l'entremise d'interactions interhémisphériques complexes sous-tendues par un vaste réseau d'aires corticales. Grâce à ces interactions, l'hémisphère contrôlant la main active peut inhiber l'hémisphère controlatéral contrôlant la main devant rester inactive, permettant d'empêcher un mouvement symétrique de la main opposée. Cette inhibition se nomme inhibition interhémisphérique (IIH) et elle transite par le corps calleux (CC), la plus grosse commissure du cerveau reliant les deux hémisphères.

L'ensemble des régions cérébrales impliquées dans la suppression de la tendance naturelle vers un mouvement bilatéral symétrique est communément appelé *réseau de transformation non-miroir*. Ce réseau neuronal restreint l'activité cérébrale à un seul hémisphère lors d'un mouvement unilatéral par l'implication d'une multitude de régions cérébrales, dont M1, le cortex prémoteur, l'aire motrice supplémentaire et les noyaux de la base (Cincotta & Ziemann, 2008). Enfin, ce réseau sous-tend la latéralisation du contrôle moteur et repose en partie sur les interactions interhémisphériques inhibitrices entre les deux hémisphères, et toute dysfonction de ce système complexe pourrait contribuer à la présence de MM.

1.1.4 Mouvements miroirs physiologiques (MMp)

Lorsqu'un mouvement unilatéral volontaire est exécuté, on peut observer un "débordement" moteur subtil au niveau de la main inactive malgré l'efficacité du *réseau de transformation non-miroir*. Ce dernier consiste en une augmentation de l'activité neurophysiologique du cortex moteur primaire contrôlant la main inactive et est présent lorsqu'une tâche exige une contraction musculaire unilatérale soutenue de forte intensité, lorsqu'une tâche est complexe ou lors de la fatigue chez l'adulte en bonne santé (Armatas, Summers, & Bradshaw, 1994; Baliz et al., 2005; Bodwell, Mahurin, Waddle, Price & Cramer, 2003). On appelle ce débordement moteur mouvement miroir physiologique (MMp). Pour accroître ses ressources et accomplir la tâche plus efficacement lors de ces conditions exigeantes, l'hémisphère actif mobilise son homologue controlatéral. Cette contribution bi-hémisphérique produit une meilleure performance de la main active, mais entraîne également une hausse des MMp dans la main inactive (Banich, 1998; van der Knaap & van der Ham, 2011; Welcome & Chiarello, 2008).

1.1.4.1 Mesure des MMp

Un protocole élaboré par Mayston et collaborateurs (1999) permet de quantifier les MMp chez des individus en bonne santé à l'aide de l'électromyographie (EMG) conventionnelle. Ainsi, pendant que la main active "volontaire" exécute des contractions phasiques courtes et rapides, la main inactive "miroir" maintient une contraction tonique constante avec le pouce et l'index. On observe alors une augmentation de l'activité électromyographique dans la main miroir durant les

100ms suivant la contraction phasique de la main volontaire (Mayston, Harrison & Stephens, 1999).

1.1.5 Inhibition interhémisphérique (IIH)

L'IIH est le mécanisme par lequel un hémisphère cérébral module le niveau d'activité de l'hémisphère controlatéral par l'entremise du corps calleux. Il s'agit d'une composante importante dans la production de mouvements unilatéraux. En préparation à un mouvement volontaire unilatéral, l'IIH est modifiée par l'hémisphère qui s'apprête à effectuer le mouvement. Ainsi, l'IIH de l'hémisphère inactif sur l'hémisphère actif est progressivement réduit à un état de facilitation quelques millisecondes avant le mouvement, alors que l'IIH de l'hémisphère actif sur l'hémisphère inactif reste forte et constante. Ce processus permet à l'hémisphère actif de monopoliser la majorité des ressources cérébrales (Chen, Corwell, Yaseen, Hallett & Cohen, 1998; Duque et al., 2005; Duque et al., 2007).

Un contrôle moteur efficace et précis de la main active est associé à une modulation de l'IIH en faveur du cortex sur le point d'exécuter un mouvement unilatéral, ainsi qu'à une diminution des MMp dans la main inactive (Hubers, Orekhov & Ziemann, 2008; Kobayashi, Hutchinson, Theoret, Schlaug & Pascual-Leone, 2004). En revanche, une diminution du contrôle de la main active et une augmentation des MMps dans la main inactive sont associées à une faible IIH du cortex actif sur le cortex inactif et à une plus forte activité cérébrale de l'hémisphère inactif (Cabeza, 2002; Hubers et al., 2008). L'IIH passe par le CC et est sous-tendue par des projections inhibitrices GABAergiques (Ferber et al., 1992).

1.1.5.1 Mesures des interactions hémisphériques

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est une méthode de stimulation cérébrale non-invasive. Elle emploie un champ magnétique pour modifier l'activité des neurones à la surface du cortex cérébral (Barker, Jalinous & Freeston, 1985). Le champ magnétique induit un courant électrique local permettant la dépolarisation des neurones sous-jacents. La SMT est couramment employée dans l'investigation du cortex moteur en raison de la simplicité de son utilisation et de sa mesure. Il est possible d'étudier plusieurs processus intrahémisphériques et interhémisphériques présents dans le cortex moteur en modifiant l'intensité ou la fréquence de la

stimulation. Par exemple, lorsque la SMT est située vis-à-vis le M1, la décharge magnétique dépolarise les neurones du M1 et active conséquemment la VCS. Ceci entraîne une contraction involontaire des muscles innervés par la région stimulée. L'intensité de cette contraction musculaire peut être mesurée par électromyographie (EMG); cette technique enregistre le potentiel évoqué moteur (PÉM) du muscle controlatéral à la stimulation cérébrale (Rothwell, Thompson, Day, Boyd & Marsden, 1991).

Pour investiguer l'IIH, l'influence d'un M1 sur son homologue controlatéral doit être mesurée à l'aide d'un protocole de SMT en «pulsations pairées» décrit originalement par Ferbert et collaborateurs (1992). La stimulation de l'hémisphère controlatéral 6 à 30 ms (stimulus de conditionnement) avant la stimulation du M1 cible (stimulus test) permet de moduler la taille du PÉM: le stimulus de conditionnement a comme effet la réduction de la taille du PÉM engendré par le stimulus test. Ainsi, plus les effets de la première stimulation sur la taille des PÉMs provoqués par la deuxième stimulation sont élevés, plus l'inhibition entre les deux hémisphères est grande.

1.1.6 Structures neuronales sous-tendant le mouvement unilatéral

L'exécution d'un mouvement unilatéral par une main prend nécessairement son origine dans le M1 controlatéral à la main active. D'ailleurs, les projections du M1 sont en grande majorité impliquées dans le mouvement des doigts et du poignet. Cependant, un important nombre de régions corticales et sous-corticales autres que M1 sont impliquées dans la préparation, l'exécution et la latéralisation du mouvement de la main (Ehrsson et al., 2000; Forssberg, Eliasson, Redon-Zouitenn, Mercuri & Dubowitz, 1999; Duque et al., 2003). Comme décrit précédemment, l'ensemble de ces structures se nomme *réseau de transformation non-miroir* car elles interagissent entre elles pour restreindre l'activité motrice produite par l'hémisphère actif afin d'inhiber la tendance naturelle vers un mouvement symétrique, favorisant ainsi la production d'un mouvement unilatéral et maximisant la performance. Ce réseau comprend l'aire motrice supplémentaire (AMS), le cortex prémoteur dorsolatéral (CPMd), les noyaux de la base (NB) et le corps calleux (CC) (Cincotta et al., 2004; Giovannelli et al., 2006; Cincotta & Ziemann, 2008).

Tout d'abord, l'AMS serait impliquée dans la préparation et la coordination bilatérale et unilatérale des mouvements. Il a été démontré que l'AMS contient des connexions bilatérales avec les M1 et qu'elle s'active avant les mouvements (Cunnington, Iansek, Bradshaw & Phillips, 1996; Sadato, Yonekura, Waki, Yamada & Ishii, 1997; Grefkes et al., 2008). Le CPMd, quant à lui, serait impliqué dans l'intégration des mouvements en une séquence spécifique et dans la suppression des MM dans la main inactive par la restriction de l'activité motrice du M1 actif lors d'une tâche unilatérale (Cincotta et al., 2004; Giovannelli et al., 2006; Swinnen & Wenderoth, 2004). D'autre part, les NB ont principalement une influence inhibitrice impliquant le GABA et seraient impliqués dans une multitude de fonctions, dont l'apprentissage procédural et le contrôle volontaire des mouvements (Nelson & Kreitzer, 2014; Stocco, Lebiere, & Anderson, 2010). Pour assurer une exécution précise et adéquate des mouvements volontaires, les NB réguleraient l'activité du M1, du CPMd et de l'AMS (Hoover & Strick, 1993; Jueptner & Weiller, 1998; Stocco et al., 2010).

1.1.6.1 La contribution singulière du CC à la latéralisation du contrôle moteur

Enfin, le corps calleux (CC) est une structure importante dans le contrôle des mouvements volontaires unilatéraux par sa transmission de l'inhibition du cortex actif au cortex inactif, permettant ainsi une diminution de l'activité involontaire de la main miroir et une meilleure latéralisation du mouvement. Chez les enfants de moins de 10 ans, il est possible d'observer des MM au niveau des doigts et d'enregistrer une activité corticale bilatérale lors de l'exécution d'une tâche unilatérale (Mayston et al., 1999). Le CC atteint sa maturité et une myélinisation complète vers l'âge de 10 ans et sa maturation est associée à une réduction des MMp chez l'enfant (Armatas et al., 1994; Giedd et al., 1999; Mayston et al., 1999). La myélinisation du CC assure une transmission rapide des influx nerveux, isole les axones et protège des sources d'interférence, ce qui permet une communication interhémisphérique rapide et efficace. Une maturation complète du CC est donc nécessaire pour l'exécution de mouvements unilatéraux. Chez l'adulte, l'intégrité des fibres du CC est liée à l'IIH, et plus ces fibres sont efficaces, plus l'IIH est forte (Wahl et al., 2007). En effet, le degré de myélinisation du CC est fortement corrélé au niveau d'IIH entre les deux hémisphères cérébraux (Koerte et al., 2009). Par ailleurs, le CC s'atrophie progressivement avec l'âge en raison de changements morphologiques. Ainsi, une diminution de la myélinisation et de la taille des fibres du CC est associée au

vieillesse (Mattay et al., 2002). Conséquemment, on rapporte une réduction de l'IIH et une augmentation de l'activité de l'hémisphère inactif lors d'un mouvement unilatéral, ainsi qu'une difficulté à exécuter des mouvements strictement unilatéraux chez les personnes âgées. D'ailleurs, on note une réapparition des MM, similaires à ceux des enfants de moins de 10 ans, dans cette population (Bodwell et al., 2003). En bref, le CC est une structure importante dans le contrôle des mouvements unilatéraux et lorsque sa maturité n'est pas atteinte ou que son intégrité est altérée, une IIH réduite mène à une augmentation des MMp et à l'apparition potentielle de MM.

1.2 La Tâche de Temps de Réaction Sérielle (TTRS)

1.2.1 Description de la tâche

En 1987, Nissen et Bullemer ont développé la TTRS qui, au cours des deux prochaines décennies, deviendra une tâche classique dans l'étude et la compréhension des mécanismes sous-tendant l'apprentissage de séquences motrices. La TTRS a été spécifiquement conçue pour explorer les mécanismes liés à l'apprentissage d'informations séquencées qui sont au cœur de nombreux comportements humains (Schwarb & Schumacher, 2012). Dans cette tâche, les participants sont tenus de répondre aussi rapidement que possible à la présentation d'un stimulus visuel apparaissant à l'un de quatre emplacements sur un écran, faisant référence à une touche prédéterminée à appuyer sur un clavier d'ordinateur. Lorsque le participant fait une erreur, le stimulus reste à la même position jusqu'à ce que le participant donne la bonne réponse. Certains blocs sont organisés de sorte que la présentation des stimuli est aléatoire, alors que pour les autres, la présentation du stimulus suit une séquence prédéterminée. Le temps de réaction, c.-à-d. le temps moyen que le participant met à appuyer sur la bonne touche, est mesuré pour chacun des blocs. Finalement, après plusieurs blocs avec la main droite, le participant est amené à faire la tâche avec la main gauche, où la position des stimuli de la séquence prédéterminée correspond à l'image miroir de la main droite (Perez, Wise, Willingham & Cohen, 2007).

La TTRS permet d'évaluer deux types d'apprentissage: l'apprentissage procédural (ou implicite) et l'apprentissage général (ou explicite). L'apprentissage procédural réfère à l'apprentissage spécifique de la séquence, qui est mesuré par l'amélioration des temps de réaction due à la répétition de la séquence de stimuli. Les participants exposés à la séquence effectuent les

blocs d'essais séquencés plus rapidement et plus précisément que les essais aléatoires. Ils ignorent que l'emplacement du stimulus suit une séquence prédéterminée répétée lors de la plupart des blocs de la tâche; l'apprentissage a lieu hypothétiquement hors de la conscience. L'apprentissage général réfère à l'apprentissage non-spécifique à la séquence et lié à d'autres aspects de la tâche. Notamment, la TTRS comporte des éléments perceptuels ainsi que moteurs, et l'apprentissage d'associations visuomotrices entre les positions visuelles du stimulus et les réponses motrices est nécessaire pour l'exécution adéquate de la tâche (Robertson et al., 2001; Robertson, 2007). L'apprentissage général est observable par l'augmentation progressive de la vitesse des réponses tout au long de la tâche. Enfin, la TTRS permet d'évaluer le transfert de ces deux types d'apprentissage d'un hémisphère à l'autre lorsque la tâche est effectuée avec la main opposée (Perez et al., 2007).

1.2.2 Substrats neuronaux sous-tendant les performances à la TTRS

Il est généralement accepté que l'apprentissage de séquences motrices est sous-tendu par le circuit neuronal discuté antérieurement, lequel comprend le cortex moteur et des régions corticales et sous-corticales. Des régions similaires seraient impliquées dans l'apprentissage moteur associé à la TTRS (Keele et al., 2003). Le cortex préfrontal, le striatum et le cervelet seraient aussi impliqués dans les diminutions de temps de réaction observées lors de la TTRS (Pascual-Leone et al., 1993; Robertson, Tormos, Maeda et Pascual-Leone, 2001; Torriero, Oliveri, Koch, Caltagirone et Petrosini, 2004).

1.2.2.1 La contribution particulière du cervelet à la TTRS

Comme mentionné précédemment, le cervelet joue un rôle majeur dans l'apprentissage de séquences motrices, surtout lors de phase initiale de l'apprentissage (Doya, 2000; Doyon et al., 2002; Hikosaka, Nakamura, Sakai & Nakahara, 2002; Penhune & Steele, 2012). D'abord, le cervelet reçoit des informations sensorielles et motrices des voies corticales descendantes et des voies périphériques ascendantes, et contribue à l'intégration sensorimotrice (Middleton & Strick, 1997; Schmahmann, 1997). De plus, il a de fortes connexions avec les cortex pariétal, prémoteur et frontal (Kelly & Strick, 2003; Clower, Dum & Strick, 2005; Diedrichsen, Balsters, Flavell, Cussans & Ramnani, 2009). Enfin, on pense que le cervelet participe à la formation de modèles internes et joue, ainsi, un rôle central dans la prédiction d'événements futurs, notamment

l'exécution d'une séquence motrice (Miall, 2010; Ito, 2005; Kawato, 1999, Nixon, 2003; Tesche & Karhu, 2000).

D'ailleurs, Leggio et Molinari (2015) ont suggéré que la détection de séquences serait le mode opérationnel du cervelet dans le traitement prédictif du cerveau. Un modèle interne peut être défini comme un ensemble de relations entre les commandes motrices et leurs conséquences sensorielles. Selon leur hypothèse, le cervelet détecte des séquences, simule des patrons répétitifs d'évènements structurés dans le temps ou dans l'espace et génère des modèles internes pouvant être utilisés pour faire des prédictions. Bref, le cervelet reconnaîtrait les séquences dans des évènements sériels, détecterait une violation de la séquence et reconstruirait avec succès la séquence adéquate d'évènements, contribuant à la correction des erreurs et au contrôle des mouvements en cours (Molinari, Filippini & Leggio, 2002; Penhune & Steele, 2012; Leggio & Molinari, 2015).

Des évidences causales suggèrent une contribution du cervelet à des aspects importants de l'apprentissage moteur, y compris ceux mesurés avec la TTRS. Par exemple, Gomez-Beldarrain, Garcia-Monco, Rubio et Pascual-Leone (1998) ont rapporté que des patients présentant des lésions cérébelleuses focales ne présentaient pas les réductions typiques de temps de réaction documentées pendant les blocs de séquences de la TTRS. De plus, chez des individus en santé, la perturbation de l'activité cérébelleuse par une SMT répétitive a été associée à une réduction de l'apprentissage spécifique à la séquence (Torriero et al., 2004) et une stimulation par courant continu transcrânien anodal appliquée au cervelet améliorerait à la fois l'apprentissage spécifique à la séquence et l'apprentissage général non-spécifique mesurés par la TTRS (Ferrucci et al., 2013).

1.2.2.2 Les mécanismes neuronaux du transfert intermanuel

Enfin, en ce qui concerne le transfert intermanuel des apprentissages moteurs, Perez et al. (2007) ont évalué les mécanismes neuronaux de ce processus et ont montré que l'IIH des participants était diminuée après l'exécution de la TTRS. La quantité d'IIH (de l'hémisphère d'entraînement dominant/gauche à l'hémisphère de transfert non-dominant/droit) après la tâche était corrélée avec la quantité d'apprentissage général de la main de transfert, mais pas avec la

quantité de transfert de l'apprentissage spécifique à la séquence. Ils ont conclu que la modulation de l'IIH entre les M1 peut contribuer à une performance plus rapide et plus précise par la main opposée.

1.3 Déficits d'apprentissage moteur

1.3.1 Connaissances générales

L'apprentissage moteur est un processus complexe nécessitant un bon contrôle moteur, une capacité d'association sensorimotrice adéquate et une détection efficace de séquences dans des événements sériels, lesquels seraient sous-tendus par une multitude de mécanismes neuronaux. Ainsi, lorsque des pathologies touchent ces habiletés fondamentales, on peut s'attendre à des déficits au niveau de l'apprentissage moteur.

Plus spécifiquement, des déficits dans les capacités d'apprentissage moteur ont été rapportés dans plusieurs maladies neuropsychiatriques, ainsi que dans le vieillissement normal. Dans les troubles neuro-développementaux pour lesquels des problèmes d'apprentissage sont fréquents, des difficultés d'apprentissage moteur ont été documentées chez des sujets atteints de dyslexie (trouble spécifique de la lecture), ainsi que de dysphasie développementale (trouble spécifique du langage), particulièrement au niveau de l'apprentissage implicite d'une séquence motrice (Waber et al., 2002; Stoodley, Harrison & Stein, 2006; Menghini, Hagberg, Caltagirone, Petrosini & Vicari, 2006; Hsu & Bishop, 2014). Nicolson et Fawcett (2007) ont d'ailleurs suggéré que les déficits d'apprentissage procédural soient à l'origine de plusieurs troubles neuro-développementaux. De plus, de nombreuses études ont rapporté des altérations dans l'apprentissage moteur dans la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington et la dystonie primaire (Doyon, 2008; Harrington, Haaland, Yeo & Marder, 1990; Krakauer, 2006). Enfin, dans le vieillissement normal, des déficits d'apprentissage moteur explicite ont été observés (Bennett, Madden, Vaidya, Howard & Howard Jr, 2010; King, Fogel, Albouy & Doyon, 2013; Bo, Borza & Siedler, 2009). Bref, dans tous ces cas, l'étude des déficits d'apprentissage moteur a contribué à une meilleure compréhension des différences neuropsychologiques et neurophysiologiques présentes dans ces différentes pathologies.

1.3.2 Capacités motrices chez les personnes sourdes

La perte d'un sens peut avoir des conséquences importantes sur le développement des autres habiletés d'un individu, particulièrement en ce qui concerne les interactions typiques de ce sens avec les autres modalités. En réponse au dysfonctionnement d'un réseau sensoriel, le système nerveux tente de compenser la modalité affectée par une série d'adaptations dynamiques, entre autres par une déresponsabilisation des régions sous-stimulées et une réorganisation cérébrale, de sorte que ces structures sont prises en charge par d'autres modalités. On parle alors de plasticité intermodale.

Une grande attention a été accordée aux diverses variables impliquées dans le processus de plasticité cérébrale intermodale chez les aveugles. L'une des principales conclusions des études sur les effets de la privation visuelle est que la réorganisation intermodale résulte bel et bien de l'adoption des territoires autrefois visuels par les autres modalités sensorielles. En effet, plusieurs études en imagerie cérébrale ont montré des réponses auditives et tactiles dans le cortex visuel des personnes aveugles (par exemple, pour le mode auditif; Gougoux, Zatorre, Lassonde, Voss & Lepore, 2005; Kujala et al., 1995; et pour le mode tactile; Burton, Snyder, Diamond & Raichle, 2002; Gizweksi, Gasser, De Greiff, Boehm & Forsting, 2003).

1.3.2.1 Plasticité intermodale chez l'individu sourd

Pour les sourds, l'étendue de la plasticité intermodale a été moins prise en compte. De la même manière que les études menées chez des aveugles, des études en neuro-imagerie fonctionnelle ont révélé que le système visuel pouvait s'emparer du cortex auditif privé de stimulation (par exemple, Campbell & MacSweeney, 2004; Shibata, 2007). Finney, Fine & Dobkins (2001) ont été parmi les premiers à révéler une activation du lobe temporal lors de tâches visuelles chez des personnes sourdes. Par la suite, Giraud & Lee (2007) ont observé une augmentation graduelle de l'activité métabolique du cortex auditif tout au long d'une privation auditive. Cette augmentation s'expliquerait par l'implication progressive de cette région corticale à l'exécution de fonctions non-auditives. Enfin, Bavelier et Neville (2002) ont suggéré que les changements neuroplastiques intermodaux du cerveau fluctuent selon les différentes conditions de la privation auditive, dont l'âge du début de la surdité et la synchronisation des périodes critiques associées. Plus récemment, Sharma et Glick (2016) ont également examiné les facteurs

influençant la plasticité intermodale dans la surdité et ont soulevé des éléments clés comme la durée et le degré de profondeur de la déficience auditive, ainsi que l'utilisation des stratégies de communication et d'aides auditives, dont l'appareil auditif et l'implant cochléaire (IC).

Certains soutiennent que la réorganisation intermodale permet aux personnes sourdes de développer des capacités supérieures aux personnes entendantes, en particulier pour l'utilisation de la langue des signes et de la lecture labiale. En lien avec cette hypothèse, différentes études ont révélé que des modifications cérébrales observées chez des sourds profonds peuvent entraîner des changements de perception et d'action (pour une revue, voir Dye & Bavelier, 2010). Toutefois, les résultats sensoriels et moteurs semblent manquer d'uniformité car les performances varient entre l'amélioration et la détérioration des capacités. D'ailleurs, dans le domaine visuel, les personnes sourdes manifestent à la fois des aptitudes visuelles meilleures et pires que les contrôles (pour une revue, voir Collignon, Champoux, Voss & Lepore, 2011). En effet, les performances supérieures aux contrôles semblent se limiter à la détection visuelle et la réorganisation cérébrale consécutive à une privation auditive peut mener à des performances inférieures pour des tâches visuelles complexes; par exemple, à des tâches évaluant la discrimination visuelle (Heming & Brown, 2005) ou l'attention visuelle (Smith, Quittner, Osberger & Miyamoto, 1998). Bavelier, Dye et Hauser (2006) ont proposé que les altérations de la cognition visuelle observées chez les personnes sourdes sont spécifiques aux aspects de la vision qui bénéficieraient normalement de la convergence auditive-visuelle.

1.3.2.2 Déficits moteurs chez les individus sourds

Contrairement aux études suggérant une réorganisation visuelle importante, moins d'études se sont penchées sur la possibilité d'une réorganisation motrice suite à une privation auditive et les implications fonctionnelles de tels changements intermodaux restent en grande partie inexplorées. En effet, peu d'études ont examiné les capacités motrices de personnes atteintes de surdité profonde. Savelsbergh, Netelenbos et Whiting (1991) ont suggéré que l'absence de stimulation auditive précoce pourrait contribuer à un retard de motricité chez les enfants sourds. En général, les enfants entendants réussissent nettement mieux que les enfants sourds à diverses évaluations du développement moteur (Gheysen, Loots & Van Waelvelde, 2007; Dummer, Haubenstricker & Stewart, 1996). Plus spécifiquement, plusieurs études des

capacités motrices chez les enfants sourds ont rapporté des déficits dans la coordination dynamique générale, la dextérité manuelle, les compétences visuo-motrices, l'équilibre, la capacité d'attraper une balle, ainsi que les temps de réaction et de vitesse d'exécution de mouvements plus lents (Wiegersma & Van der Velde, 1983; Savelsbergh et al., 1991; Siegel, Marchetti & Tecklin, 1991; Hartman, Houwen & Visscher, 2011).

Des capacités motrices plus complexes ont également été examinées chez l'enfant sourd. Quelques résultats suggèrent que la surdité profonde cause des perturbations des capacités non-auditives liées à l'information en série (Knutson et al., 1991; Pisoni & Cleary, 2004; Horn, Davis, Pisoni & Miyamoto, 2005), bien que l'idée voulant que la privation auditive soit la source de ces perturbations soit contestée (Thorpem Ashmead & Rothpletz, 2002; Lyness, Woll, Campbell & Cardin, 2013; Dye & Hauser, 2014). En particulier, Conway et coll. (2011) ont rapporté des déficits d'apprentissage visuel implicite chez les enfants sourds à une tâche de séquences de couleurs. Ils ont suggéré que l'exposition à un son, un signal temporellement organisé, fournit une expérience importante à l'apprentissage de motifs séquentiels dans l'environnement, s'apparentant à un « échafaudage auditif ». L'absence de stimulation auditive à un jeune âge pourrait retarder le développement des compétences du traitement général de motifs séquentiels, y compris des capacités non-auditives (Conway et coll., 2009). En termes de séquençage moteur, Schlumberger, Narbona et Manrique (2004) ont rapporté que les enfants sourds montrent un retard dans le développement de la production de mouvements séquentiels des membres. Une autre étude menée chez l'enfant sourd (Conway et coll., 2011a) a rapporté des perturbations dans la capacité à effectuer une tâche simple de *tapping* du bout des doigts. Par ailleurs, la privation auditive réduit la connectivité corticale auditive-frontale, modifiant fondamentalement l'organisation du lobe frontal (Emmorey et al., 2003) et, plus important encore, le cortex préfrontal, une structure importante pour tout type de fonction de séquençage (Conway et Pisoni, 2008; Fuster, 2001). Ainsi, il y a moins de connexions entre le lobe auditif, le lobe frontal et le cortex préfrontal. Ces changements pourraient avoir des impacts significatifs sur le développement moteur et cognitif des habiletés séquentielles (Conway, Pisoni & Kronenberger, 2009).

1.3.3 État actuel des connaissances et avenues à explorer

En résumé, la privation auditive peut engendrer une réorganisation cérébrale importante chez l'individu sourd et ce processus d'adaptations dynamiques est communément appelé la plasticité intermodale. Les modifications cérébrales suscitées par cette réorganisation peuvent par conséquent provoquer des changements perceptuels et moteurs. Alors que les capacités visuelles ont bien été étudiées chez les sujets sourds, peu de données sont disponibles quant à leurs habiletés motrices, particulièrement en ce qui concerne leurs habiletés d'apprentissage moteur. À ce jour, les capacités d'apprentissage de séquences motrices complexes n'ont pas été explorées dans une population sourde. L'impact de la surdité sur les capacités d'apprentissage moteur reste donc incertain. Ainsi, compte tenu de la présence de déficits moteurs et de perturbations de séquençage visuel chez l'enfant sourd, les capacités d'apprentissage moteur séquentiel pourraient aussi être affectées chez l'adulte sourd.

De plus, il est à noter que le peu d'études ayant examiné les capacités motrices chez les personnes atteintes de surdité ont été menées chez l'enfant. Les populations sourdes adultes offrent un modèle intéressant dans l'étude des effets moteurs d'une perte sensorielle car elles offrent la possibilité de déterminer si des déficits d'apprentissage moteur sont présents à l'âge adulte et si d'autres facteurs, comme l'âge d'apparition de la perte auditive, la durée de la période de privation auditive ou l'utilisation de technologies compensatoires pour restaurer la fonction auditive (c.-à-d. l'utilisation d'une prothèse auditive ou d'un IC) modulent l'acquisition des habiletés motrices au cours du développement.

1.3.4 Capacités motrices chez les personnes avec mouvements miroirs congénitaux (MMC)

Les patients présentant des mouvements miroirs congénitaux (MMC) sont touchés par une rare anomalie de la latéralisation du contrôle moteur. Dans ce trouble neurologique, la voie corticospinale (VCS) ne traverse pas complètement la ligne médiane, menant à la présence d'une VCS ipsilatérale. Ainsi, chaque cortex moteur se projette vers les motoneurons des deux côtés du corps. Un mouvement volontaire de la main gauche, par exemple, entraînera un mouvement simultané et similaire de la main droite chez l'individu présentant des MMC, quoique généralement à une amplitude moindre (Méneret, Trouillard, Depienne & Roze, 2015a).

1.3.4.1 Difficultés motrices dans les MMC

La latéralisation du contrôle moteur est requise pour une variété de mouvements coordonnés. Les personnes atteintes de MMC souffrent ainsi de difficultés modérées dans leurs activités de la vie quotidienne; les tâches requérant une coordination bilatérale importante et les mouvements purement unilatéraux sont particulièrement touchés (Méneret et al., 2014). Les MMC affectent principalement les extrémités distales des membres supérieurs, comme les doigts, les mains et les avant-bras (Nugent, Kolpak & Engle, 2012). D'ailleurs, de la maladresse, de la douleur et des crampes au niveau des mains lors d'activités soutenues sont rapportées, provoquant une fatigabilité marquée lors de l'écriture (Galléa, et al., 2011; Méneret, Welniarz, Trouillard & Roze, 2015). Ces mouvements symétriques anormaux ont été décrits pour la première fois par Drinkwater en 1914, mais le terme MM est introduit par Bauman en 1923. Avec une prévalence de moins de 1 sur 1 million, les MMC sont très rares. Ils ne sont pas accompagnés d'autre manifestation neurologique et durent habituellement toute la vie sans se détériorer ou s'améliorer (Méneret et al., 2015a). Par ailleurs, l'intensité des MM peut être partiellement contrôlée par la volonté lors de mouvements actifs, et les mouvements passifs d'un côté du corps ne déclenchent pas des MM de l'autre côté du corps (Galléa et al., 2013).

Une étude de cas cliniques par Schott et Wyke (1981) s'est penchée sur les déficits moteurs présents chez les personnes atteintes de MMC. Ces patients ont reçu une évaluation neuropsychologique comprenant des tests d'intelligence (WAIS) et d'aptitudes motrices (découpage au ciseau, traçage du labyrinthe, placement de pièces de monnaie et d'allumettes dans une boîte, traçage de lignes). Les aptitudes psychomotrices ont été évaluées à l'aide de tests de rapidité du mouvement et du test de dextérité de Perdue. Les résultats comportementaux variaient entre maladroit et lent à normal. Les auteurs ont conclu que les problèmes fonctionnels causés par ces mouvements anormaux sont généralement légers à modérés; dactylographier et jouer du piano sont souvent impossibles, alors que coudre, manipuler des boulons et écrous, ainsi que d'autres tâches mécaniques fines semblent présenter peu de difficultés. Ceci est possiblement dû au fait que des activités telles que jouer du piano exigent une activité indépendante et séparée des deux mains, alors que beaucoup d'autres tâches nécessitent une activité indépendante mais coordonnée des deux mains (Schott & Wyke, 1981).

1.3.4.2 Gènes identifiés dans les MMC: Le gène *RAD51*

À ce jour, des études ont révélé l'existence de deux gènes impliqués dans les MMC, *RAD51* et *DCC*. Le gène *RAD51* a d'abord été décrit comme étant impliqué dans la réparation et le maintien de l'intégrité de l'ADN (Costanzo, 2011; Park et al., 2008). Depuis, un rôle dans le guidage axonal de la VCS a été avancé suite à la découverte de sa présence dans une sous-population d'axones en développement au niveau de la décussation pyramidale (Depienne et al., 2012). Une perturbation du guidage axonal expliquerait la présence d'une VCS ipsilatérale pathologique causant des MMC chez les personnes porteuses de la mutation *RAD51*. D'ailleurs, une étude neurophysiologique a rapporté des anomalies au niveau du système moteur et des interactions interhémisphériques chez des individus présentant des MMC et étant porteur d'une mutation du gène *RAD51* (Galléa et al., 2013). Les sujets atteints présentaient une décussation anormale de la VCS, une IIH diminuée et une activation bilatérale anormale des M1 lors de mouvements unilatéraux volontaires, ainsi qu'une activation anormale de l'AMS lors de mouvements unilatéraux et bilatéraux. Les auteurs ont conclu que la latéralisation adéquate du contrôle moteur requière une interaction juste et précise entre la communication interhémisphérique et les circuits corticospinaux (Galléa et al., 2013).

1.3.4.3 Gènes identifiés dans les MMC: Le gène *DCC*

Pour sa part, le gène *DCC* (Deleted in Colorectal Cancer) a initialement été décrit comme étant un suppresseur tumoral vu que, dans la majorité des cancers du côlon en phase terminale, une absence ou une réduction importante de la protéine *DCC* a été observée (Fearon et al., 1990; Hedrick et al., 1994). Récemment, une étude de Srour et collègues (2010) menée en collaboration avec notre laboratoire a rapporté qu'une mutation sur le gène *DCC* pouvait causer des MMC (Srour et al., 2010). Une mutation sur le gène *DCC* a effectivement été découverte dans une famille Québécoise dont plusieurs membres présentent des MMC (Srour et al., 2009). Le gène *DCC* code pour la protéine Netrin-1, un récepteur impliqué dans le guidage axonal, particulièrement lors du croisement des axones au niveau de la ligne médiane (Depienne et al., 2011; Flores, 2010; Keino-Masu et al., 1996; Srour et al., 2010). À ce jour, trois mutations différentes sur le gène *DCC* dans trois familles différentes ont été identifiées en lien avec la présence de MMC, suggérant une hétérogénéité génétique à l'origine des MMC (Depienne et al.,

2011). Par ailleurs, une étude utilisant une technique knock-out (invalidation génétique) a permis de confirmer le rôle du gène DCC dans les MMC en inactivant le gène DCC chez des souris. Il a alors été démontré que les souris knock-out se déplacent par sauts comme un kangourou (Finger et al., 2002). De façon similaire aux personnes atteintes de MMC, chaque mouvement de ces souris est symétrique, la capacité à exécuter des mouvements strictement unilatéraux ayant disparu avec l'inactivation du gène DCC. Enfin, Srour et collaborateurs (2010) ont proposé qu'une mutation du gène DCC diminuerait l'efficacité de la protéine Netrin-1 et qu'une projection anormale de la VCS ipsilatérale en résulterait en raison d'une décussation pyramidale perturbée.

Tout récemment, notre laboratoire (Vosberg et al., 2019) a rapporté les résultats d'une étude menée auprès des membres d'une famille québécoise dont certains sont porteurs d'une mutation sur le gène DCC *sans* MM (DCC/MM-) et d'autres sont porteurs d'une mutation sur le gène DCC *avec* MM (DCC/MM+). Cette étude rapporte que la présence de MMC est associée à l'activation bilatérale des régions motrices lors de mouvements simples, à une diminution marquée de l'IIH, et à la présence d'une VCS ipsilatérale. À l'instar de Galléa et collaborateurs (2013), Vosberg et al. (2019) ont suggéré que le contrôle moteur unilatéral dépend de circuits corticospinaux sélectifs et d'une communication interhémisphère adéquate. Par ailleurs, cette étude a rapporté que les individus porteurs d'une mutation du gène DCC, indépendamment de la présence ou de l'absence de MM, présentent une réduction de la connectivité fonctionnelle entre le M1 et le cervelet, ainsi qu'une diminution de l'intégrité de la matière blanche du corps calleux, suggérant un effet de la mutation génétique indépendant du phénotype « mouvement miroirs ».

1.3.5 État actuel des connaissances et avenues à explorer

En résumé, les personnes atteintes de MMC présentent des mouvements symétriques anormaux causant des problèmes fonctionnels de sévérité légère à modérée. Les mouvements volontaires purement unilatéraux, ainsi que les actions motrices nécessitant une coordination bilatérale soutenue sont particulièrement affectés. Des mutations sur les gènes RAD51 et DCC sont responsables des MMC et semblent être impliquées dans le croisement anormal de la VCS dans cette population. Ainsi, des projections anormales seraient la cause des MMC puisque chacun des cortex moteurs innervent les deux mains. Finalement, les MMC seraient associés à une activité bilatérale des régions motrices lors de l'exécution d'un mouvement et à une diminution

marquée de l'IIH.

Alors que les processus neurophysiologiques ont été décrits chez des patients présentant de MMC, très peu de données sont disponibles quant à leurs capacités motrices, particulièrement en ce qui concerne leurs habiletés d'apprentissage moteur. À ce jour, les capacités d'apprentissage de séquences motrices complexes n'ont pas été explorées dans une population présentant MMC. L'impact de la présence MMC sur les capacités d'apprentissage moteur reste donc incertain. Ainsi, compte tenu des difficultés motrices documentées, ainsi que de l'IIH réduite rapportée chez les personnes présentant des MMC, les capacités d'apprentissage moteur séquentiel pourraient aussi être atteintes dans cette population.

1.4 Objectifs expérimentaux et hypothèses

1.4.1 Article 1: Apprentissage moteur procédural réduit chez les sourds

L'objectif principal de la première étude est d'examiner les capacités d'apprentissage moteur chez l'individu sourd à l'aide de la TTRS. L'objectif secondaire de l'étude est de corrélérer les données dans les différentes tâches avec les caractéristiques de la perte auditive. Compte tenu de la présence de déficits moteurs et de perturbations de séquençage visuel chez l'enfant sourd, nous émettons les hypothèses suivantes:

1. La privation auditive résultera en une diminution des capacités d'apprentissage moteur séquentiel. Plus spécifiquement, les capacités d'apprentissage spécifique de la TTRS seront réduites chez les personnes sourdes adultes.
2. De plus grands changements moteurs au niveau de la tâche comportementale, seront corrélés avec i) une durée plus longue de surdité, ii) une surdité debutant en bas âge, iii) une plus grande utilisation de stratgies de communication et iv) une durée plus courte d'utilisation d'aides auditives.

1.4.2 Article 2: Apprentissage moteur et MM physiologiques chez les porteurs de la mutation DCC avec et sans MM

L'objectif principal de la seconde étude est d'examiner les capacités d'apprentissage moteur à l'aide de la TTRS chez les membres d'une famille dont certains sont porteurs d'une mutation sur le gène DCC et présentent des MMC. L'objectif secondaire de l'étude est d'investiguer les effets physiologiques de la TTRS sur ces sujets en mesurant les MMp avant et après la tâche et de corrélérer la modulation des MMp par la TTRS avec l'IIH mesurée précédemment par Vosberg et collaborateurs (2019). Étant donné l'IIH réduite des sujets atteints de MMC, nous émettons les hypothèses suivantes :

1. La présence de MMC sera associée à une augmentation du transfert interhémisphérique des deux types d'apprentissage moteur.
2. La présence de MMC sera associée à une augmentation des MMp suite à l'entraînement moteur par la TTRS. De plus, chez les sujets présentant des MMC, l'augmentation des MMp après la TTRS sera inversement corrélée à la mesure de l'IIH.
3. Étant donné l'IIH normale documentée chez les sujets porteurs de la mutation sur le gène DCC ne présentant pas de MMC, ces derniers seront similaires aux participants contrôles sur les mesures comportementales et physiologiques.

Chapitre 2:

Article 1: Reduced procedural motor learning in deaf individuals

Reduced procedural motor learning in deaf individuals

Justine Lévesque^{1,2}, Hugo Théoret¹ and François Champoux^{1,2,3}

¹Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), Montréal, Québec, Canada ; ²Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain, Institut Raymond-Dewar, Montréal, Québec, Canada ; ³École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Corresponding author:

François Champoux, PhD
École d'orthophonie et d'audiologie
Faculté de médecine, Université de Montréal
C.P. 6128, Succursale Centre-Ville
Montréal (Québec), H3C 3J7
Canada
Tél. : (514) 343-6111 #37181
Fax.: (514) 343-2115
E-mail: francois.champoux@umontreal.ca

Keywords: Deafness; cochlear implant; hearing loss; motor learning; plasticity; sensory deprivation; serial reaction time task.

Article publié dans *Frontiers in human neuroscience*, 2014, 8, p.343

2.1 Abstract

Studies in the deaf suggest that cross-modal neuroplastic changes may vary across modalities. Only a handful of studies have examined motor capacities in the profoundly deaf. These studies suggest the presence of deficits in manual dexterity and delays in movement production. As of yet, the ability to learn complex sequential motor patterns has not been explored in deaf populations. The aim of the present study was to investigate the procedural learning skills of deaf adults. A serial reaction-time task (SRTT) was performed by 18 deaf subjects and 18 matched controls to investigate possible motor alteration subsequent to auditory deprivation. Deaf participants had various degrees of hearing loss. Half of the experimental group were early-deaf adults mostly using hearing aids, the remaining half were late-deaf adults using a cochlear implant (CI). Participants carried out a repeating 12-item sequence of key presses along with random blocks containing no repeating sequence. Non-specific and sequence-specific learning was analyzed in relation to individual features related to the hearing loss. The results revealed significant differences between groups in sequence-specific learning, with deaf subjects being less efficient than controls in acquiring sequence-specific knowledge. We interpret the results in light of cross-modal plasticity and the auditory scaffolding hypothesis.

2.2 Introduction

Studies in the deaf suggest that cross-modal neuroplastic changes may vary across modalities (Bavelier and Neville, 2002). Sensory and motor outcomes seem to lack uniformity, as they vary between the heightening and lowering of abilities (for a review, see Collignon et al., 2011). In the visual domain, deaf individuals manifest both better and worse visual skills than hearing controls. Bavelier et al. (2006) have proposed that changes in visual cognition are selective to those attentionally demanding aspects of vision that would normally benefit from auditory-visual convergence. In the motor domain, Savelsbergh et al. (1991) have suggested that the lack of early auditory input could contribute to the motor delays in basic motor tasks observed in deaf children. Research has since shown that deaf children perform on average significantly worse than hearing children on different standardized tests of motor development (Dummer et al., 1996; Gheysen et al., 2008). More specifically, several studies of motor capacities in deaf children have reported deficits in general dynamic coordination, visual-motor skills, balance, ball catching abilities, as well as slower reaction times and speed of movement execution (Wiegersma and Van der Velde, 1983; Savelsbergh et al., 1991; Siegel et al., 1991; Hartman et al., 2011).

Several studies suggest that profound deafness may result in disturbances in non-auditory abilities related to serial order information (Knutson, 1991; Pisoni and Cleary, 2004; Horn et al., 2005), although there is some debate as to whether auditory deprivation is the basis of such disturbances (Thorpe et al., 2002; Lyness et al., 2013; Dye & Hauser, 2014). In particular, Conway et al. (2011b) have reported deficits of visual implicit learning abilities in deaf children on a color-sequence task. They have proposed that exposure to sound, a temporally-arrayed signal, provides important experience with learning of sequential patterns in the environment (a sort of “auditory scaffolding”) and that a lack of experience with sound at a young age may delay the development of domain-general processing skills of sequential patterns including non-auditory abilities (Conway et al., 2009). Considering the findings of motor deficits along with disturbances in non-auditory complex sequencing in deaf children, sequential motor learning skills may also be affected by deafness. Moreover, higher-level motor processing skills have only been tested in deaf children. The adult deaf population offers the opportunity to investigate whether motor learning deficits are also present at an adult age and if other factors, such as age

of onset of the hearing loss, the duration of auditory deprivation period or the use of compensatory technologies to restore auditory function (i.e. use of a hearing-aid or a CI) modulate motor skill acquisition during development.

The aim of this study was to investigate the procedural learning skills of deaf adults. Motor capacities in profoundly deaf adults were assessed with the serial reaction time task (SRTT: Nissen and Bullemer, 1987). The SRTT, a choice reaction time task, requires participants to indicate the position of a visual stimulus through a motor action. Visual stimuli appear at one of several spatial locations and participants are required to indicate this location through motor movement as quickly as possible. The experimental design contains a sequence of visual stimuli, which is repeated. Participants are naïve to this experimental parameter. The SRTT is believed to involve two types of learning: sequence-specific learning and non-specific learning. The former is measured through reaction time improvement following the repetition of the visual-motor sequence. The latter is considered to be a general decrease in reaction time throughout the task. Beyond examining if the general delays in motor tasks observed in deaf individuals are related to procedural learning, the many features of hearing loss that might be responsible for increased or decreased motor learning (i.e. the duration of auditory deprivation, the nature, degree and age of onset of sensory loss and the duration of profound deafness without using hearing devices) were also investigated.

2.3 Material and Methods

2.3.1 Participants

18 deaf individuals with various degrees of hearing loss (6 males and 12 females) aged 20 to 65 (mean age =36) were recruited for this study. An equal number of normal-hearing control participants matched for age and sex served as controls. All participants were right-handed. All deaf participants had a severe to profound (auditory detection threshold beyond 71 dB HL) bilateral sensorineural hearing loss. Nine participants had a CI. No participant had two CIs. For all deaf individuals using a CI and control subjects, pure-tone detection thresholds were within normal limits (30 dB HL or less) at octave frequencies ranging from 250 to 6000 Hz. As for the other deaf individuals, all except three individuals (D1, D3 and D7) were routinely using hearing devices. Auditory performance with hearing devices appeared to be greatly variable,

from being only able to detect loud sounds, to being able to identify monosyllabic words without visual cues. Table 1 presents the clinical profile of the deaf participants. All participants gave their written informed consent and the ethics committee of the Faculty of Medicine of the University of Montreal approved the protocol.

2.3.2 Procedure and stimuli

The SRTT was presented on a computer with SuperLab software (version 4.5.3; Cedrus, San Pedro, CA). The task consisted of the visual presentation of 4 horizontally aligned dots. Each dot represented a number from 1 to 4 on the computer's keyboard. The left-most dot was associated with "1", the second left-most dot was associated with "2", the second right-most dot was associated with "3", and the right-most dot was associated with "4" on the computer keyboard. The visual stimuli, in this case asterisks, varied from the 4 possible positions. The apparition of an asterisk in one of the four positions indicated which key to press. Participants were told to press the key on the keyboard corresponding to the position of the asterisk as fast as possible with the appropriate finger (for the right hand: index at position 1, middle finger at position 2, ring finger at position 3 and little finger at position 4). The asterisk changed position only when the correct key was pressed. When the participant made a mistake, the stimulus stayed at the same position until the participant gave the correct answer.

The task consisted of 14 blocks to be completed with the right hand. For each block, twelve finger positions designated by asterisks were presented (ex: • * • • to represent a key press by the middle finger). Each block consecutively displayed 12 such sequences. Some blocks presented a random sequence of key-press stimuli, whereas others followed a predetermined sequence corresponding to the following positions: 4-2-3-1-1-3-2-1-3-4-2-4. The task included an initial practice block of random-order key presses (R1) to familiarize participants with the task. A second block of random-order key presses (R2) was used to determine initial performance. Following these two initial blocks, ten trials of the predetermined sequence order (A1 to A10) were presented with a random block (R3) inserted between A5 and A6. One last block of random-order key presses (R4) followed A1-A10 and R3. The reaction time, defined as the mean time taken by participants to press the correct key, was measured for each block.

2.3.3 Data analysis

The learning effect was calculated as the difference in reaction time between the first (A1) and the last block (A10) of the repeated pre-determined sequence blocks. Non-specific learning was calculated as the difference in reaction time between the second (R2) and last random blocks (R4). To eliminate any learning effect that may arise due to habituation during task execution and to measure sequence-specific learning, the difference in reaction times between the last random block (R4) and the sequential block that preceded it (A10) was calculated. An analysis of variance based on groups, block variables, and the sequence type (repeated vs. random) was performed. To examine if control and deaf individuals had similar improvements following training, we examined the percent change in median reaction times between the first and last training blocks $((A1-A10)/A1)$. Percent change in median reaction times in the last block of the repeating sequence relative to the subsequent random block $((A10-R4)/A10)$ was also calculated.

Mean number of errors (wrong key presses) was also calculated to ensure stable overall accuracy during the course of the experiment. Finally, the performance level of deaf individuals was examined in relation with the characteristics of the hearing loss.

2.4 Results

2.4.1 Reaction time in sequence and random blocks

Performance at the SRTT is shown in Figure 1. As expected, both groups showed progressive decreases in reaction time between the first (A1) and the last training block (A10) (Figure 1A). Both groups showed explicit non-specific learning (R2-R4) and showed sequence-specific learning when controlling for task exposure (A10-R4; Figure 1A). Analysis confirmed that both groups showed some level of motor learning during the task. Significant differences in reaction times were found for each group when comparing blocks A1-A10 (Control: $t_{17}=8,536$; $P<0.001$; Deaf: $t_{17}=5,853$; $P<0.001$), R2-R4 (Control: $t_{17}=3,059$; $P=0.007$; Deaf: $t_{17}=2,947$; $P=0.009$), and R4-A10 (Control: $t_{17}=13,802$; $P<0.001$; Deaf: $t_{17}=10,213$; $P<0.001$).

Further analyses were conducted to explore possible group differences. An analysis of variance with group (control; deaf) as between-subjects factor and training block (A1-10) as a within-subjects factor was conducted. The main effect of group on median reaction times was not significant ($F_{1,34}=1.722$; $P=0.198$; $\eta^2=0.048$). As expected, there was a main effect for training block ($F_{1,34}=36.114$, $P<.001$, $\eta^2=0.515$) and the interaction between factors was not significant ($F_{1,34}=1.127$, $P=0.343$, $\eta^2=0.032$). An analysis of variance with group (control; deaf) as between-subjects factor and random block (R1, R2, R3 and R4) as a within-subjects factor was also conducted. Again, the main effect of group on median reaction times was not significant ($F_{1,34}=1.272$; $P=0.267$; $\eta^2=0.036$). There was a main effect for training block ($F_{1,34}=21.018$, $P<.001$, $\eta^2=0.382$) and the interaction between factors was not significant ($F_{1,34}=0.556$, $P=0.645$, $\eta^2=0.016$). There was no group difference in mean response accuracy during the task ($F_{1,34}=0.128$; $P=0.723$).

2.4.2 Percent change in reaction time: non-specific and specific effect of learning

In order to determine which of the conditions was different between groups, we then performed two separate ANOVAs. The effect of the training block (i.e. non-specific effect of learning) was not significant when percent change in reaction times $((A1-A10)/A1)$ for each participant was used to compute a between-group (control; deaf) analysis of variance ($F_{1,34}=0.894$; $P=0.351$; Figure 1B). This indicates that control and deaf individuals improved similarly after 10 training blocks. In opposition, the results suggest that deaf individuals benefited significantly less than controls from 10 training blocks of a repeating sequence relative to the subsequent random block (i.e. specific effect of learning). Indeed, the sequence-specific effect of learning was significant when percent change in reaction times $((A10-R4)/A10)$ for each participant was used to compute the analysis of variance ($F_{1,34}=12.682$; $P=0.001$; Figure 1B).

The performance level of deaf individuals was examined further in relation with CI use. The non-specific effect of learning ($F_{1,16}=0.515$; $P=0.484$) and the sequence-specific of learning ($F_{1,16}=0.014$; $P=0.907$) were not significant when percent change in reaction times for each participant was used to compute between-group (CI users; non-users) analysis of variance

(Figure 1C). Finally, we also examined the results in relation to the characteristics of the hearing loss. After correcting for multiples comparisons (corrected p -value = 0.0125), there were no significant relationships between the sequence-specific effect of learning and the characteristic of the hearing loss, including the duration of deafness, the age at onset of hearing loss or the duration of profound hearing loss for individuals not using a hearing device (i.e. hearing aid or CI). There was also no significant relationship between the sequence-specific effect of learning and the duration of CI use.

2.5 Discussion

In the present study, the SRTT was used to investigate whether procedural motor learning differs in the deaf compared to hearing individuals. Although we recognize that the SRTT has both motor and perceptual learning components, we hold, in agreement with Willingham (1999) and Deroost and Soetens (2006), that the task concerns primarily motor learning. Research has shown perceptual learning to be rather limited and secondary to response-related learning in complex sequencing tasks (Kelly and Burton, 2001; Remillard, 2003; Deroost and Soetens, 2006). Moreover, a recent study by Hallgató and colleagues (2013) has provided evidence of differential consolidation of perceptual and motor learning at a modified SRTT, with motor knowledge transferring more effectively than perceptual knowledge with time. Their results further support the notion that motor learning plays a primary role in sequential learning. Motor learning was observed amongst participants of both groups in our study. A significant difference was measured for reaction times between the first (A1) and last blocks (A10) of the repeated sequence but also between the last repeated sequence block (A10) and the last random block (R4). The difference between A10 and R4 indicates sequence-specific learning on this motor task, while eliminating any learning effect due to habituation and knowledge of the task. A non-specific learning effect was measured by a decrease in reaction time between the second (R2) and last random blocks (R4). This reaction time difference between R2 and R4 was significant for both groups, which likely reflects an improvement of the skill involved in selecting and pressing the correct keys throughout the experimentation (Willingham, 1999). Yet, although no significant difference was found between deaf and hearing subjects for the training blocks, it should be mentioned that the reported effect sizes suggest some differences may be present, but obscured by variability. Beside this lack of evidence on baseline reaction time for both groups, a

significant difference was observed when we compared the two groups in sequence-specific learning; participants in the deaf group were significantly less efficient than controls in acquiring sequence-specific knowledge. There were no correlations between task performance in the deaf group and other characteristics of the hearing loss.

Our results stress the importance of acquiring knowledge on the motor reorganization that occurs following a period of prolonged deafness. The current body of research studying how deafness alters the perception of the external world suggests that a prolonged period of deafness can lead to significant alterations in sensory processing (for a review, see Bavelier and Neville, 2002; Collignon et al., 2011). Until now, deafness rehabilitation methods have reflected these findings and have generally been met with success. Research data, particularly in the visual domain, have helped in predicting functional outcomes on an individual basis prior to cochlear implantation (e.g. Giraud and Lee, 2007; Lee et al., 2007; Buckley and Tobey, 2011; Sandmann et al., 2012). Research data have also allowed more effective patient counseling and expectation management. Moreover, these data have led to the understanding of why some individuals make better use of their CI following surgical implantation while others struggle in very specific perceptual situations (see Landry et al., 2012).

The results reported in this study are in agreement with what has been found in previous studies examining sequential learning in the deaf. According to Conway et al. (2011b), deaf individuals are less skilled at learning implicit sequences, but perform normally in explicit non-specific learning. These authors showed evidence of this phenomenon for visual implicit sequence learning. Importantly, visual sequential abilities correlated with duration of auditory exposure; greater auditory exposure led to improved skills for sequential processing. Conway et al. (2009) have proposed that exposure to sounds at a young age supports the learning and representation of sequential patterns and have termed the role of sound in the development of sequencing abilities the “auditory scaffolding” hypothesis. According to this assumption, auditory scaffolding is absent in individuals with congenital profound deafness. This absence would thus result in brain reorganization and disturbance to non-auditory sequencing abilities. The experimental group in this study and the study by Conway et al. (2011b) did not share the same characteristics of deafness, however. Participants in their study were children between the

ages of 5 and 10 with a CI. The participants in the present study were all adults over 20 years of age with heterogeneous audiological profiles. Most importantly, only half of the participants were using a CI and 7 of the 9 remaining participants were fitted with hearing aids. Still, the procedural learning difficulty reported here in deaf adults using various hearing aids technology corroborates the auditory scaffolding hypothesis as derived using data from children with CIs.

The possible factors explaining performance in the deaf should be interpreted cautiously. In the present study, all deaf participants without a CI acquired deafness before the age of 6 and all deaf participants with a CI acquired deafness after the age of 5 (range 5 to 39 years old). However, all except two participants had more than 15 years of hearing loss and only two had more than 7 years of profound deafness without using hearing devices. In that regard, CI users and non-users were identical. Relationship between learning performance and the use of a CI is also difficult to interpret. Indeed, all participants were implanted at least at 15 years of age and the duration of CI use was very similar across individuals (between 5 and 9 years). Due to the similar time frame of these two variables, distinguishing between the duration of CI use and the impact of the age at the moment of the cochlear implantation is also impossible to determine.

This study shows that deafness can lead to problems in sequence processing that may reflect deficits in motor learning. This contributes to the small but growing literature on sequence processing and sequence learning and the role of audition in shaping such processes. In order to support the implication of each features of the hearing loss in procedural learning, however, further experiments comprising deaf individuals with various degrees of language exposure (see Lyness et al., 2013) and auditory exposure will be needed.

2.6 Acknowledgements

This work was supported by grants from the National Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) and the Fonds de Recherche du Québec –Santé (FRQS). We also thank Simon Landry for his help in revising the manuscript.

2.7 References

- Bavelier, D., Dye, M.W., and Hauser, P.C. (2006). Do deaf individuals see better? *Trends Cogn. Sci.* 10, 512-518.
- Bavelier, D., and Neville, H.J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how? *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 443-452.
- Buckley, K.A., and Tobey, E.A. (2011). Cross-modal plasticity and speech perception in pre- and postlingually deaf cochlear implant users. *Ear Hear.* 32, 2-15.
- Collignon, O., Champoux, F., Voss, P., and Lepore, F. (2011). Sensory rehabilitation in the plastic brain. *Prog. Brain Res.* 191, 211-231.
- Conway, C.M., Pisoni, D.B., and Kronenberger, W.G. (2009). The Importance of Sound for Cognitive Sequencing Abilities: The Auditory Scaffolding Hypothesis. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 18, 275-279.
- Conway, C.M., Karpicke, J., Anaya, E.M., Henning, S.C., Kronenberger, W.G., and Pisoni, D.B. (2011a). Nonverbal cognition in deaf children following cochlear implantation: motor sequencing disturbances mediate language delays. *Developmental Neuropsychology.* 36, 237-254.
- Conway, C.M., Pisoni, D.B., Anaya, E.M., Karpicke, J., and Henning, S.C. (2011b). Implicit sequence learning in deaf children with cochlear implants. *Dev. Sci.* 14, 69-82.
- Deroost, N., and Soetens, E. (2006). Perceptual or motor learning in SRT tasks with complex sequence structures. *Psychol. Res.* 70, 88-102.
- Dummer, G.M., Haubenstricker, J.L., and Stewart, D.A. (1996). Motor skill performances of children who are deaf. *Adapt. Phys. Act. Q.* 13, 400-414.
- Dye, M. W., and Hauser, P. C. (2014). Sustained attention, selective attention and cognitive control in deaf and hearing children. *Hear. Res.* 309, 94-102.
- Gheysen, F., Loots, G., and Van Waelvelde, H. (2008). Motor development of deaf children with and without cochlear implants. *J. Deaf Stud. Deaf Educ.* 13, 215-224.
- Giraud, A.L., and Lee, H.J. (2007). Predicting cochlear implant outcome from brain organisation in the deaf. *Restor. Neurol. Neurosci.* 25, 381-390.

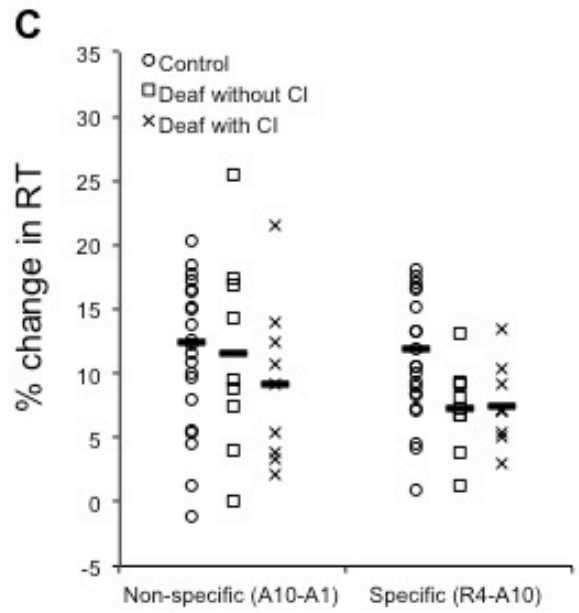
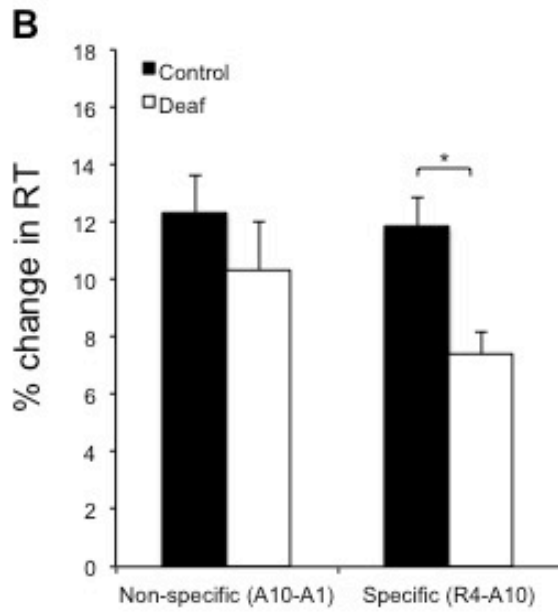
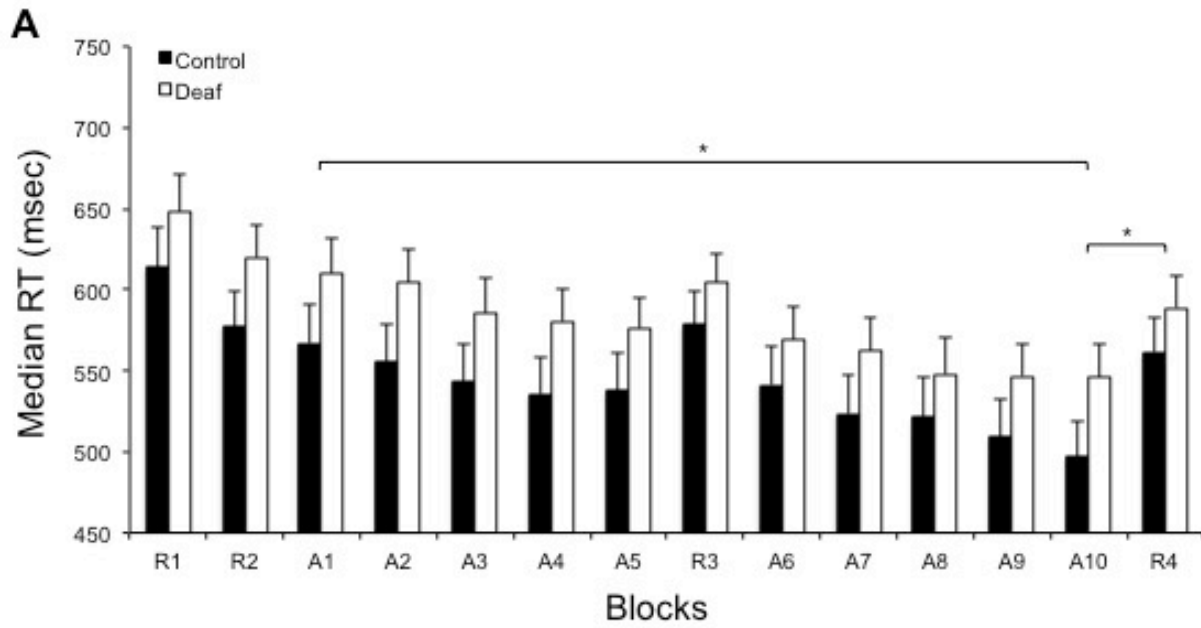
- Hallgató, E., Győri-Dani, D., Pekár, J., Janacsek, K., and Nemeth, D. (2013). The differential consolidation of perceptual and motor learning in skill acquisition. *Cortex*. 49, 1073-1081.
- Hartman, E., Houwen, S., and Visscher, C. (2011). Motor skill performance and sports participation in deaf elementary school children. *Adapt. Phys. Activ. Q.* 28, 132- 145.
- Hauser, P. C., Cohen, J., Dye, M. W., and Bavelier, D. (2007). Visual Constructive and Visual–Motor Skills in Deaf Native Signers. *J. Deaf Stud. Deaf Educ.* 12, 148-157.
- Horn D.L., Davis R.A.O., Pisoni D.B., and Miyamoto R.T. (2005). Development of visual attention skills in prelingually deaf children who use cochlear implants. *Ear Hear.* 26,389–408
- Kelly, S.W., and Burton, A.M. (2001). Learning complex sequences: no role for observation? *Psychol. Res.* 65, 15-23.
- Knutson J.F., Hinrichs J.V., Tyler R.S., Gantz B.J., Schartz H.A., and Woodworth G. (1991). Psychological predictors of audiological outcomes of multichannel cochlear implants. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 100, 817–822.
- Landry, S., Lévesque, J., and Champoux, F. (2012). Brain plasticity an obstacle for cochlear implant rehabilitation. *The Hearing Journal* 65, 18-20.
- Lee, H.J., Giraud, A.L., Kang, E., Oh, S.H., Kang, H., Kim, C.S., and Lee, D.S. (2007). Cortical activity at rest predicts cochlear implantation outcome. *Cereb. Cortex* 17, 909-917.
- Lyness, C. R., Woll, B., Campbell, R., and Cardin, V. (2013). How does visual language affect crossmodal plasticity and cochlear implant success? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 37, 2621-2630.
- Nissen, M.J., and Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: evidence from performance measures. *Cognit. Psychol.* 19, 1–32.
- Pisoni, D. B., and Cleary, M. (2004). "Learning, memory, and cognitive processes in deaf children following cochlear implantation," in *Springer handbook of auditory research: Auditory prosthesis, SHAR*, eds F. G. Zeng, A. N. Popper, & R. R. Fay (New York, NY: Springer), 377–426.
- Remillard, G. (2003). Pure perceptual-based sequence learning. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 29, 581-597.

- Sandmann, P., Dillier, N., Eichele, T., Meyer, M., Kegel, A., Pascual-Marqui, R.D., Marcar, V.L., Jäncke, L., and Debener, S. (2012). Visual activation of auditory cortex reflects maladaptive plasticity in cochlear implant users. *Brain*. 135, 555-568.
- Savelsbergh, G.J., Netelenbos, J.B., and Whiting, H.T. (1991). Auditory perception and the control of spatially coordinated action of deaf and hearing children. *J. Child Psychol. Psychiatry* 32, 489-500.
- Schlumberger, E., Narbona, J., and Manrique, M. (2004). Non-verbal development of children with deafness with and without cochlear implants. *Dev. Med. Child Neurol*. 46, 599-606.
- Siegel, J.C., Marchetti, M., and Tecklin, J.S. (1991). Age-related balance changes in hearing-impaired children. *Phys. Ther.* 71, 183-189.
- Thorpe, A. M., Ashmead, D. H., and Rothpletz, A. M. (2002). Visual attention in children with normal hearing, children with hearing aids, and children with cochlear implants. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 45, 403-413.
- Wiegersma, P.H., and Van der Velde, A. (1983). Motor development of deaf children. *J. Child Psychol. Psychiatry* 24, 103-111.
- Willingham, D.B. (1999). Implicit motor sequence learning is not purely perceptual. *Mem. Cognit.* 27, 561-572.

2.8 Figure

Figure 1: Results on the serial reaction time task in controls (n=18) and in deaf individuals (n=18)

Legend: (A) Response time (RT) in random and sequence blocks during the SRTT. The abscissa shows block type in temporal order, and the ordinate shows median RT. Note the significant, progressive RT shortening in sequence A (A1–A10 blocks) as well as the significant sequence-specific learning when controlling for task exposure (A10–R4) in both groups. (B) This panel depicts similar RT reductions (in percent change) in control relative to the deaf after 10 training blocks (A1 vs. A10). The histogram, however, illustrates the significantly greater sequence-specific RT increase (in percent change) from the last training block (A10) to the immediately following random block (R4) in control relative to the deaf individuals. (C) Individual results of the control and the deaf with or without a cochlear implant (CI). Group averages are shown with horizontal bars. (*) corresponds to $P < 0.001$.



2.9 Table

Table 1. Clinical profile of the deaf participants

Subjects	Sex	Age	Age at onset of deafness (years)	Cause of deafness	Deafness duration (years)	Duration of deafness without using hearing devices (years)	Principal mode of communication	Duration of CI use
D1	F	25	0 (congenital)	Hereditary	25	25	Manual	-
D2	M	32	0 (congenital)	Hereditary	32	0	Manual	-
D3	M	20	0 (congenital)	Hereditary	20	20	Manual	-
D4	F	30	0 (congenital)	Hereditary	30	3	Oral	-
D5	F	45	0-22 (progressive)	Hereditary	45	0	Oral	-
D6	F	33	0 (congenital)	Ototoxicity	33	3	Oral	-
D7	F	47	0 (congenital)	Anoxia	47	7	Oral	-
D8	F	26	0 (congenital)	Ototoxicity	26	0	Oral	-
D9	F	28	6 (congenital)	Unknown	6	0	Oral	-
CI0	F	34	14-29 (progressive)	Hereditary	20	3	Oral	5
CI1	F	64	19-55 (progressive)	Hereditary	45	1	Oral	9
CI2	F	25	9-16 (progressive)	Hereditary	16	1	Oral	9
CI3	M	53	39-44 (progressive)	Unknown	14	0	Oral	9
CI4	F	38	7-31 (progressive)	Unknown	31	1	Oral	7
CI5	F	36	21-27 (progressive)	Unknown	15	1	Oral	9
CI6	M	23	5-18 (progressive)	Hereditary	18	1	Oral	5
CI7	M	66	22-58 (progressive)	Meningitis	44	0	Oral	8
CI8	M	25	9-16 (progressive)	Hereditary	16	1	Oral	9

D=deaf individual without cochlear implant; CI=cochlear implant user.

Chapitre 3:

Article 2: Motor learning and physiological mirroring in DCC
mutation carriers with and without mirror movements

Motor learning and physiological mirroring in *DCC* mutation carriers with and without mirror movements

Justine Lévesque¹, Vincent Beaulé¹, Hugo Théoret^{1,2}

¹Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

²Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire de l'Hôpital Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

Corresponding author:

Hugo Theoret, PhD

Department of psychology

University of Montreal

CP 6128, Succ. Centre-Ville

Montreal, Qc, Canada, H3C3J7

Tel: 514-343-6362

E-mail: hugo.theoret@umontreal.ca

Keywords: Mirror movements; Deleted in Colorectal Cancer; Motor learning; Serial Reaction Time Task; Physiological mirror movements.

3.1 Abstract

Congenital mirror movements (CMM) are involuntary muscle contractions in the opposite side of the body occurring during voluntary unilateral movement. They have been associated with a frameshift mutation in the *Deleted in Colorectal Cancer (DCC)* gene, resulting in abnormal corticospinal tracts and reduced interhemispheric inhibition (IHI). In the present study, unimanual motor learning, intermanual transfer of a newly acquired motor skill and activity-dependent modulation of electrophysiological motor overflow (physiological mirror movements; pMM) were assessed in a large, four-generational family with *DCC* mutations and CMM. Compared with family members without CMM and unrelated healthy controls, pMM were significantly increased in CMM individuals following execution of the serial reaction time task (SRTT). Motor learning and intermanual transfer did not differ between groups. However, when participants with the *DCC* mutation, with or without CMM, were specifically compared with participants without the *DCC* mutation, non-specific learning of a motor sequence was significantly reduced in individuals with the *DCC* mutation. These data suggest that increased physiological mirroring in CMM patients is associated with reduced IHI. Furthermore, impairments in non-specific motor learning in *DCC* mutation carriers may be related to the reported alterations in cerebellar activity and connectivity.

3.2 Introduction

Mirror movements (MM) are uncontrolled, symmetrical and nearly simultaneous motor activity of one side of the body mirroring the voluntary motor activity of the opposite side of the body, predominantly affecting the upper limbs, especially the fingers (Schott and Wyke, 1981). MM are observed during childhood due to the immaturity of the central nervous system's interhemispheric connections and the presence of ipsilateral corticospinal tract projections, but decrease in intensity and occurrence with age (Koerte et al., 2010; Mayston, Harrison & Stephens, 1999).

Congenital mirror movement disorder is a rare genetic neurological condition characterized by the abnormal persistence of visible MM into adulthood with no other clinical abnormalities (Bonnet et al., 2010) and the familial pattern of inheritance is typically autosomal dominant (Regli, Filippa & Wiesendanger, 1967). The severity of MM varies and is defined according to the Woods and Teuber scale (Woods & Teube, 1978). The majority of congenital MM are strong and sustained and present at a lesser amplitude than the corresponding voluntary movements. This condition hinders the ability to execute isolated unimanual movements, as well as bimanual tasks involving precise intermanual coordination, and affected patients report occasional pain and cramping during sustained manual activities such as writing (Depienne et al., 2011; 2012, Galléa et al., 2013).

At present, research has identified two main genetic mutations that are linked to congenital MM: *DCC* (deleted in colorectal carcinoma) and *RAD51* (Depienne et al., 2011; 2012; Djarmati-Westenberger, Brüggemann, Espay, Bhatia, & Klein, 2011; Srour et al., 2010). During early neurodevelopment, *RAD51* is believed to influence pyramidal decussation through the development of corticospinal axons in the motor system (Depienne et al., 2012; Galléa et al., 2013). *DCC*, on the other hand, is known to be involved in axon development guidance towards the midline and plays an important role in directing decussation of the corticospinal tract and commissural pathways (Srour et al., 2010). Distinguishable phenotypes of MM have been examined in relation to these two genotypes. Precise 'actual' mirroring was

found to be characteristic of *RAD51*, whereas ‘fractionated’ MM, in which mirroring is saccadic, was shown to be more characteristic of *DCC* (Franz et al., 2015).

The principal hypothesis for explaining congenital MM posits that primary motor cortical (M1) activation of one hemisphere triggers movement in both hands through normally crossed and abnormally uncrossed corticospinal tracts (Cincotta and Ziemann, 2008; Farmer, Ingram & Stephens, 1990; Mayston et al., 1999). This hypothesis has since been supported by neurophysiological data showing bilateral motor evoked potentials (MEPs) following unilateral transcranial magnetic stimulation (TMS) of M1 in subjects with congenital MM, as opposed to a purely contralateral MEP (Cincotta et al., 1994; Cincotta, Lori, Gangemi, Barontini & Ragazzoni, 1996; Cohen et al., 1991) in healthy individuals. TMS is a non-invasive technique that can safely modulate cortical excitability of the motor cortex and single-pulse TMS has been extensively used to confirm the presence or absence of mirror MEPs in humans. A dual-site TMS protocol is also commonly used to examine callosal connectivity in the human motor cortex, through the measurement of interhemispheric inhibition (IHI; Ferbert et al., 1992).

Galléa et al. (2013) showed that patients with congenital MM due to *RAD51* deficiency had an abnormal decussation of the corticospinal tract, bilateral cortical activation of primary motor areas and abnormal IHI when performing intentional unimanual tasks, as well as abnormal supplementary motor area involvement for both unimanual and bimanual movements. They concluded that the lateralization of motor control depends upon the subtle interaction between interhemispheric connectivity and corticospinal wiring. Recently, Vosberg et al. (2019) also identified modifications in corticospinal tracts and callosal connectivity in individuals with a *DCC* mutation, of which the majority exhibited mirror movements. While subjects with the *DCC* genotype with and without MM were shown to have diverse connectivity abnormalities and cerebellar dysfunction, only those exhibiting the MM phenotype had altered motor system lateralization and decreased peripheral *DCC* mRNA (Vosberg et al., 2019).

Intermanual transfer is regarded as the process by which training in one hand results in performance improvements in the other hand. Several studies have demonstrated intermanual transfer of procedural learning specifically, defined as the transfer of acquired knowledge in performing a motor sequence (Grafton, Hazeltine & Ivry, 2002; Japikse, Negash, Howard Jr, & Howard, 2003; Parlow and Kinsbourne, 1989). Neurophysiological data has linked the intermanual transfer of motor information to the corpus callosum and interhemispheric communication (Tettamanti et al., 2002; Omura et al., 2004). Less intermanual transfer has also been confirmed in acallosal and split-brain patients (de Guise et al., 1999; Lasseonde, Sauerwein & Lepore, 1995). The serial reaction-time task (SRTT) is a technique designed to study different aspects of motor learning. Subjects are required to indicate the position of a visual stimulus by pressing the corresponding spatial key on a keyboard as quickly as possible. The experimental design repeats a predetermined sequence of visual positions, to which participants are typically naive. The SRTT is thought to involve two general types of learning: non-specific overall learning and sequence-specific procedural learning. The former is considered a general decrease in response times throughout the task. The latter is measured through reaction time improvement following the repetition of the sequence, even as participants may remain unaware of this experimental parameter (Willingham, Nissen & Bullemer, 1989). The task can subsequently be performed with the opposite hand to assess intermanual transfer of both general types of motor learning (Perez, Wise, Willingham & Cohen, 2007).

Transcranial magnetic stimulation (TMS) has confirmed that the M1 contralateral to the learning hand is markedly active during SRTT (Pascual-Leone, Grafman & Hallett, 1994). However, functional imaging has also shown that the M1 ipsilateral to the learning hand is somewhat active, yet to a lesser extent (Bischoff-Grethe, Goedert, Willingham & Grafton, 2004; Daselaar, Rombouts, Veltman, Raaijmakers & Jonker, 2003). Perez et al. (2007) examined the neurophysiological mechanisms of intermanual transfer using the SRTT and TMS. They reported that the amount of IHI after performance of the motor task correlated with the nonspecific performance improvements in the transfer hand, but not with sequence-specific performance improvements. They concluded that diminished IHI between M1 areas might lead to faster, more skilled performance in the opposite hand occurring through

disinhibition and facilitated interhemispheric transfer. Interestingly, Bologna, Caronni, Berardelli & Rothwell (2012) have also reported that IHI is related to the interhemispheric « physiological mirroring ». This involuntary mirror EMG activity, resulting from the subtle motor overflow in the inactive motor cortex, is known as physiological mirror movements (pMM). Physiological MM can be elicited in healthy individuals by instructing participants to perform brief voluntary unilateral phasic contractions with the contralateral hand while maintaining an isometric contraction with the mirror hand (Beaulé et al., 2016; Mayston et al., 1999). It has been reported that high levels of IHI limit the amount of physiological overflow to the contralateral hemisphere, facilitating learning of unilateral movements (Bologna et al., 2012)

The aim of the present study was to examine motor learning and its physiological effects in individuals with congenital MM. Considering the abnormal IHI documented in patients with congenital MM, it was hypothesized that individuals with a *DCC* mutation and the MM phenotype would show greater intermanual transfer of motor learning and increased pMM following training due to reduced IHI. Moreover, it was predicted that *DCC* mutation carriers without MM would show behavioral and physiological patterns similar to those of non-carriers as normal IHI was reported in those individuals (Vosberg et al., 2019).

3.3 Methods

3.3.1 Participants

Fifty-two participants were originally recruited for a study of mirror movements in *DCC* mutation carriers. This included 33 members of a four-generation French Canadian family comprising 13 *DCC* haploinsufficient individuals with MM (*DCC*^{+/-}/MM+; Figure 1), 7 *DCC* haploinsufficient individuals without MM (*DCC*^{+/-}/MM-), and 13 relatives with no mutation or MM (*DCC*^{+/+}/MM-). Nineteen unrelated healthy volunteers (UHV) were also tested to control for *DCC* familial features unrelated to the mutation.

For pMM data, 12 *DCC*^{+/-}/MM+, 7 *DCC*^{+/-}/MM-, 12 *DCC*^{+/+}/MM-, and 14 UHV were tested. For SRTT data, 11 *DCC*^{+/-}/MM+, 6 *DCC*^{+/-}/MM-, 11 *DCC*^{+/+}/MM-, and 8 UHV were

tested. *DCC*^{+/-}/*MM*⁺ participants displayed mirror EMG activity during voluntary hand movement, fast-conducting ipsilateral corticospinal projections, increased physiological mirror movements, reduced IHI and decreased peripheral *DCC* mRNA compared to all other groups (Vosberg et al., 2019). Participant safety screening procedures were completed prior to transcranial magnetic stimulation (TMS). All participants gave written informed consent, and the protocol was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the relevant research ethics committees.

3.3.2 Genetics

Participants were characterized for *DCC* variants. Within the French Canadian family studied, a *DCC* frameshift mutation (NM_005215.3, c.1140+1G>A) results from abnormal skipping of exon 6 leading to a premature stop codon that encodes a truncated *DCC* protein that fails to bind to its ligand, netrin (Srouf et al., 2010). Coding exons and the exon-intron boundaries of *DCC* were thus screened for mutations based on the identified sequence (NM_005215) (UCSC March 2006 Assembly HG 18). Primers were the same as previously used. PCR products were sequenced on the ABI 3700 sequencer at the Genome Quebec Centre for Innovation according to the manufacturer's recommended protocol (Applied Biosystems). Sequences were aligned and analyzed using SeqMan 4.03 (DNASar, WI, USA) and Mutation Surveyor v.3.1 (SoftGenetics, PA, USA).

3.3.3 Physiological mirror movements

Two electrodes were placed bilaterally on the first dorsal interosseous (FDI) muscle and a ground electrode was positioned on the right wrist prior to testing. The electromyographic (EMG) signal was amplified using a Powerlab 4/30 system (ADInstruments, Colorado Springs, Colorado, USA), filtered with a band pass of 20-1000Hz and digitized at a sampling rate of 4KHz. Participants were seated and relaxed their arms on their legs with their palms facing upward. A protocol developed to generate pMM in healthy individuals was performed to assess subtle mirror activity (Mayston et al., 1999). With one hand, participants maintained a tonic contraction by using the minimal strength needed to hold a pencil without dropping it. Simultaneously, with their other hand, participants performed a

voluntary phasic pinch contraction in response to an auditory cue. This protocol was performed twice, before and after the SRTT, with 20 repetitions for each hand. Physiological MM were characterized as a significant increase in the background EMG activity of the tonically contracting hand, lasting 100ms from the start of the phasic contraction, compared to 1000ms of background activity preceding phasic contraction. Data were expressed as the ratio of EMG activity in the ipsilateral hand maintaining the tonic contraction during phasic contraction of the contralateral hand over background activity prior to the phasic contraction.

For statistical analysis, pMM in the right and left hand were averaged and data were entered in a mixed two-way ANOVA with *Time* (before SRTT, after SRTT) as the within-subjects factor and *Group* ($DCC^{+/-}/MM+$, $DCC^{+/-}/MM-$, $DCC^{+/+}/MM-$, UHV) as the between-subjects factor.

3.3.4 Serial Reaction Time Task

A modified SRTT (Perez et al., 2007) was presented on a computer with SuperLab software (version 4.5.3; Cedrus, San Pedro, CA, USA). The task consisted of the visual presentation of four horizontally aligned dots. Each dot represented a number from 1 to 4 on the computer's keyboard. The visual stimuli, in this case asterisks, varied from four possible dot positions. The apparition of an asterisk in one of the four positions indicated which key to press. Participants were told to press the key on the keyboard corresponding to the position of the asterisk as fast as possible with the assigned finger (see Perez et al., 2007, for further details on the modified SRTT administered). The task consisted first of 14 blocks to be executed with the right hand, and second of 3 blocks to be completed with the left hand. For each block, twelve finger positions designated by asterisks were presented. Each block consecutively displayed 12 such sequences. Some blocks presented a random sequence of key-press stimuli, whereas others followed a predetermined sequence corresponding to the following positions: 4-2-3-1-1-3-2-1-3-4-2-4. The task included an initial practice block of random-order key presses (R1) to familiarize participants with the task. A second block of random-order key presses (R2) was used to determine initial performance. Following these two initial blocks, 10 blocks of the predetermined sequence (S1-S10) were presented with a

random block (R3) inserted between S5 and S6. One last block with the right hand of random-order key presses (R4) followed S10. Then, with the left-hand, the first random block (R1L) was again used for familiarization, the second random block (R2L) as a measure of initial performance and the last block (S1L) presented the predetermined sequence (Perez et al. 2007). Reaction time (RT), defined as the mean time taken by participants to press the correct key, was measured for each block.

For statistical analysis, non-specific learning on the SRTT was assessed with a mixed ANOVA with *Block* (S1, S10) as the within-subjects factor and *Group* ($DCC^{+/-}/MM+$, $DCC^{+/-}/MM-$, $DCC^{+/+}/MM-$, UHV) as the between-subjects factor. Sequence-specific learning was assessed with a mixed ANOVA with *Block* (S10,R4) as the within-subjects factor and *Group* ($DCC^{+/-}/MM+$, $DCC^{+/-}/MM-$, $DCC^{+/+}/MM-$, UHV) as the between-subjects factor. Sequence-specific intermanual transfer was assessed with a mixed ANOVA with *Block* (R2L,S1L) as the within-subjects factor and *Group* ($DCC^{+/-}/MM+$, $DCC^{+/-}/MM-$, $DCC^{+/+}/MM-$, UHV) as the between-subjects factor. Non-specific intermanual transfer was assessed with a mixed ANOVA with *Block* (R2,R2L) as the within-subjects factor and *Group* ($DCC^{+/-}/MM+$, $DCC^{+/-}/MM-$, $DCC^{+/+}/MM-$, UHV) as the between-subjects factor.

3.4 Results

3.4.1 Physiological mirror movements

A mixed ANOVA revealed significant effects of *Time* ($f = 7.34$; $p = 0.01$) and *Group* ($f = 22.05$; $p < 0.001$), and a significant interaction between factors ($F = 7.83$; $p < 0.001$). Post-hoc paired t-tests showed a significant increase in pMM following the SRTT in the $DCC^{+/-}/MM+$ ($t = 2.88$; $p = 0.02$) group but not in the $DCC^{+/-}/MM-$ ($t = 0.53$; $p = 0.62$), $DCC^{+/+}/MM-$ ($t = 0.80$; $p = 0.94$), or UHV ($t = 0.19$; $p = 0.86$) groups (Figure 2).

3.4.2 Serial Reaction Time Task

For non-specific learning (S1-S10), a mixed ANOVA revealed a significant effect of *Block* ($f = 27.71$; $p < 0.001$), no significant effect of *Group* ($f = 1.24$; $p = 0.31$) and no significant interaction between factors ($f = 2.00$; $p = 0.14$). For sequence-specific learning

(S10-R4), a mixed ANOVA revealed a significant effect of *Block* ($f = 25.36$; $p < 0.001$), no significant effect of *Group* ($f = 1.35$; $p = 0.28$) and no significant interaction between factors ($f = 0.73$; $p = 0.54$). For sequence-specific intermanual transfer (R2L-S1L), a mixed ANOVA revealed no significant effect of *Block* ($f = 3.46$; $p = 0.072$), no significant effect of *Group* ($f = 1.61$; $p = 0.21$) and no significant interaction between factors ($f = 0.52$; $p = 0.67$). For non-specific intermanual transfer (R2-R2L), a mixed ANOVA revealed no significant effect of *Block* ($f = 1.01$; $p = 0.32$), no significant effect of *Group* ($f = 1.42$; $p = 0.26$) and no significant interaction between factors ($f = 2.23$; $p = 0.10$)

In the absence of significant group differences on the SRTT and to assess the specific role of the *DCC* mutation on motor learning independently of the mirror phenotype (Vosberg et al., 2019), unplanned exploratory analyses were conducted. Separate mixed ANOVAs were conducted with the *Group* factor segregating for the genetic mutation (*DCC*^{+/-} ($n = 19$) vs *DCC*^{+/+} ($n = 17$)). For non-specific learning (S1-S10), a mixed ANOVA revealed a significant effect of *Block* ($f = 26.72$; $p < 0.001$), no significant effect of *Gene* ($f = 2.56$; $p = 0.12$) and a significant interaction between factors ($F = 4.54$; $p = 0.04$). Post-hoc paired t-tests showed a significant reduction in RT between S1 and S10 in the *DCC*^{+/+} group ($t = 5.88$; $p < 0.001$), but not in the *DCC*^{+/-} group ($t = 1.90$; $p = 0.075$). For sequence-specific learning (R4-S10), a mixed ANOVA revealed a significant effect of *Block* ($f = 27.99$; $p < 0.001$), no significant effect of *Gene* ($f = 3.39$; $p = 0.074$) and no significant interaction between factors ($F = 2.07$; $p = 0.16$). For sequence-specific intermanual transfer (R2L-S1L), a mixed ANOVA revealed no significant effect of *Block* ($f = 3.74$; $p = 0.061$), no significant effect of *Gene* ($f = 3.75$; $p = 0.061$) and no significant interaction between factors ($F = 0.70$; $p = 0.41$). For non-specific intermanual transfer (R2-R2L), a mixed ANOVA revealed no significant effect of *Block* ($f = 0.17$; $p = 0.68$), no significant effect of *Gene* ($f = 2.47$; $p = 0.13$) and no significant interaction between factors ($F = 0.26$; $p = 0.62$).

3.4.3 Correlation analysis

To determine whether reduced IHI in *DCC*^{+/-}/MM+ individuals (Vosberg et al., 2019) is associated with the increase in pMM following motor training, Pearson correlations were conducted between left-to-right/right-to-left IHI and pMM in the left and right hands. There

was a significant correlation between left-to-right IHI and the pMM increase in the right hand only ($r = 0.37$; $p = 0.02$).

3.5 Discussion

In the present study, motor learning and physiological mirror movements were investigated in a large, four generational family with a *DCC* frameshift mutation. Physiological mirror movements increased following motor training in *DCC*^{+/-}/MM+ participants only. A significant correlation between reduced left-to-right IHI and increased pMM after training in *DCC*^{+/-}/MM+ subjects was also found. No significant difference between groups was found for the four types of motor learning examined: overall learning, sequence-specific learning and intermanual transfer of both types of motor learning. However, when the specific role of the *DCC* genotype was assessed independently, non-specific learning was reduced in *DCC*^{+/-} participants compared to *DCC*^{+/+} individuals.

Contrary to *DCC*^{+/+} and *DCC*^{+/-}/MM- individuals, *DCC* mutation carriers with mirror movements showed increases in pMM following the SRTT. This is in line with data showing that improved performance on a ballistic finger movement task following practice does not increase the amount of mirror activity in the contralateral hand in healthy individuals (Bologna et al., 2012). Importantly, however, Bologna and collaborators (2012) reported that baseline levels of IHI can predict changes in physiological mirroring following a motor learning task: healthy individuals with the lowest levels of baseline IHI present the greatest increases in pMM after motor practice. The link between baseline IHI and motor learning-related changes in pMM was confirmed in the present study in two specific ways. First, in *DCC* mutation carriers with mirror movements, who display low levels of baseline IHI (Vosberg et al., 2019), performing the SRTT was associated with increases in physiological mirroring. Second, there was a correlation between baseline levels of IHI and PMM increases, where mirror movement patients with the lowest pre-task IHI showed the greatest task-related increases in physiological mirroring.

The present data thus support the idea that IHI and pMM are closely related at the physiological level, even in a clinical population presenting abnormal IHI. In healthy individuals, the magnitude of IHI and pMM are inversely correlated: individuals presenting strong physiological mirroring display low levels of IHI (Fling and Seidler, 2012; Hübers, Orekhov & Ziemann, 2008). Furthermore, increasing IHI with repetitive TMS reduces pMM while decreasing IHI increases them (Hübers et al., 2008). In individuals with congenital mirror movements, reduced IHI appears to be a physiological marker of the condition, as it has been reported in patients with congenital MM caused by either *DCC* (Vosberg et al., 2019) or *RAD51* (Galléa et al., 2013) mutations. The neural mechanism by which transcallosal disinhibition modulates pMM in mirror movement patients is not entirely clear. One possibility is that motor training modulates mirror activity by decreasing IHI and, consequently, increasing mirror activity in the inactive hand. This is supported by data showing that unimanual motor training with the SRTT (Perez et al., 2007) or a sequential pinch force task (Camus, Ragert, Vandermeeren & Cohen, 2009) reduces IHI in healthy individuals. It has also been suggested, however, that practice-induced changes in pMM may be independent of changes in IHI strength. Indeed, Bologna and collaborators (2012) reported that the observed increase in physiological mirroring that follows performance of a simple motor learning task occurs without concomitant changes in IHI. It has been suggested that low levels of IHI disrupts the mechanism by which the learning hemisphere limits physiological mirroring activity in the contralateral hemisphere (Bologna et al., 2012). At the anatomical level, this would be reflected by the reported link between white matter microstructure of the corpus callosum and IHI, where individuals with higher axon density (fractional anisotropy; FA) in the corpus callosum display greater IHI (Wahl et al., 2007). These data also fit well with the present results, as we have previously shown that *DCC* carriers have significantly reduced FA in the corpus callosum (Vosberg et al., 2019).

Contrary to physiological mirroring and IHI, the present study found no significant abnormalities in motor learning and intermanual transfer of a motor skill in patients with mirror movements. Patients with congenital mirror movements are unable to perform purely unimanual movements or activities requiring skilled dissociated bimanual coordination. They have moderate difficulties of daily living and suffer from occasional pain and cramps during

sustained manual activities, such as writing (Depienne et al., 2011; Galléa et al., 2011; Méneret et al., 2015). Performance on psychomotor tasks has been shown to vary from « normal » to « clumsy and slow » (Schott & Wyke, 1981). Interestingly, the intensity of mirror movements can be partially controlled by volition during active movements and MM are not triggered by passive movements from the opposite hand (Galléa et al., 2013).

More recently, although no group differences in reaction time were found on a Go-NoGo task, Franz and Fu (2017) reported significantly smaller lateralized readiness potentials in subjects with CMM compared to controls, suggesting abnormal premotor inhibition mechanisms in affected subjects. It was suggested that abnormal motor planning and preparation in individuals with CMM was related to compromised transfer of motor plans from the SMA to bilateral M1 (Cohen et al., 1991; Franz and Fu, 2017). This hypothesis has received support from a recent study that found subjects with CMM to be slower than controls at initiating a motor response during both unimanual and bimanual conditions on a Go-NoGo task comprising short finger motor sequences. This behavioral deficit was associated with abnormal function of the supplementary motor area (SMA), which interfered with interhemispheric interactions (Welniarz et al., 2019).

Despite these findings and clinical observations, no group differences were found on the four types of motor learning examined in the present study. Thus, contrary to our hypothesis, participants with CMM did not display greater transfer of a newly-acquired motor skill, despite showing diminished IHI. A possible explanation for the present data is that the SRTT may be too complex and not sensitive enough to detect subtle motor deficits in affected subjects. Indeed, as reported by Franz and Fu (2017), electrophysiological abnormalities in patients with CMM (lateralized readiness potentials) do not necessarily translate into overt behavioral deficits (Go-NoGo task). Similarly, Welniarz and collaborators (2019) reported no significant difference in premature responses between CMM patients and healthy controls in a delayed-response task, but found an effect on response initiation time. Thus, it is possible that a simpler motor task would have revealed IHI-related deficits in motor skill transfer. For example, intermanual transfer of motor learning skills such as sequential pinch force (Camus

et al., 2009) and maximum voluntary contraction (Hortobagyi et al., 2011) have been shown to be associated with interhemispheric inhibition.

In addition to the MM phenotype, the presence of a *DCC* mutation, irrespective of the presence or absence of mirror movements, has been associated with specific brain abnormalities that may have an impact on motor learning (Vosberg et al., 2019). Indeed, it was reported that *DCC*^{+/-} individuals display reduced functional connectivity between the right M1 and left cerebellum, decreased activation in left cerebellum during a simple unimanual task, and reduced fractional anisotropy in the corpus callosum (Vosberg et al., 2019). Thus, to determine whether significant motor learning abnormalities were overlooked by the present study design, unplanned, exploratory analyses were conducted by segregating the study population in *DCC*^{+/+} and *DCC*^{+/-} individuals. This analysis revealed significantly reduced non-specific learning in *DCC*^{+/-} individuals compared to *DCC*^{+/+} individuals. This overall decrease in unimanual learning may be partly explained by cerebellar disturbances in activity and connectivity found in *DCC*^{+/-} individuals (Vosberg et al., 2019). Indeed, the cerebellum is known to play a major role in motor sequence learning (Doya, 2000; Doyon et al., 2002; Hikosaka et al., 2002; Penhune and Steele, 2012). The cerebellum is believed to participate in the formation of internal models for sequence performance, contributing to error correction and control of ongoing movement. There is strong causal evidence suggesting that the cerebellum contributes to important aspects of motor learning, including those assessed with the SRTT. For example, Gomez-Beldarrain and collaborators (1998) reported that patients with focal cerebellar lesions failed to show the typical reductions in reaction time observed during SRTT sequence blocks. Furthermore, in healthy individuals, disruption of cerebellar activity with repetitive TMS has been associated with reduced sequence-specific learning (Torriero, Oliveri, Koch, Caltagirone & Petrosini, 2004) and anodal transcranial direct current stimulation applied over the cerebellum has been shown to improve both sequence-specific and non-specific learning measured with the SRTT (Ferrucci et al., 2013). Taken together, these data suggest that the reported cerebellar abnormalities found in individuals with a *DCC* mutation, irrespective of the presence or absence of mirror movements, may be associated with non-specific motor learning impairments.

3.6 Acknowledgements

This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research.

3.7 References

- Beaulé, V., Tremblay, S., Lafleur, L. P., Ferland, M. C., Lepage, J. F., & Théoret, H. (2016). Modulation of physiological mirror activity with transcranial direct current stimulation over dorsal premotor cortex. *European Journal of Neuroscience*, *44*(9), 2730-2734
- Bischoff-Grethe, A., Goedert, K. M., Willingham, D. T., & Grafton, S. T. (2004). Neural substrates of response-based sequence learning using fMRI. *Journal of cognitive neuroscience*, *16*(1), 127-138.
- Bologna, M., Caronni, A., Berardelli, A., & Rothwell, J. C. (2012). Practice-related reduction of electromyographic mirroring activity depends on basal levels of interhemispheric inhibition. *European Journal of Neuroscience*, *36*(12), 3749-3757.
- Bonnet, C., Roubertie, A., Doummar, D., Bahi-Buisson, N., Cochen de Cock, V., & Roze, E. (2010). Developmental and benign movement disorders in childhood. *Movement Disorders*, *25*(10), 1317-1334.
- Camus, M., Ragert, P., Vandermeeren, Y., & Cohen, L. G. (2009). Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clinical Neurophysiology*, *120*(10), 1859-1865.
- Cincotta, M., Lori, S., Gangemi, P. F., Barontini, F., & Ragazzoni, A. (1996). Hand motor cortex activation in a patient with congenital mirror movements: a study of the silent period following focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, *101*(3), 240-246.
- Cincotta, M., Ragazzoni, A., De Scisciolo, G., Pinto, F., Maurri, S., & Barontini, F. (1994). Abnormal projection of corticospinal tracts in a patient with congenital mirror movements. *Clinical Neurophysiology*, *24*(6), 427-434.
- Cincotta, M., & Ziemann, U. (2008). Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements. *Clinical Neurophysiology*, *119*(4), 744-762.

- Cohen, L. G., Meer, J., Tarkka, I., Bierner, S., Leiderman, D. B., Dubinsky, R. M., ... & Hallett, M. (1991). Congenital mirror movements: abnormal organization of motor pathways in two patients. *Brain*, *114*(1), 381-403.
- Daselaar, S. M., Rombouts, S. A., Veltman, D. J., Raaijmakers, J. G., & Jonker, C. (2003). Similar network activated by young and old adults during the acquisition of a motor sequence. *Neurobiology of aging*, *24*(7), 1013-1019.
- de Guise, E., del Pesce, M., Foschi, N., Quattrini, A., Papo, I., & Lasseonde, M. (1999). Callosal and cortical contribution to procedural learning. *Brain*, *122*(6), 1049-1062.
- Depienne, C., Bouteiller, D., Méneret, A., Billot, S., Groppa, S., Klebe, S., ... & Bhatia, K. (2012). RAD51 haploinsufficiency causes congenital mirror movements in humans. *The American Journal of Human Genetics*, *90*(2), 301-307.
- Depienne, C., Cincotta, M., Billot, S., Bouteiller, D., Groppa, S., Brochard, V., ... & Klebe, S. (2011). A novel DCC mutation and genetic heterogeneity in congenital mirror movements. *Neurology*, *76*(3), 260-264.
- Djarmati-Westenberger, A., Brüggemann, N., Espay, A. J., Bhatia, K. P., & Klein, C. (2011). A novel DCC mutation and genetic heterogeneity in congenital mirror movements. *Neurology*, *77*(16), 1580-1580
- Doya, K. (2000). Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current opinion in neurobiology*, *10*(6), 732-739.
- Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(2), 1017-22.
- Farmer, S. F., Ingram, D. A., & Stephens, J. A. (1990). Mirror movements studied in a patient with Klippel-Feil syndrome. *The Journal of physiology*, *428*(1), 467-484.
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G., & Marsden, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of physiology*, *453*(1), 525-546.
- Ferrucci, R., Brunoni, A. R., Parazzini, M., Vergari, M., Rossi, E., Fumagalli, M., ... &

- Priori, A. (2013). Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *The Cerebellum*, 12(4), 485-492.
- Fling, B. W., & Seidler, R. D. (2012). Task-dependent effects of interhemispheric inhibition on motor control. *Behavioural brain research*, 226(1), 211-217.
- Franz, E. A., Chiaroni-Clarke, R., Woodrow, S., Glendining, K. A., Jasoni, C. L., Robertson, S. P., ... & Markie, D. (2015). Congenital mirror movements: phenotypes associated with DCC and RAD51 mutations. *Journal of the neurological sciences*, 351(1), 140-145.
- Franz, E. A., & Fu, Y. (2017). Pre-movement planning processes in people with congenital mirror movements. *Clinical Neurophysiology*, 128(10), 1985-1993.
- Galléa, C., Popa, T., Billot, S., Méneret, A., Depienne, C., & Roze, E. (2011). Congenital mirror movements: a clue to understanding bimanual motor control. *Journal of neurology*, 258(11), 1911-1919.
- Galléa, C., Popa, T., Hubsch, C., Valabregue, R., Brochard, V., Kundu, P., ... & Alexandre, N. (2013). RAD51 deficiency disrupts the corticospinal lateralization of motor control. *Brain*, 136(11), 3333-3346.
- Gomez-Beldarrain, M., Garcia-Monco, J. C., Rubio, B., & Pascual-Leone, A. (1998). Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. *Experimental Brain Research*, 120(1), 25-30.
- Grafton, S. T., Hazeltine, E., & Ivry, R. B. (2002). Motor sequence learning with the nondominant left hand. *Experimental Brain Research*, 146(3), 369-378.
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current opinion in neurobiology*, 12(2), 217-222.
- Hortobágyi, T., Richardson, S. P., Lomarev, M., Shamim, E., Meunier, S., Russman, H., ... & Hallett, M. (2011). Interhemispheric plasticity in humans. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(7), 1188.
- Hübers, A., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2008). Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *European Journal of Neuroscience*, 28(2), 364-371.

- Japikse, K. C., Negash, S., Howard, J. H., & Howard, D. V. (2003). Intermanual transfer of procedural learning after extended practice of probabilistic sequences. *Experimental Brain Research*, 148(1), 38-49.
- Koerte, I., Eftimov, L., Laubender, R. P., Esslinger, O., Schroeder, A. S., Ertl-Wagner, B., Wahllaender-Danek, U., Heinen, F. & Danek, A. (2010). Mirror movements in healthy humans across the lifespan: effects of development and ageing. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 52(12), 1106-1112.
- Lassonde, M., Sauerwein, H. C., & Lepore, F. (1995). Extent and limits of callosal plasticity: presence of disconnection symptoms in callosal agenesis. *Neuropsychologia*, 33(8), 989-1007.
- Mayston, M. J., Harrison, L. M., & Stephens, J. A. (1999). A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Annals of neurology*, 45(5), 583-594.
- Omura, K., Tsukamoto, T., Kotani, Y., Ohgami, Y., Minami, M., & Inoue, Y. (2004). Different mechanisms involved in interhemispheric transfer of visuomotor information. *Neuroreport*, 15(18), 2707-2711.
- Parlow, S. E., & Kinsbourne, M. (1989). Asymmetrical transfer of training between hands: implications for interhemispheric communication in normal brain. *Brain and cognition*, 11(1), 98-113.
- Pascual-Leone, A., Grafman, J., & Hallett, M. (1994). Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science*, 263(5151), 1287-1289.
- Penhune, V. B., & Steele, C. J. (2012). Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behavioural Brain Research*, 226(2), 579–591.
- Perez, M. A., Wise, S. P., Willingham, D. T., & Cohen, L. G. (2007). Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *Journal of Neuroscience*, 27(5), 1045-1053.
- Regli F., Filippa G., & Wiesendanger M. (1967). Hereditary mirror movements. *Arch Neurol*; 16:620-3.
- Schott, G. D., & Wyke, M. A. (1981). Congenital mirror movements. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 44(7), 586-599.

- Srour, M., Rivière, J. B., Pham, J. M., Dubé, M. P., Girard, S., Morin, S., ... & Diab, S. (2010). Mutations in DCC cause congenital mirror movements. *Science*, 328(5978), 592-592.
- Tettamanti, M., Paulesu, E., Scifo, P., Maravita, A., Fazio, F., Perani, D., & Marzi, C. A. (2002). Interhemispheric transmission of visuomotor information in humans: fMRI evidence. *Journal of Neurophysiology*, 88(2), 1051-1058.
- Torriero, S., Oliveri, M., Koch, G., Caltagirone, C., & Petrosini, L. (2004). Interference of left and right cerebellar rTMS with procedural learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(9), 1605-1611.
- Vosberg, D. E., Beaulé, V., Torres - Berrío, A., Cooke, D., Chalupa, A., Jaworska, N., ... & Durand, F. (2019). Neural function in DCC mutation carriers with and without mirror movements. *Annals of neurology*, 85(3), 433-442.
- Wahl, M., Lauterbach-Soon, B., Hattingen, E., Jung, P., Singer, O., Volz, S., . . . Ziemann, U. (2007). Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci*, 27(45), 12132-12138.
doi:10.1523/JNEUROSCI.2320-07.2007
- Welniarz, Q., Gallea, C., Lamy, J. C., Méneret, A., Popa, T., Valabregue, R., ... & Bonnet, C. (2019). The supplementary motor area modulates interhemispheric interactions during movement preparation. *Human brain mapping*, 40(7), 2125-2142.
- Willingham DB, Nissen MJ, & Bullemer P (1989). On the development of procedural knowledge. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 15:1047-1060.
- Woods, B.T., & Teuber, H.-L. (1978). Mirror movements after childhood hemiparesis. *Neurology*, 28 (11) 1152. doi: 10.1212/WNL.28.11.1152

3.8 Figures

Figure 1. MEPs in a participant with a *DCC* mutation and mirror movements (A) and a family member without a *DCC* mutation (B)

Legend: TMS-induced MEPs of similar latencies are present in the contralateral and ipsilateral hands of the *DCC*^{+/-} MM+ individual.

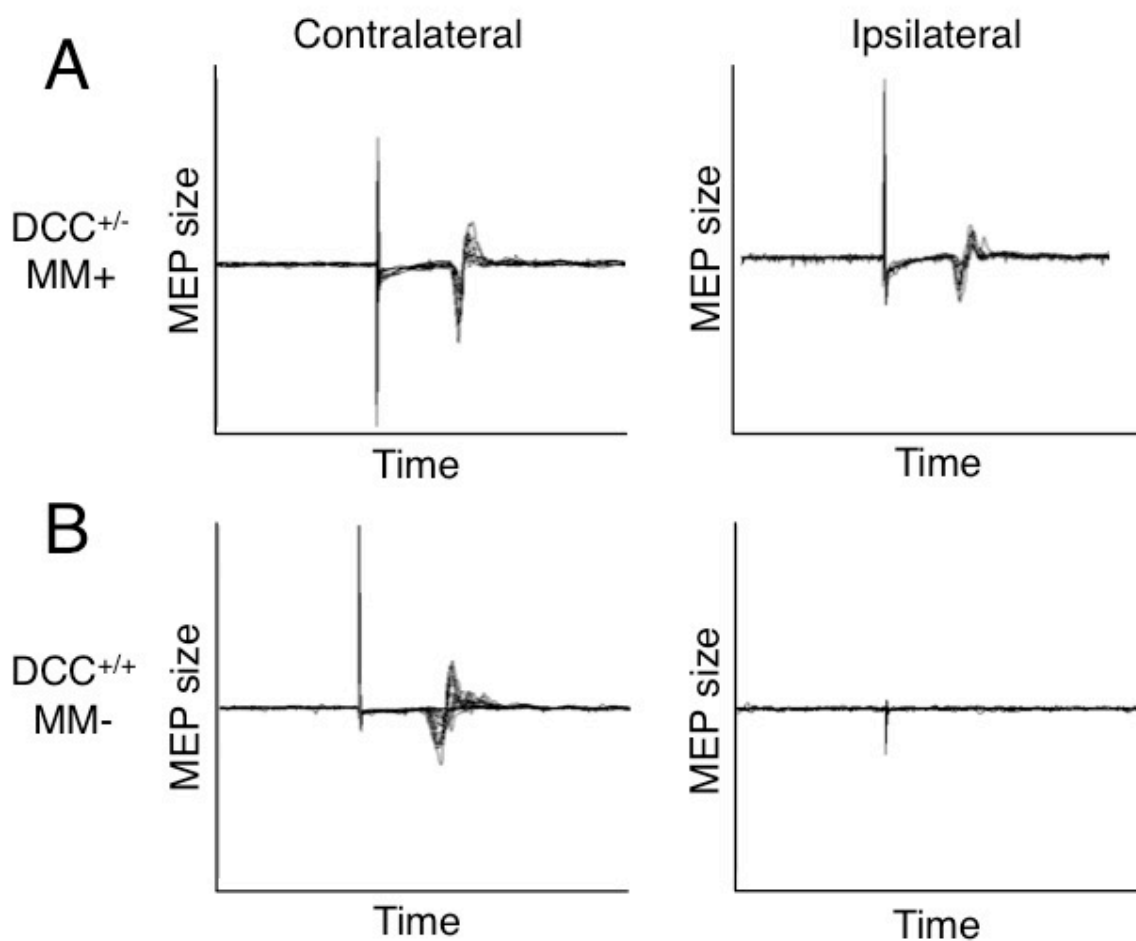


Figure 2. Physiological mirror movements before and after the serial reaction time task

Legend: *: $p=0.02$.

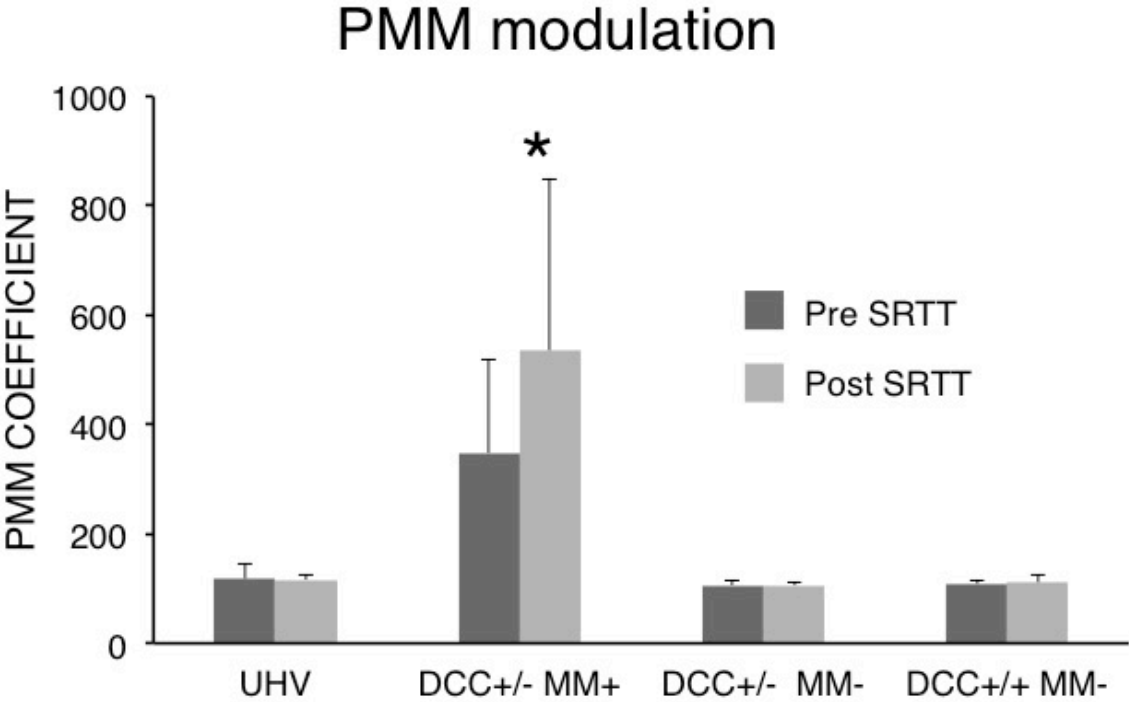
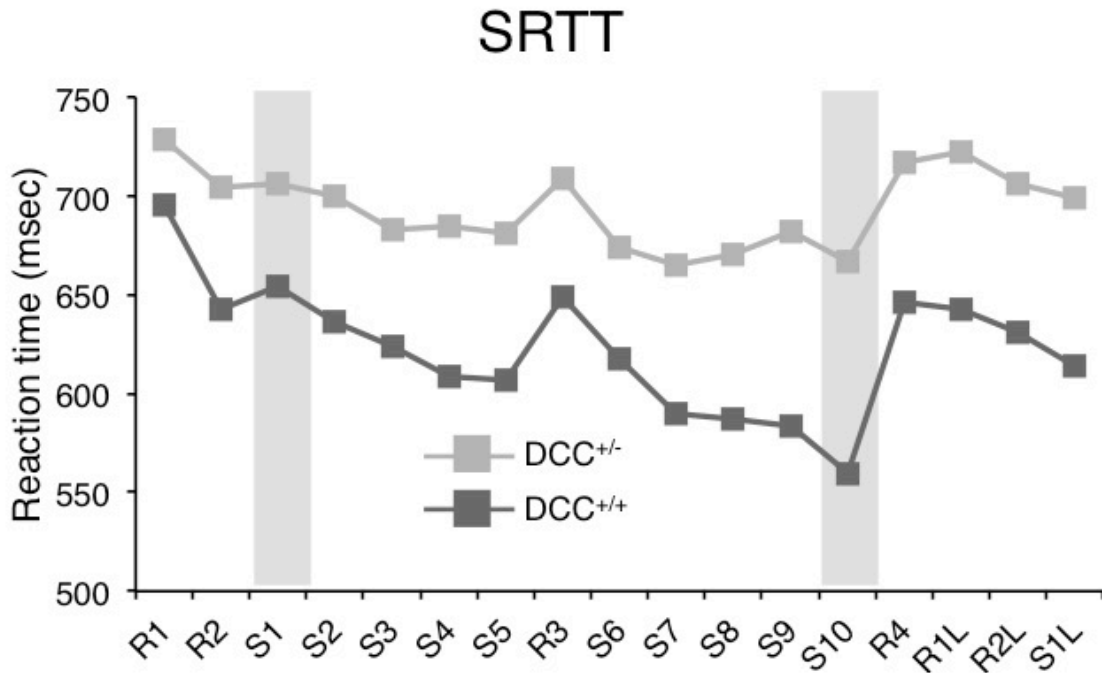


Figure 3. Serial reaction time task data segregating for the genetic mutation

Legend: Non-specific learning (S1-S10) occurred in the $DCC^{+/+}$ group but not in the $DCC^{+/-}$ group.



Chapitre 4:
Discussion

4.1 Discussion générale

La présente thèse portait sur l'apprentissage moteur auprès de populations cliniques présentant une anomalie sensorielle ou motrice. L'objectif principal était d'approfondir les connaissances actuelles quant aux capacités d'apprentissage moteur de personnes avec une déficience auditive (surdité) ou motrice (mouvements miroirs congénitaux).

Le premier objectif de cet ouvrage était d'examiner les capacités d'apprentissage moteur chez l'individu sourd à l'aide de la TTRS. Le but secondaire de la première étude était de mettre en lien la performance motrice avec les caractéristiques de la perte auditive. Le second objectif visait à examiner les capacités d'apprentissage moteur, également à l'aide de la TTRS, chez les membres d'une famille dont certains sont porteurs d'une mutation sur le gène DCC et présentent des MMC. Le but secondaire de la deuxième étude était d'investiguer les effets physiologiques de la TTRS en mesurant les MMP avant et après la tâche et de mettre en lien la modulation des MMP par la TTRS avec l'IIH mesurée précédemment par Vosberg et collaborateurs (2019).

La présente discussion vise à mettre en contexte les résultats obtenus en fonction des hypothèses présentées dans l'introduction. Dans un premier temps, les objectifs principaux et secondaires seront abordés. En deuxième lieu, une conclusion générale, incluant des perspectives futures, sera présentée.

4.2 Objectif 1: Capacités d'apprentissage moteur chez l'individu sourd

4.2.1 Apprentissage moteur procédural réduit chez les sourds

4.2.1.1 Performances à la TTRS

Tel que révélé par la première étude (article 1), les sourds présentent des habilités d'apprentissage de séquences motrices réduites comparativement aux individus normaux-entendants (NE). Les habilités d'apprentissage moteur n'ont toutefois pu être associées aux différentes caractéristiques de la surdité.

Les résultats ont d'abord montré un apprentissage moteur chez tous les participants des deux groupes de l'étude. Une différence significative a été mesurée pour les temps de réaction entre le premier (A1) et le dernier bloc (A10) de la séquence répétée, mais également entre le dernier bloc de la séquence répétée (A10) et le dernier bloc aléatoire (R4). La différence entre A10 et R4 indique un apprentissage spécifique à la séquence sur cette tâche, tout en éliminant tout effet d'apprentissage dû à l'accoutumance et à la connaissance de la tâche. De plus, un effet d'apprentissage non-spécifique a été mesuré par une diminution du temps de réaction entre le deuxième (R2) et le dernier bloc aléatoire (R4). Cette différence de temps de réaction entre R2 et R4 était significative pour les deux groupes, ce qui reflète probablement une amélioration de la compétence à sélectionner et à appuyer sur les bonnes touches tout au long de l'expérimentation (Willingham, 1999). Cependant, bien qu'aucune différence significative n'ait été mesurée entre les sujets sourds et NE pour les blocs d'entraînement, il est important de mentionner que les tailles d'effet rapportées suggèrent que certaines différences pourraient être présentes, mais masquées par la variabilité. Enfin, comme prédit par la première hypothèse de l'étude, une différence significative a été observée lorsque les deux groupes ont été comparés en termes d'apprentissage spécifique à la séquence; les participants du groupe de sourds étaient nettement moins efficaces que les contrôles à acquérir les connaissances spécifiques à la séquence. Toutefois, contrairement à la seconde hypothèse de l'étude, il ne semblait pas y avoir de lien entre la performance à la TTRS et les différentes caractéristiques de la perte auditive dans le groupe des sourds.

4.2.1.2 Critique de la TTRS comme mesure de l'apprentissage moteur

Il est débattu que la TTRS soit une tâche d'apprentissage concernant seulement le domaine moteur. La régularité sérielle d'une tâche peut être apprise sous forme d'une séquence de réponses motrices, les participants apprenant la séquence correcte d'appuis de boutons du clavier. Par contre, la régularité sérielle peut être également apprise de manière perceptuelle comme une séquence de positions d'indices visuels: les participants apprennent à prédire la position de chaque indice visuel subséquent et réagissent ainsi rapidement à l'apparition de l'indice visuel (Robertson, 2007). Bien que nous reconnaissons que la TTRS comporte à la fois des composantes d'apprentissage moteur et perceptuel, nous pensons, en accord avec Willingham (1999) et Deroost & Soetens (2006), que la tâche concerne principalement

l'apprentissage moteur. Des études ont montré que l'apprentissage perceptuel est plutôt limité et secondaire à l'apprentissage lié à la réponse dans le cadre de tâches complexes de séquençage (Kelly & Burton, 2001; Remillard, 2003; Deroost & Soetens, 2006). De plus, une étude récente de Hallgató et coll. (2013) a mis en évidence une consolidation différentielle de l'apprentissage moteur et perceptuel à une TTRS modifiée, les connaissances motrices se transférant plus efficacement que les connaissances perceptuelles avec le temps. Leurs résultats soutiennent l'idée selon laquelle l'apprentissage moteur joue un rôle primordial dans l'apprentissage séquentiel.

4.2.2 Hétérogénéité des caractéristiques de la surdité

Les facteurs expliquant possiblement les performances chez les sourds de notre étude doivent être interprétés avec prudence. Dans la présente étude, tous les participants sourds sans IC ont acquis leur surdité avant l'âge de 6 ans et tous les participants sourds présentant un IC ont acquis leur surdité après l'âge de 5 ans (intervalle de 5 à 39 ans). Cependant, tous les participants sauf deux avaient plus de 15 ans de perte auditive et seulement deux avaient plus de 7 ans de surdité profonde sans l'utilisation d'appareil auditif. À cet égard, les utilisateurs d'IC et les non-utilisateurs étaient identiques. La relation entre les performances d'apprentissage et l'utilisation d'un IC est également difficile à interpréter. En effet, tous les participants ont été implantés au moins à l'âge de 15 ans et la durée d'utilisation de l'IC était très similaire d'un individu à l'autre (entre 5 et 9 ans). En raison du cadre temporel similaire de ces deux variables, il est également impossible de déterminer la durée d'utilisation de l'IC et l'impact de l'âge au moment de l'implantation cochléaire.

4.2.3 Explications des résultats d'apprentissage procédural

4.2.3.1 Hypothèse de l'échafaudage auditif

Les résultats rapportés dans cette étude publiée en 2014 étaient en accord avec ce qui avait été montré dans des études précédentes examinant l'apprentissage séquentiel chez les sourds. Selon Conway et al. (2011b), les personnes sourdes sont moins habiles à apprendre des séquences implicites, mais elles apprennent normalement en ce qui concerne des compétences explicites non-spécifiques. Ces auteurs ont mis en évidence ce phénomène pour

l'apprentissage implicite de séquences visuelles. Il est important de noter que dans leur étude, les capacités visuelles séquentielles étaient corrélées à la durée d'exposition auditive; une plus grande exposition auditive menait à de meilleures compétences en traitement séquentiel. Conway et al. (2009) ont proposé que l'exposition aux sons dès un jeune âge soutient l'apprentissage et la représentation de modèles séquentiels et ils ont qualifié le rôle du son dans le développement des capacités de séquençage « d'échafaudage auditif ». Selon cette hypothèse, l'échafaudage auditif est absent chez les personnes atteintes de surdité congénitale profonde. Cette absence entraînerait donc une réorganisation du cerveau et une perturbation des capacités de séquençage non-auditives. Cependant, le groupe expérimental de cette étude et celui de Conway et al. (2011b) ne partageaient pas les mêmes caractéristiques de surdité. Les participants à leur étude étaient des enfants âgés de 5 à 10 ans avec un IC. Les participants à la présente étude étaient tous des adultes de plus de 20 ans avec des profils audiologiques hétérogènes. Plus important encore, seulement la moitié de nos participants utilisaient un IC et 7 des 9 autres participants étaient équipés d'appareils auditifs. Néanmoins, la difficulté d'apprentissage moteur procédural rapportée dans notre étude chez les adultes sourds qui utilisent diverses technologies de prothèses auditives soutient l'hypothèse d'un échafaudage auditif dérivée des données d'enfants sourds porteurs d'IC.

Depuis la publication de cette étude, plusieurs autres travaux de recherche au sujet des capacités séquentielles des personnes sourdes ont été publiés, la grande majorité impliquant des enfants. Ulanet, Carson, Mellon, Niparko & Ouellette (2014) ont rapporté que les enfants avec IC atteints de retards langagiers présentent des déficits simultanés dans des tâches de traitement séquentiel (verbale et motrice). De plus, Bharadwaj et Mehta (2016) ont montré que le traitement séquentiel visuo-moteur d'enfants avec IC était déficitaire dans une tâche de reproduction d'une séquence de mouvements des doigts, comparativement aux enfants NE. Les données de ces travaux semblent donc corroborer l'hypothèse d'échafaudage auditif.

4.2.3.2 Contestation de l'hypothèse d'échafaudage auditif

Toutefois, des études subséquentes ont contesté cette hypothèse. Premièrement, Hall, Eigsti, Bortfeld & Lillo-Martin (2018) ont critiqué la série d'études de Conway et al. (2011a et b), ainsi que notre étude et celles de Ulanet et al. (2014) et Bharadwaj et Mehta (2016), en

notant que nous avons confondu une privation auditive avec une privation linguistique. Ils ont alors investigué la question du langage en étudiant deux groupes d'enfants sourds, un groupe ayant été exposé au langage depuis la naissance (sourd gestuel de naissance) et l'autre non (sourd oral avec IC), sur deux tâches d'apprentissage implicite différentes, dont la tâche de grammaire artificielle employée par Conway et al. (2011b) et la TTRS. Comme dans notre étude, tous les sujets ont montré des habiletés d'apprentissage implicite à la TTRS. Cependant, contrairement à notre étude et celle de Conway et al. (2011b), leurs résultats n'ont pas révélé de différences significatives entre leurs trois groupes en apprentissage implicite. Toutefois, Hall et al. (2018) ont utilisé un design expérimental différent du nôtre (des essais de touches aléatoires et d'autres suivant la séquence étaient incorporés dans un même bloc) et ils ont également mesuré l'apprentissage implicite différemment. Étant donné ces différences importantes, il est difficile de comparer nos résultats et de résoudre ce désaccord entre nos deux études. Notons également que leur étude comprenait des enfants sourds, alors que la nôtre était composée d'adultes sourds.

Deuxièmement, Torkildsen, Arciuli, Haukedal & Wie (2018) ont remis en question l'hypothèse de l'échafaudage auditif en employant une autre tâche d'apprentissage séquentiel visuel auprès d'enfants sourds avec IC et dont la surdité était présente avant l'acquisition du langage. Comme Hall et al. (2018), leurs résultats ont rapporté un apprentissage séquentiel significatif dans tous leurs groupes et aucune différence significative dans la quantité d'apprentissage entre les groupes. Il n'y avait également pas d'association entre l'âge d'implantation et la performance à la tâche. En essayant d'expliquer la contradiction des résultats de Conway et al. (2011b) et de notre étude avec leurs données, Torkildsen et al. (2018) ont remarqué que les deux tâches employées impliquaient des stimuli très familiers et se prêtaient donc possiblement à l'utilisation de stratégies d'apprentissage telles que des processus de répétition verbale. Les stimuli visuels utilisés dans l'étude de Conway et al. (2011b) étaient des carrés de quatre couleurs différentes apparaissant à l'un de quatre emplacements différents à l'écran. Le fait que les participants aient reçu des instructions explicites de se souvenir des séquences de couleur et que les taux de présentation étaient lents a peut-être encouragé l'utilisation de stratégies de mémorisation verbale explicites. Les stimuli utilisés dans notre étude étaient des astérisques positionnés à l'un de quatre emplacements

spécifiques sur un écran associés à des chiffres sur un clavier. Torkildsen et al. (2018) ont argumenté que, comme les chiffres ont des "étiquettes" automatisées bien apprises, la TTRS se prête alors bien à des stratégies de répétition verbale. Par conséquent, il se pourrait que les différences de groupe observées dans notre étude et celle de Conway et al. (2011b) soient liées principalement à des différences de stratégies de répétition verbale plutôt qu'à l'apprentissage séquentiel en tant que tel.

Conformément à cette idée, il a été montré par un certain nombre d'études que les enfants avec IC ont tendance à présenter de moins bonnes performances que les enfants NE sur des mesures faisant appel à la répétition verbale et à la mémoire de travail phonologique (par exemple, Harris, Kronenberger, Gao, Hoen, Miyamoto et Pisoni, 2013; Lyxell et al., 2008; Pisoni et Cleary, 2003). Dans une revue de cette littérature, Hirshorn, Fernandez & Bavelier (2012) ont suggéré que les différences entre les personnes sourdes et normo-entendantes seraient spécifiques aux tâches qui nécessitent un rappel en série de matériel linguistique, avec peu ou pas de conséquences pour la cognition globale. En conséquence, cette hypothèse prédit que les différences d'apprentissage séquentiel entre les personnes sourdes et normo-entendantes devraient être limitées aux tâches qui comprennent des stimuli très familiers avec des étiquettes verbales automatisées et suffisamment de temps pour une répétition verbale. Enfin, une étude récente par Davidson et al. (2019) suggère que les enfants sourds avec IC ont des déficits de la mémoire de travail liés au stockage et au traitement d'informations verbales.

4.2.3.3 Le traitement séquentiel vs l'apprentissage de séquences

Dernièrement, Klein, Walker & Tomblin (2019) ont également investigué les capacités d'apprentissage séquentiel à l'aide de la TTRS chez des enfants sourds avec IC. Contrairement à notre étude et dans le même sens que les conclusions de Hall et al. (2018) et de Torkildsen et al. (2018), ils n'ont pas trouvé de différences entre les groupes et ont suggéré que les enfants avec IC et les enfants NE ne diffèrent pas en termes d'habiletés d'apprentissage séquentiel. Toutefois, à l'opposé de Torkildsen et al. (2018), ils sont d'avis que la TTRS évalue l'apprentissage séquentiel non-verbal, ne se prêtant donc pas à des stratégies de répétition verbale. Néanmoins, ils admettent que des études supplémentaires sont nécessaires pour

confirmer l'absence de médiation verbale dans la TTRS. Enfin, ils ont conclu que, comme Hall et al. (2018) et Torkildsen et al. (2018), des déficits d'apprentissage séquentiel chez des enfants sourds ne sont pas présents à des tâches visuelles non-verbales, mais qu'il est possible que des différences soient spécifiques aux stimuli pouvant être facilement nommés et répétés verbalement.

Par ailleurs, les enfants sourds de l'étude de Klein et al. (2018) présentaient des temps de réactions plus lents que les enfants NE dans les deux phases de blocs aléatoires. Dans notre étude, malgré le fait que les analyses n'étaient pas significatives en raison de la variabilité, les tailles d'effet suggéraient également qu'une différence lors des blocs d'entraînement (aléatoires) était présente. Klein et al. (2018) ont proposé que des temps de réaction plus lents à ce type de stimuli seraient sous-tendus par un mauvais traitement séquentiel plutôt que par une réduction de l'apprentissage séquentiel. D'ailleurs, Bharadwaj et Mehta (2016) ont également rapporté que des enfants avec IC présentaient des temps de réaction plus lents et des latences P300 plus longues lors d'une tâche de traitement séquentiel visuel, par rapport aux enfants NE.

L'apprentissage séquentiel impliquerait la reconnaissance de séquences parmi des stimuli ordonnés (Kidd, 2012), alors que le traitement séquentiel serait défini comme l'encodage de multiples stimuli présentés de manière non-simultanée (Farmer & Klein, 1995). À l'opposé de notre étude et celle de Conway et al. (2011b), les études de Ulanet et al. (2014) et Bharadwaj et Mehta (2016) concernaient le *traitement* d'informations séquentielles et non l'*apprentissage* séquentiel chez des enfants avec IC. Klein et al. (2018) ont alors souligné qu'il se peut que seuls les processus de traitement de séquences soient compromis dans des populations sourdes. Ils ont d'ailleurs conclu que les temps de réaction diminués pendant les blocs aléatoires de leur étude pouvaient être interprétés comme un traitement séquentiel affaibli et offriraient ainsi un soutien partiel à l'hypothèse d'échafaudage auditif.

4.2.3.4 Délais langagiers et l'étiquetage verbal

Tout récemment, suite aux critiques de l'hypothèse d'échafaudage auditif émises par Hall et al. (2018) et Torkildsen et al. (2018), Grep, Deocampo, Walk et Conway (2019) ont

considéré que les performances déficitaires des enfants sourds puissent être liées à l'acquisition tardive de l'« étiquetage verbal » et de stratégies de répétition verbale (Bebko et McKinnon, 1990) facilitant la mémoire de séquences et les performances d'apprentissage séquentiel. Si tel est le cas, un stimulus visuel relativement facile à nommer (par exemple, des images d'objets familiers ou des couleurs) conférerait un avantage à la mémoire et à l'apprentissage séquentiels pour les enfants NE qui peuvent être plus naturellement expérimentés en répétition verbale et en manipulation d'informations verbales par rapport aux enfants sourds. D'autre part, les études impliquant des stimuli difficiles à étiqueter verbalement ne devraient présenter que très peu de différences entre les performances des enfants sourds et NE. D'ailleurs, dans les études de traitement séquentiel utilisant des stimuli qui ne se portent pas facilement à l'étiquetage verbal, on n'aurait pas observé à ce jour de différences significatives entre les enfants sourds et les contrôles (e.g. copie de design: Parasnis, Samar, Bettger & Sathe, 1996; mémoire visuo-spatiale: Logan, Maybery & Fletcher, 1996; imitation de mouvements manuels: Dawson, Busby, McKay, & Clark, 2002; Torkildsen et al., 2018), alors que les études de traitement séquentiel utilisant des stimuli se portant bien à l'étiquetage verbal, ont rapporté des performances significativement inférieures chez les enfants sourds (e.g. images d'objets familiers: Dawson et al., 2002; chiffres: Parasnis et al., 1996).

Pour les enfants NE avec un développement typique, les compétences linguistiques orales sont acquises fortuitement dès leur jeune âge et maîtrisées tout au long du processus de scolarisation. Les enfants malentendants n'entendent pas le langage oral dans la même mesure et, ainsi, ne sont pas exposés à un modèle linguistique pleinement développé, ce qui entraîne une période de privation linguistique et potentiellement un retard dans le développement du langage global. Alors que les appareils auditifs et les implants cochléaires continuent d'améliorer l'accès au langage oral, de nombreux enfants sourds ont toujours des difficultés à développer leurs compétences linguistiques générales comparativement à leurs pairs NE, notamment au niveau du vocabulaire, de la grammaire, de l'ordre des mots, des expressions idiomatiques et de la compréhension en lecture, même après avoir contrôlé pour des facteurs intrinsèques tels que le QI non-verbal et des variables cliniques telles que l'âge du diagnostic de la surdité, la réception de services d'intervention précoce et le mode de communication (Blamey et al., 2001; Geers, Nicholas & Moog, 2007; Johnson & Goswami, 2010; Lederberg,

Schick & Spencer, 2013; Pisoni, Cleary, Geers & Tobey, 1999; Willstedt-Svensson, Löfqvist, Almqvist & Sahlén, 2004).

Spécifiquement, Grep et al. (2019) ont examiné les habiletés de traitement séquentiel visuel en lien avec les capacités langagières chez des enfants sourds. Ils se sont d'abord penchés sur la "facilité à nommer" et le potentiel de répétition verbale des stimuli de leurs différentes tâches séquentielles. Ils ont également investigué deux types de processus séquentiels visuels: la mémoire séquentielle et l'apprentissage séquentiel. Ils établissent la distinction entre la mémoire séquentielle et l'apprentissage séquentiel par le fait que les tâches de mémoire séquentielle impliquent des séquences générées aléatoirement pour chaque essai, alors que les tâches d'apprentissage séquentiel impliquent un ordre sous-jacent dans des séquences pouvant être apprises. Leurs données ont d'abord indiqué des performances inférieures chez l'enfant sourd comparativement au contrôle sur toutes les tâches séquentielles. De plus, les résultats ont rapporté de moins bonnes performances par les enfants sourds lors de tâches avec des stimuli faciles à nommer, et ces performances étaient corrélées positivement aux scores de vocabulaire réceptif. Il semble donc que les enfants sourds de cette étude avaient des difficultés avec le traitement séquentiel visuel en général, mais étaient particulièrement désavantagés dans les tâches avec des stimuli facilement nommables, ne bénéficiant pas du même avantage que les enfants NE. Ces données apportent un soutien supplémentaire aux résultats d'enfants sourds qui ont des difficultés avec les habiletés de séquençage non-auditives (Bharadwaj & Mehta, 2016; Conway, Pisoni et Kronenberger, 2009; Ulanet et al., 2014), mais proposent une position légèrement plus nuancée de l'hypothèse d'étiquetage verbale proposée par Torkildsen et al. (2018).

4.2.3.5 Privation auditive vs privation linguistique

Grep et al. (2019) remarquent qu'il reste toutefois à déterminer si les difficultés liées au traitement séquentiel sont dues à une période de privation auditive ou à des différences d'expérience linguistique. Un enfant sourd est privé, au moins pendant un certain temps, de schémas temporels auditifs naturels, ce qui peut entraîner des difficultés de traitement séquentiel (Conway et al., 2009; Pisoni et al., 2016). Un accès plus précoce au son peut également présenter d'autres avantages allant de la sphère linguistique à des fonctions

cognitives plus générales (Conway et al., 2009; Conway et al., 2011a, Kral, Kronenberger, Pisoni et O'Donoghue, 2016). Si le manque de stimulation auditive précoce a bel et bien un effet en cascade sur une variété de processus perceptuels et cognitifs autres que ceux liés à l'audition, alors peut-être que les difficultés du traitement séquentiel peuvent, en partie, expliquer les retards langagiers souvent observés chez les enfants sourds.

D'un autre côté, il est possible que les retards langagiers soient la cause des difficultés liées au traitement des séquences. Étant donné que les enfants de l'étude de Grep et al. (2019) étaient inscrits à un programme de communication orale, le degré d'exposition précoce à une communication gestuelle (i.e. langue des signes), le cas échéant, est inconnu. De plus, l'âge de la première amplification (par appareil auditif ou IC) variait considérablement. Par conséquent, il est possible que la privation linguistique, et non la déficience auditive en soi, puisse mener à des déficits cognitifs d'ordre supérieur liés au fonctionnement exécutif et au traitement des séquences (Hall et al., 2018). Des études supplémentaires portant sur les capacités séquentielles des sourds gestuels de naissance sont nécessaires pour déterminer si la surdité ou la privation linguistique sous-tendent les effets observés dans ces différentes études.

Bref, en accord avec nos conclusions, les résultats de Grep et al. (2019) corroborent l'hypothèse selon laquelle une période de privation auditive et/ou linguistique peut entraîner des déficits globaux dans le traitement séquentiel, en particulier pour les stimuli se prêtant aux représentations verbales. Des interventions cliniques auprès des enfants sourds fournissant un enseignement explicite sur des stratégies de mémorisation et la pratique d'apprentissage séquentiel pourraient améliorer les mécanismes de traitement nécessaires à l'acquisition réussie du langage.

4.2.4 Article 1: conclusion

4.2.4.1 Applications cliniques

Nos résultats soulignent l'importance d'acquérir des connaissances sur la réorganisation motrice qui survient après une période de privation auditive prolongée. Les recherches actuelles sur la manière dont la surdité modifie la perception du monde extérieur suggèrent

qu'une période prolongée de surdité peut entraîner des altérations importantes du traitement sensoriel (pour une synthèse, voir Bavelier et Neville, 2002; Collignon et al., 2011). Jusqu'à présent, les approches de réadaptation en déficience auditive ont reflété ces résultats et ont généralement été bénéfiques. Les données de recherche, en particulier dans le domaine visuel, ont aidé à mieux prédire les résultats fonctionnels sur une base individuelle avant l'implantation cochléaire (par exemple, Giraud et Lee, 2007; Lee et al., 2007; Buckley et Tobey, 2011; Sandmann et al., 2012). Les données de recherche ont également permis de mieux conseiller les patients sourds et de mieux gérer leurs attentes. De plus, ces données ont permis de comprendre pourquoi certaines personnes font meilleur usage de leur IC après l'implantation chirurgicale, alors que d'autres se débattent dans des situations perceptuelles très spécifiques (voir Landry, Lévesque et Champoux, 2012).

4.2.4.2 Perspectives futures

Cette étude a montré que la surdité peut entraîner des problèmes de traitement séquentiel pouvant refléter des réductions d'apprentissage moteur. Cette étude a contribué à la littérature croissante et au débat actuel sur le traitement séquentiel et l'apprentissage de séquences motrices et le rôle de l'audition à façonner de tels processus. Afin de soutenir l'implication de chacune des caractéristiques de la perte auditive dans l'apprentissage procédural, particulièrement en ce qui concerne les habiletés linguistiques, des expériences additionnelles menées chez des personnes sourdes présentant différents degrés d'exposition au langage (voir Lyness et al., 2013) et d'exposition auditive, ainsi que différentes stratégies de communication, seront nécessaires.

4.3 Objectif 2: Capacités d'apprentissage moteur et MMp chez l'individu présentant une mutation *DCC* avec ou sans MMC

4.3.1 Augmentation des MMp chez les $DCC^{+/-}/MM^{+}$ suite à la TTRS

4.3.1.1 Résultats physiologiques et comportementaux

Dans notre deuxième étude (article 2), l'apprentissage moteur et les mouvements miroirs physiologiques (MMp) ont été étudiés dans une grande famille de quatre générations

présentant une mutation du gène *DCC*. Comme prédit par la deuxième hypothèse de l'étude, les MMp ont augmenté après l'entraînement moteur (i.e. exécution de la TTRS) chez les participants $DCC^{+/-}/MM^+$ uniquement. Tel que révélé, une corrélation significative entre l'IIH réduite de gauche à droite et l'augmentation des MMp après l'entraînement moteur chez les sujets $DCC^{+/-}/MM^+$ a également été constatée. Contrairement à la première hypothèse de l'étude, aucune différence significative n'a été constatée entre les groupes pour les quatre types d'apprentissage moteur examinés: l'apprentissage global, l'apprentissage spécifique à la séquence et le transfert inter-manuel de ces deux types d'apprentissage moteur. Cependant, lorsque le rôle spécifique du génotype de la mutation *DCC* a été évalué indépendamment, l'apprentissage général non-spécifique était réduit chez les participants $DCC^{+/-}$ par rapport aux individus $DCC^{+/+}$.

4.3.1.2 Lien physiologique entre l'IIH et les MMC

Contrairement aux individus $DCC^{+/+}$ et $DCC^{+/-}/MM^-$, les porteurs de la mutation *DCC* avec mouvements miroirs ($DCC^{+/-}/MM^+$) de notre étude ont présenté une augmentation des MMp après la TTRS. Ceci est conforme aux données de Bologna et collaborateurs (2012) rapportant que chez des individus en bonne santé, l'amélioration des performances suite à la pratique sur une tâche de mouvements dynamiques des doigts n'augmentait pas la quantité d'activité miroir dans la main controlatérale. De plus, les auteurs de cette étude ont rapporté que les niveaux de base de l'IIH peuvent prédire les changements dans les MMp à la suite d'une tâche d'apprentissage moteur: les individus en bonne santé présentant les niveaux les plus bas d'IIH montraient les plus grandes augmentations des MMp après la pratique motrice (Bologna et al., 2012).

Ce lien entre l'IIH de base et les changements des MMp liés à l'apprentissage moteur a été confirmé dans la présente étude de deux manières spécifiques. Premièrement, chez les porteurs de la mutation *DCC* avec des mouvements miroirs qui affichent de faibles niveaux d'IIH de base (Vosberg et al., 2019), l'exécution de la TTRS était associée à une augmentation des MMp. Deuxièmement, il existait une corrélation entre les niveaux de base d'IIH et les augmentations de MMp: les participants avec MM^+ dont l'IIH avant la tâche était la plus faible présentaient les augmentations liées à la tâche les plus importantes de leurs MMp.

Les données de notre deuxième étude appuient donc l'idée que l'IIH et les MMp sont étroitement liés au niveau physiologique, même dans une population clinique présentant une IIH anormale. Chez les individus en bonne santé, la portée de l'IIH et les MMp sont inversement corrélés: les individus présentant une forte symétrie physiologique présentent de faibles niveaux d'IIH (Fling & Seidler, 2012; Hübers, Orekhov & Ziemann, 2008). En outre, l'augmentation de l'IIH avec la SMT répétitive réduit les MMp, tandis que la diminution de l'IIH les augmente (Hübers et al., 2008). Chez les personnes présentant des mouvements miroirs congénitaux, l'IIH réduite semble être un marqueur physiologique de la maladie, comme cela a été rapporté chez des patients atteints de MMC causés par des mutations du gène *DCC* (Vosberg et al., 2019) ou *RAD51* (Galléa et al., 2013).

4.3.1.3 Anomalie du corps calleux et l'IIH

Le mécanisme neuronal par lequel la désinhibition transcalleuse module les MMp chez les patients atteints de MMC n'est pas tout à fait clair. Une possibilité est que l'entraînement moteur module l'activité miroir en diminuant l'IIH et, par conséquent, augmente l'activité miroir dans la main inactive. Ceci est corroboré par des données montrant qu'un entraînement moteur unimanuel par la TTRS (Perez et al., 2007) ou une tâche séquentielle de pincements (Camus, Ragert, Vandermeeren et Cohen, 2009) réduit l'IIH chez des individus en bonne santé. Il a également été suggéré que les changements induits par la pratique dans les MMp pourraient être indépendants des variations de force de l'IIH. En effet, Bologna et collaborateurs (2012) ont rapporté que l'augmentation observée dans l'activité miroir physiologique consécutive à l'exécution d'une tâche simple d'apprentissage moteur se produisait sans modification concomitante de l'IIH chez des individus en bonne santé. Il a alors été suggéré que des faibles niveaux d'IIH perturbent le mécanisme par lequel l'hémisphère apprenant limite l'activité miroir physiologique dans l'hémisphère controlatéral (Bologna et al., 2012). Au niveau anatomique, cela serait reflété par le lien rapporté entre la microstructure de la substance blanche du corps calleux et l'IIH, où les individus avec une anisotropie fractionnelle (AF) faible dans le corps calleux présentent une IIH plus faible (Wahl et al., 2007). Ces données concordent avec les résultats de la présente étude, car nous avons montré précédemment que les porteurs de la mutation *DCC* présentent une AF significativement réduite dans le corps calleux (Vosberg et al., 2019).

4.3.2 Aucune différence de groupe en apprentissage moteur

4.3.2.1 Absence de transfert inter-manuel chez tous les sujets

Contrairement à l'activité miroir physiologique et l'IIH, la présente étude n'a révélé aucune anomalie significative dans l'apprentissage moteur et le transfert inter-manuel d'une habileté motrice chez des patients présentant des MMC. D'ailleurs, aucun groupe de sujets de notre étude n'a transféré significativement d'une main à l'autre les deux types d'apprentissage moteur examinés. Ainsi, il n'est pas possible de discuter de cette absence de différences entre les groupes car même les sujets contrôles de cette étude n'ont pas montré de transfert inter-manuel à la TTRS à l'encontre de Perez et al. (2007).

Spécifiquement, dans l'étude de Perez et collaborateurs (2007), le niveau d'IIH après l'exécution de la TTRS était corrélé avec la quantité d'apprentissage général dans la main de transfert. Étant donné l'IIH réduite des sujets atteints de MMC, nous avons émis l'hypothèse que la présence de MMC serait associée à une augmentation du transfert interhémisphérique de l'apprentissage moteur comparativement aux contrôles et autres sujets sans MMC. En raison de l'absence de transfert dans tous les groupes de sujets de notre étude, il serait hasardeux de conclure à une absence de différences entre les groupes. Par ailleurs, il est important de mentionner que nous avons mesuré l'IIH seulement pré-TTRS et non post-entraînement moteur comme effectué par Perez et al. (2007). Ainsi, il est difficile de statuer sur de possibles modifications de l'IIH suite à l'exécution de la tâche, et cette absence de mesure d'IIH post-SRTT constitue une limite de la présente étude.

4.3.2.2 Les habiletés d'apprentissage moteur chez les individus avec MMC

Les patients présentant des MMC sont incapables d'effectuer des mouvements ou activités purement unimanuels nécessitant une coordination bimanuelle dissociée. Ils ont des difficultés modérées dans les activités de la vie quotidienne et souffrent de douleurs et de crampes occasionnelles lors d'activités manuelles soutenues, telles que l'écriture (Depienne et al., 2011; Galléa et al., 2011; Méneret et al 2015). Les performances sur des tâches psychomotrices varient de « normales » à « maladroites et lentes » (Schott & Wyke, 1981). Par ailleurs, l'intensité des MM peut être partiellement contrôlée par la volonté lors de

mouvements actifs et les MM ne sont pas déclenchés par des mouvements passifs de la main opposée (Galléa et al., 2013).

Plus récemment, bien qu'aucune différence de groupe en termes de temps de réaction n'ait été observée lors d'une tâche de Go-NoGo, Franz et Fu (2017) ont rapporté des potentiels de préparation latéralisés significativement plus faibles chez des sujets atteints de MMC par rapport aux contrôles, suggérant des mécanismes anormaux d'inhibition prémotrice chez les sujets affectés. Il a été suggéré que la planification et la préparation motrice anormales chez des individus atteints de MMC étaient liées au transfert compromis des plans moteurs de l'AMS au cortex M1 bilatéral (Cohen et al., 1991; Franz et Fu, 2017). Cette hypothèse a été corroborée par une étude récente qui a montré que les sujets atteints de MMC étaient plus lents que les contrôles à déclencher une réponse motrice dans des conditions unimanuelles et bimanuelles sur une tâche de Go-NoGo comprenant de courtes séquences motrices des doigts. Ce déficit comportemental était associé à un fonctionnement anormal de l'AMS, ce qui interférerait avec les interactions interhémisphériques (Welniarz et al., 2019). Enfin, malgré ces études et observations cliniques, aucune différence de groupe n'a été observée sur les deux types d'apprentissage moteur examinés dans la présente étude.

4.3.2.3 Complexité de la TTRS

Une explication possible des résultats de notre étude est que la TTRS est peut-être trop complexe et pas assez sensible pour détecter des déficits moteurs subtils chez les sujets affectés. En effet, comme Franz et Fu le rapportent (2017), des anomalies électrophysiologiques (potentiels de préparation latéralisés) chez des patients atteints de MMC ne se traduisent pas nécessairement par des déficits comportementaux manifestes (tâche de Go-NoGo). De même, Welniarz et collaborateurs (2019) n'ont signalé aucune différence significative dans les réponses prématurées entre les patients atteints de MMC et les contrôles sains lors d'une tâche à réponse retardée, mais ont trouvé un effet sur les temps de déclenchement de la réponse. Ainsi, il est possible qu'une tâche motrice plus simple aurait révélé des déficits de transfert de compétences motrices liés à l'IIH. Par exemple, le transfert inter-manuel d'habiletés d'apprentissage moteur tel que des pincements séquentiels (Camus et al., 2009) et une contraction volontaire maximale (Hortobagyi et al., 2011), est associé à

l'inhibition interhémisphérique.

4.3.2.4 Transfert inter-membres altéré de l'adaptation sensorimotrice

Tout récemment, Bao, Morgan, Lei & Wang (2019) ont rapporté des données d'apprentissage moteur chez un sujet atteint de MMC. Ils ont montré un manque de transfert d'un membre supérieur à l'autre suivant une tâche d'adaptation visuomotrice. En effet, leur sujet avec MMC était en mesure de s'adapter aux rotations avec chaque bras; cependant, les erreurs de mouvement au début de l'adaptation du bras droit ne différaient pas de celles du début de l'adaptation du bras gauche, ce qui indiquait une absence de transfert. Ce modèle de transfert différait de celui observé chez les contrôles, qui montraient un transfert important lorsque les sens de rotation étaient les mêmes entre les bras, mais aucun transfert lorsque les sens étaient opposés. Ces résultats chez un sujet affecté suggèrent que les individus avec MMC présentent une altération de la communication interhémisphérique qui peut entraîner un manque de transfert de l'apprentissage moteur entre les bras, spécifiquement l'apprentissage de l'adaptation visuomotrice.

Ainsi, ces données préliminaires soutiennent notre hypothèse voulant que les patients avec MMC présentent un transfert inter-membres altéré en lien avec une IIH anormale, malgré le fait que la direction de cette relation soit opposée à notre prédiction initiale. D'autres résultats avec de multiples sujets atteints de MMC sont nécessaires pour vérifier l'hypothèse de transfert inter-membres altéré.

4.3.2.5 Analyses exploratoires non planifiées: mutation DCC

En plus du phénotype MM^+ , la présence d'une mutation *DCC*, indépendamment de la présence ou de l'absence de mouvements miroirs, a été associée à des anomalies cérébrales spécifiques pouvant avoir un impact potentiel sur l'apprentissage moteur (Vosberg et al., 2019). En effet, il a été rapporté que les individus $DCC^{+/-}$ présentent une connectivité fonctionnelle réduite entre le M1 droit et le cervelet gauche, une activation réduite du cervelet gauche au cours d'une tâche unimanuelle simple et une anisotropie fractionnelle réduite dans le corps calleux (Vosberg et al., 2019). Afin de déterminer si des anomalies significatives de l'apprentissage moteur ont été omises dans le cadre de la présente étude, des analyses

exploratoires non-planifiées ont été effectuées en séparant la population à l'étude entre les individus $DCC^{+/+}$ et $DCC^{+/-}$. Cette analyse a révélé une réduction significative de l'apprentissage général non-spécifique chez les individus $DCC^{+/-}$ par rapport aux individus $DCC^{+/+}$. Cette diminution globale de l'apprentissage moteur pourrait s'expliquer en partie par les perturbations cérébelleuses de l'activité et de la connectivité constatées chez les individus $DCC^{+/-}$ (Vosberg et al., 2019).

4.3.3 Article 2: conclusion

Cette étude a montré que comparativement à des membres de leur famille sans MMC et à des contrôles sains, les MMP des participants atteints de MMC ont augmenté de manière significative après l'exécution de la TTRS. L'apprentissage moteur et le transfert intermanuel ne différaient pas d'un groupe à l'autre. Cependant, lorsque les participants porteurs de la mutation DCC , avec ou sans MMC, ont été spécifiquement comparés aux participants ne présentant pas la mutation DCC , l'apprentissage non-spécifique de la séquence motrice étaient significativement réduit chez les individus porteurs de la mutation DCC . Ces données suggèrent qu'une augmentation de l'activité miroir physiologique chez les patients atteints de MMC est associée à une réduction de l'IIH. En outre, les altérations de l'apprentissage moteur non-spécifique chez les porteurs de la mutation DCC pourraient être liées aux anomalies rapportées de l'activité cérébelleuse et de la connectivité chez ces individus.

4.4 Conclusion générale et perspectives futures

4.4.1 La TTRS: une tâche sensorimotrice

4.4.1.1 L'apprentissage perceptuel dans l'apprentissage moteur

L'idée selon laquelle les apprentissages perceptuel et moteur ne se produisent pas isolément, mais plutôt que l'apprentissage moteur modifie les systèmes et réseaux sensoriels de même que l'apprentissage perceptuel modifie les mouvements et les zones motrices du cerveau, a suscité un intérêt récemment. Dans une revue de la littérature traitant de la plasticité sensorielle dans l'apprentissage moteur humain, Ostry et Gribble (2016) ont suggéré que l'apprentissage perceptuel fait partie intégrante de l'apprentissage moteur et y contribue de plusieurs manières.

En effet, des études comportementales, neurophysiologiques et en neuro-imagerie rapportent que l'acquisition d'habiletés motrices implique un apprentissage à la fois perceptuel et moteur (Censor, Sagi & Cohen, 2012; Ostry & Gribble, 2016; Shmuelof & Krakauer, 2014). L'apprentissage perceptuel entraîne des adaptations du mouvement et des modifications des réseaux moteurs dans le cerveau et participe ainsi directement à l'apprentissage moteur. De plus, l'apprentissage perceptuel est également associé à la plasticité des systèmes sensoriels, qui dépend à la fois des entrées afférentes des périphéries et des projections corticales des zones motrices. Ostry & Gribble (2016) ont donc proposé que l'apprentissage perceptuel et les modifications associées aux systèmes sensoriels jouent un rôle fondamental dans l'apprentissage moteur humain et que, de cette façon, les deux se produisent généralement de manière concomitante. En outre, l'apprentissage moteur modifie la fonction perceptuelle et les circuits sensoriels du cerveau; la plasticité dans les systèmes sensoriels et moteurs est réciproquement liée. En fait, des modifications des systèmes sensoriels ainsi que moteurs sont observées dans le contexte de l'adaptation sensorimotrice et de l'acquisition des compétences motrices (Beste & Dinse, 2013; Haith, Jackson, Miall, & Vijayakumar, 2009; Ostry, Darainy, Mattar, Wong & Gribble, 2010). Bref, prises dans leur ensemble, ces données soutiennent une approche de l'apprentissage moteur dans laquelle l'apprentissage perceptuel et la plasticité sensorielle jouent un rôle fondamental.

Ostry & Gribble (2016) soulignent qu'il reste toutefois certaines questions en suspens au sujet de la plasticité sensorielle dans l'apprentissage moteur humain. Particulièrement, quel est l'équilibre entre l'apprentissage moteur et perceptuel dans l'acquisition des compétences motrices? Des modifications des réseaux sensoriels sont observées dans les tâches d'adaptation, mais on sous-estime possiblement le rôle de la plasticité sensorielle dans l'acquisition des habiletés motrices. Les facteurs somatosensoriels semblent jouer un rôle plus important au début de l'apprentissage lorsque les cibles sensorielles sont inconnues (Ostry & Gribble, 2016).

4.4.1.2 Les éléments perceptuels de la TTRS

Dans les deux articles de la présente thèse, nous avons étudié deux populations cliniques à l'aide de la TTRS, la première étant atteinte de privation auditive et la seconde

présentant une anomalie motrice. En raison de leur déficit sensoriel ou moteur, nous avons émis des hypothèses concernant de possibles modifications de l'apprentissage moteur dans ces différentes populations. Étant donné que l'acquisition d'habiletés motrices comporte un apprentissage perceptuel et moteur comme décrit ci-haut, il n'est pas surprenant que les personnes sourdes et les personnes atteintes de MMC, deux groupes d'individus pourtant bien différents, présentent des performances modifiées par rapport aux individus sains à une tâche d'apprentissage moteur telle que la TTRS.

Comme discuté précédemment, bien que nous sommes d'avis que la TTRS concerne principalement l'apprentissage moteur, nous reconnaissons que l'apprentissage ne se déroule pas uniquement dans le domaine moteur comme avancé par Ostry et Gribble (2016) et que la TTRS comporte des éléments perceptuels ainsi que moteurs (Robertson et al., 2001; Robertson, 2007). Par le passé, des études ont indiqué que la TTRS présente bel et bien un élément perceptuel au niveau de l'apprentissage lié à la réponse (Kelly & Burton, 2001; Rémillard, 2003; Deroost & Soetens, 2006). Ainsi, en accord avec la littérature, les éléments perceptuels de la TTRS semblent jouer un rôle important au début de l'apprentissage à la tâche, moment auquel le participant s'adapte et apprend les associations visuomotrices entre les positions du stimulus visuel et les réponses motrices adéquates. Après tout, la TTRS est une tâche sensorimotrice permettant d'examiner deux types d'apprentissage moteur; l'un général concernant l'exécution juste à la tâche et l'autre spécifique à la séquence motrice.

Ainsi, la présente thèse suggère que des pathologies cérébrales sensorielles et motrices d'étiologies différentes peuvent toutes deux mener à des modifications de la performance motrice. Donc, l'explication la plus parcimonieuse serait que les déficits d'apprentissage moteur observés dans nos deux populations sont tributaires des caractéristiques sensorielles de la tâche chez les sourds et des caractéristiques motrices de la tâche chez les individus présentant des mouvements miroirs. Bien qu'il ne soit pas possible de vérifier cette hypothèse avec les données de la présente thèse, l'utilisation de tâches d'apprentissage purement sensorielles et motrices permettrait de déterminer jusqu'à quel point les déficits d'apprentissage observés dans les deux populations sont liés aux propriétés sensori-motrices de la TTRS. Ceci étant dit, à la lumière des nombreuses modifications cérébrales structurelles

et fonctionnelles trouvées dans les deux populations, un mécanisme de plasticité cérébrale commun pourrait-il expliquer en partie la présence de déficits moteurs similaires chez l'individu sourd et l'individu présentant des mouvements miroirs?

4.4.2 Anomalies cérébelleuses communes

Le cervelet est essentiel à l'intégration des associations sensorimotrices, à la détection des erreurs et à la correction des mouvements en cours (Orban et al., 2010; Steele & Penhune, 2010). Comme dans l'apprentissage perceptuel, le cervelet joue un rôle important dans l'apprentissage de séquences motrices, surtout lors de phase initiale de l'apprentissage (Doya, 2000; Doyon et al., 2002; Hikosaka et al., 2002; Penhune & Steele, 2012). De plus, le cervelet serait responsable de la formation de modèles internes et contribuerait à l'identification de régularités dans des évènements sériels et à la prédiction d'évènements futurs, dont la détection et la performance de séquences motrices (Leggio et Molinari, 2015; Miall, 2010; Ito, 2005; Kawato, 1999, Nixon, 2003; Tesche et Karhu, 2000). D'ailleurs, des preuves causales discutées précédemment ont suggéré une participation importante du cervelet aux performances d'apprentissage à la TTRS. D'abord, Gomez-Beldarrain et al. (1998) ont rapporté que des patients présentant des lésions cérébelleuses focales n'acquerraient pas les connaissances procédurales à la TTRS lorsqu'ils exécutaient la tâche avec la main ipsilatérale à la lésion. De plus, la perturbation de l'activité cérébelleuse par une SMT répétitive chez des individus en bonne santé a aussi été associée à une réduction de l'apprentissage spécifique à la séquence (Torriero et al., 2004). Enfin, à l'inverse, Ferruci et al. (2013) ont montré qu'une stimulation par courant continu transcrânien anodal appliquée au cervelet améliorait l'apprentissage spécifique à la séquence mesuré par la TTRS chez des sujets sains.

En ce qui concerne le cervelet des personnes sourdes, Lepore et collègues (2010) ont étudié la réorganisation cérébrale dans la surdité et ont rapporté que le cervelet droit était plus important chez les sujets sourds. Par la suite, d'autres études ont confirmé un plus grand volume de matière grise dans le cervelet chez les sujets sourds (Li et al., 2013; Hribar, Supit, Carvalho, Battelino & Vovk, 2014). En outre, Hribar et al. (2014) ont suggéré que l'augmentation de la matière grise observée dans le cervelet chez les sourds pourrait être

associée à une plus grande importance de la coordination motrice fine de la main durant le langage gestuel par rapport au langage parlé. Par ailleurs, Xu et al. (2019) ont tout récemment rapporté une diminution généralisée des connexions cérébelleuses-cérébrales et une fonction cérébrale interne anormale chez des sujets sourds profonds. De plus, la diminution de connectivité observée était inversement corrélée aux mesures de sévérité de la déficience auditive chez les sujets affectés. Considérant les données de cette dernière recherche, il serait intéressant d'examiner dans de futures études si les anomalies cérébelleuses rapportées chez les sourds pourraient être liées aux réductions d'apprentissage moteur observées à la TTRS dans notre étude.

Au sujet des patients présentant des MM, notre laboratoire a rapporté antérieurement que les individus porteurs d'une mutation du gène *DCC*, indépendamment de la présence de MM, présentent des anomalies cérébelleuses, dont une connectivité fonctionnelle réduite entre le M1 droit et le cervelet gauche et une activation réduite du cervelet gauche lors d'une tâche unimanuelle simple (Vosberg et al., 2019). Dans la présente thèse, nous avons présenté des données exploratoires rapportant une diminution de l'apprentissage moteur général à la TTRS chez ces mêmes sujets porteurs d'une mutation du gène *DCC*, indépendamment du phénotype de MM. Ces résultats exploratoires suggèrent que les déficits de l'apprentissage moteur général observés chez les individus *DCC*^{+/-} pourraient en partie être attribués aux perturbations cérébelleuses rapportées chez ces derniers. Par ailleurs, l'étude récente de Bao et al. (2019) a rapporté une diminution du transfert inter-membres à une tâche d'adaptation sensorimotrice dans un sujet atteint de MMC. Étant donné le rôle crucial du cervelet dans l'adaptation sensorimotrice et les anomalies cérébelleuses de l'activité et de la connectivité identifiées, il serait également intéressant d'investiguer si des perturbations cérébelleuses sont associées au déficit de transfert de l'adaptation sensorimotrice chez des individus avec MMC.

Pour conclure, les populations cliniques étudiées dans cette thèse ont présenté toutes deux des modifications de l'apprentissage moteur par rapport aux individus sains. De plus, des études récentes ont rapporté des anomalies cérébelleuses dans ces deux populations. Étant donné que le cervelet joue un rôle majeur dans l'apprentissage moteur, il est possible que les perturbations cérébelleuses communes à ces deux groupes puissent expliquer, du moins en

partie, les déficits d'apprentissage moteur observés dans les articles présentés. Enfin, des études supplémentaires se penchant sur les possibles liens entre les anomalies cérébelleuses et les performances d'apprentissage moteur dans la surdité et les MMC sont nécessaires pour soutenir davantage cette idée.

4.4.3 Conclusion

Les deux études composant cette thèse, appuyées par la littérature antérieure portant sur l'apprentissage moteur, le contrôle moteur et l'intégration sensorimotrice, ainsi que les capacités motrices de populations avec une anomalie sensorielle ou motrice, suggèrent que des réductions d'apprentissage moteur sont présentes chez les individus sourds ou atteints de mouvements miroirs congénitaux.

Les travaux de la première étude ont d'abord montré que la surdité peut entraîner des difficultés de traitement séquentiel pouvant refléter des diminutions d'apprentissage moteur. Ces résultats soulignent l'importance d'acquérir davantage de connaissances sur la réorganisation motrice qui survient après une période de privation auditive prolongée. Cette étude a contribué au débat actuel sur le rôle de l'audition à façonner des processus tels que le traitement séquentiel et l'apprentissage de séquences motrices. Afin de soutenir l'implication de chacune des caractéristiques de la perte auditive dans l'apprentissage procédural, des expériences additionnelles menées chez des personnes sourdes présentant différents degrés d'exposition au langage et d'exposition auditive sont nécessaires. Les travaux de la deuxième étude ont ensuite montré que comparativement à des membres de leur famille sans mouvements miroirs congénitaux (MMC) et à des contrôles sains, les mouvements miroirs physiologiques des patients atteints de MMC augmentent de manière significative après un entraînement moteur et que l'augmentation de l'activité miroir physiologique chez ces patients est associée à une réduction de l'IIH. Malgré le fait que l'apprentissage moteur et le transfert intermanuel ne différaient pas entre les groupes, lorsque les participants porteurs de la mutation *DCC*, avec ou sans MMC, ont été spécifiquement comparés aux participants ne présentant pas cette mutation génétique, l'apprentissage moteur général étaient significativement réduit chez les individus porteurs de la mutation *DCC*. Il a alors été proposé

que les altérations de l'apprentissage moteur général chez les porteurs de la mutation *DCC* pourraient être liées aux anomalies de l'activité cérébelleuse et de la connectivité rapportées chez ces individus. Pour conclure, bien que plusieurs questions méritent d'être approfondies dans des études ultérieures, la présente thèse a contribué à une meilleure compréhension des capacités d'apprentissage moteur de personnes avec une déficience auditive (surdité) ou motrice (mouvements miroirs congénitaux).

Bibliographie

- Armatas, C. A., Summers, J. J., & Bradshaw, J. L. (1994). Mirror movements in normal adult subjects. *J Clin Exp Neuropsychol*, *16*(3), 405-413. doi:10.1080/01688639408402651
- Baliz, Y., Armatas, C., Farrow, M., Hoy, K. E., Fitzgerald, P. B., Bradshaw, J. L., & Georgiou-Karistianis, N. (2005). The influence of attention and age on the occurrence of mirror movements. *J Int Neuropsychol Soc*, *11*(7), 855-862.
- Banich, M. T. (1998). The missing link: the role of interhemispheric interaction in attentional processing. *Brain Cogn*, *36*(2), 128-157. doi:10.1006/brcg.1997.0950
- Bao, S., Morgan, A. M., Lei, Y., & Wang, J. (2019). Lack of interlimb transfer following visuomotor adaptation in a person with congenital mirror movements. *Neuropsychologia*, 107265.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, *1*(8437), 1106-1107.
- Bauman, G. (1932). Absence of the cervical spine : Klippel-Feil Syndrome. *Journal of the American Medical Association*, *98*, 129-132.
- Bavelier, D., Dye, M. W., & Hauser, P. C. (2006). Do deaf individuals see better?. *Trends in cognitive sciences*, *10*(11), 512-518. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.09.006>
- Bavelier, D., & Neville, H. J. (2002). Cross-modal plasticity: where and how?. *Nature Reviews Neuroscience*, *3*(6), 443-452.
- Bebko, J. M., & McKinnon, E. E. (1990). The language experience of deaf children: Its relation to spontaneous rehearsal in a memory task. *Child Development*, *61*(6), 1744-1752.
- Bennett, I. J., Madden, D. J., Vaidya, C. J., Howard, D. V., & Howard, J. H. (2010). Age-related differences in multiple measures of white matter integrity: A diffusion tensor imaging study of healthy aging. *Human Brain Mapping*, *31*(3), 378-90. <http://doi.org/10.1002/hbm.20872>
- Bennett, I., Madden, D., Vaidya, C., Howard Jr., J., & Howard, D. (2011). White matter integrity correlates of implicit sequence learning in healthy aging. *Neurobiol Aging*, *32*(12), 2317 e1-12. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.03.017>
- Beste, C., & Dinse, H. R. (2013). Learning without training. *Current biology*, *23*(11),

R489-R499.

- Bharadwaj, S. V., & Mehta, J. A. (2016). An exploratory study of visual sequential processing in children with cochlear implants. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, *85*, 158-165.
- Blamey, P. J., Sarant, J. Z., Paatsch, L. E., Barry, J. G., Bow, C. P., Wales, R. J., ... & Tooher, R. (2001). Relationships among speech perception, production, language, hearing loss, and age in children with impaired hearing. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*.
- Bo, J., Borza, V., & Seidler, R. D. (2009). Age-related declines in visuospatial working memory correlate with deficits in explicit motor sequence learning. *Journal of Neurophysiology*, *102*(5), 2744-2754. <https://doi.org/10.1152/jn.00393.2009>
- Bodwell, J. A., Mahurin, R. K., Waddle, S., Price, R., & Cramer, S. C. (2003). Age and features of movement influence motor overflow. *J Am Geriatr Soc*, *51*(12), 1735-1739.
- Bologna, M., Caronni, A., Berardelli, A., & Rothwell, J. C. (2012). Practice-related reduction of electromyographic mirroring activity depends on basal levels of interhemispheric inhibition. *European Journal of Neuroscience*, *36*(12), 3749-3757.
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, *382*(6588), 252.
- Buckley, K.A., and Tobey, E.A. (2011). Cross-modal plasticity and speech perception in pre- and postlingually deaf cochlear implant users. *Ear Hear*. *32*, 2-15.
- Burton, H., Snyder, A. Z., Diamond, J. B., & Raichle, M. E. (2002). Adaptive changes in early and late blind: a fMRI study of verb generation to heard nouns. *Journal of neurophysiology*, *88*(6), 3359-3371.
- Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging*, *17*(1), 85-100.
- Campbell, R., & MacSweeney, M. (2004). Neuroimaging studies of crossmodal plasticity and language processing in deaf people. *The handbook of multisensory processes*, 773-784.

- Camus, M., Ragert, P., Vandermeeren, Y., & Cohen, L. G. (2009). Mechanisms controlling motor output to a transfer hand after learning a sequential pinch force skill with the opposite hand. *Clinical Neurophysiology*, *120*(10), 1859-1865.
- Censor, N., Sagi, D., & Cohen, L. G. (2012). Common mechanisms of human perceptual and motor learning. *Nature Reviews Neuroscience*, *13*(9), 658.
- Chafee, M. V., & Ashe, J. (2007). Intelligence in action. *Nature neuroscience*, *10*(2), 142. <https://doi.org/10.1038/nn0207-142>
- Chen, R., Corwell, B., Yaseen, Z., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1998). Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci*, *18*(9), 3443-3450.
- Cincotta, M., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Giovannelli, F., Rossi, S., Ragazzoni, A., . . . Ziemann, U. (2004). Involvement of the human dorsal premotor cortex in unimanual motor control: an interference approach using transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, *367*(2), 189-193. doi:10.1016/j.neulet.2004.06.003
- Cincotta, M., & Ziemann, U. (2008). Neurophysiology of unimanual motor control and mirror movements. *Clin Neurophysiol*, *119*(4), 744-762. doi:10.1016/j.clinph.2007.11.047
- Clower DM, Dum RP, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar inputs to 'AIP'. *Cereb Cortex* 2005; *15*:913–20.
- Cohen, L. G., Meer, J., Tarkka, I., Bierner, S., Leiderman, D. B., Dubinsky, R. M., ... & Hallett, M. (1991). Congenital mirror movements: abnormal organization of motor pathways in two patients. *Brain*, *114*(1), 381-403.
- Collignon, O., Champoux, F., Voss, P., and Lepore, F. (2011). Sensory rehabilitation in the plastic brain. *Prog. Brain Res.* 191, 211-231.
- Conway, C. M., Karpicke, J., Anaya, E. M., Henning, S. C., Kronenberger, W. G., & Pisoni, D. B. (2011a). Nonverbal cognition in deaf children following cochlear implantation: Motor sequencing disturbances mediate language delays. *Developmental Neuropsychology*, *36*(2), 237-254.
- Conway, C. M., & Pisoni, D. B. (2008). Neurocognitive basis of implicit learning of sequential structure and its relation to language processing. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1145*, 113.

- Conway, C.M., Pisoni, D.B., & Kronenberger, W.G. (2009). The Importance of Sound for Cognitive Sequencing Abilities: The Auditory Scaffolding Hypothesis. *Current directions in psychological science*, 18(5), 275-279.
- Conway, C.M., Pisoni, D.B., Anaya, E.M., Karpicke, J., & Henning, S.C. (2011b). Implicit sequence learning in deaf children with cochlear implants. *Dev. Sci.* 14, 69-82.
- Costanzo, V. (2011). Brca2, Rad51 and Mre11: performing balancing acts on replication forks. *DNA Repair (Amst)*, 10(10), 1060-1065. doi:10.1016/j.dnarep.2011.07.009
- Cunnington, R., Iansek, R., Bradshaw, J. L., & Phillips, J. G. (1996). Movement-related potentials associated with movement preparation and motor imagery. *Experimental Brain Research*, 111(3), 429-436.
- Davidson, L. S., Geers, A. E., Hale, S., Sommers, M. M., Brenner, C., & Spehar, B. (2019). Effects of Early Auditory Deprivation on Working Memory and Reasoning Abilities in Verbal and Visuospatial Domains for Pediatric Cochlear Implant Recipients. *Ear and hearing*, 40(3), 517-528.
- Dayan, E., & Cohen, L. G. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 72(3), 443–454. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.10.008>
- Dawson, P. W., Busby, P. A., McKay, C. M., & Clark, G. M. (2002). Short-term auditory memory in children using cochlear implants and its relevance to receptive language. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 45, 789–801.
- Debas, K., Carrier, J., Orban, P., Barakat, M., Lungu, O., Vandewalle, G., ... Doyon, J. (2010). Brain plasticity related to the consolidation of motor sequence learning and motor adaptation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 107(41), 17839–44. <http://doi.org/10.1073/pnas.1013176107>
- Depienne, C., Bouteiller, D., Méneret, A., Billot, S., Groppa, S., Klebe, S., ... & Bhatia, K. (2012). RAD51 haploinsufficiency causes congenital mirror movements in humans. *The American Journal of Human Genetics*, 90(2), 301-307.
- Depienne, C., Cincotta, M., Billot, S., Bouteiller, D., Groppa, S., Brochard, V., ... & Klebe, S. (2011). A novel DCC mutation and genetic heterogeneity in congenital mirror movements. *Neurology*, 76(3), 260-264.
- Deroost, N., and Soetens, E. (2006). Perceptual or motor learning in SRT tasks with complex sequence structures. *Psychol. Res.* 70, 88–102.

- Diedrichsen, J., Balsters, J. H., Flavell, J., Cussans, E., & Ramnani, N. (2009). A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. *Neuroimage*, *46*(1), 39-46.
- Doya, K. (2000). Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Current opinion in neurobiology*, *10*(6), 732-739.
- Doyon, J. (2008). Motor sequence learning and movement disorders. *Current opinion in neurology*, *21*(4), 478-483. doi: 10.1097/WCO.0b013e328304b6a3
- Doyon, J., Bellec, P., Amsel, R., Penhune, V., Monchi, O., Carrier, J., Lehéricy, S. & Benali, H. (2009). Contributions of the basal ganglia and functionally related brain structures to motor learning. *Behavioural brain research*, *199*(1), 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.11.012>
- Doyon, J., & Benali, H. (2005). Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Current opinion in neurobiology*, *15*(2), 161-167. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2005.03.004>
- Doyon, J., Gabbitov, E., Vahdat, S., Lungu, O., & Boutin, A. (2018). Current issues related to motor sequence learning in humans. *Current Opinion in Behavioral Sciences*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.11.012>
- Doyon, J., Penhune, V. & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, *41*(3), 252-262. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00158-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00158-6)
- Doyon, J., Song, A. W., Karni, A., Lalonde, F., Adams, M. M., & Ungerleider, L. G. (2002). Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *99*(2), 1017–22. <http://doi.org/10.1073/pnas.022615199>
- Drinkwater, H. (1913). Obligatory Bi-Manual Synergia with allocheiria in a Boy Otherwise Normal. *Tr. Internat. Cong. Med.* 1914.
- Dummer, G. M., Haubenstricker, J. L., & Stewart, D. A. (1996). Motor skill performances of children who are deaf. *Adapted physical activity quarterly*, *13*(4), 400-414. <https://doi.org/10.1123/apaq.13.4.400>
- Duque, J., Mazzocchio, R., Dambrosia, J., Murase, N., Olivier, E., & Cohen, L. G. (2005). Kinematically specific interhemispheric inhibition operating in the

- process of generation of a voluntary movement. *Cereb Cortex*, *15*(5), 588-593.
doi:10.1093/cercor/bhh160
- Duque, J., Murase, N., Celnik, P., Hummel, F., Harris-Love, M., Mazzocchio, R., . . . Cohen, L. G. (2007). Intermanual Differences in movement-related interhemispheric inhibition. *J Cogn Neurosci*, *19*(2), 204-213.
doi:10.1162/jocn.2007.19.2.204
- Duque, J., Thonnard, J. L., Vandermeeren, Y., Sebire, G., Cosnard, G., & Olivier, E. (2003). Correlation between impaired dexterity and corticospinal tract dysgenesis in congenital hemiplegia. *Brain*, *126*, 732-747. doi:10.1093/brain/awg069
- Dye, M. W., & Bavelier, D. (2010). Attentional enhancements and deficits in deaf populations: an integrative review. *Restorative Neurology and Neuroscience*, *28*(2), 181-192.
- Dye, M. W., & Hauser, P. C. (2014). Sustained attention, selective attention and cognitive control in deaf and hearing children. *Hear. Res.* *309*, 94-102.
- Ehrsson, H. H., Fagergren, A., Jonsson, T., Westling, G., Johansson, R. S., & Forssberg, H. (2000). Cortical activity in precision- versus power-grip tasks: an fMRI study. *J Neurophysiol*, *83*(1), 528-536.
- Emmorey, K., Allen, J. S., Bruss, J., Schenker, N., & Damasio, H. (2003). A morphometric analysis of auditory brain regions in congenitally deaf adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(17), 10049-10054.
- Farmer, S. F., Ingram, D. A., & Stephens, J. A. (1990). Mirror movements studied in a patient with Klippel-Feil syndrome. *The Journal of physiology*, *428*(1), 467-484.
- Farmer, M. E., & Klein, R. M. (1995). The evidence for a temporal processing deficit linked to dyslexia: A review. *Psychonomic bulletin & review*, *2*(4), 460-493.
- Fearon, E. R., Cho, K. R., Nigro, J. M., Kern, S. E., Simons, J. W., Ruppert, J. M., . . . et al. (1990). Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colorectal cancers. *Science*, *247*(4938), 49-56.
- Ferbert, A., Priori, A., Rothwell, J. C., Day, B. L., Colebatch, J. G., & Marsden, C. D. (1992). Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol*, *453*, 525-546.
- Fernández-Seara, M. A., Aznárez-Sanado, M., Mengual, E., Loayza, F. R., & Pastor, M. A.

- (2009). Continuous performance of a novel motor sequence leads to highly correlated striatal and hippocampal perfusion increases. *NeuroImage*, 47(4), 1797–1808.
- Ferrucci, R., Brunoni, A. R., Parazzini, M., Vergari, M., Rossi, E., Fumagalli, M., ... & Priori, A. (2013). Modulating human procedural learning by cerebellar transcranial direct current stimulation. *The Cerebellum*, 12(4), 485-492.
- Finger, J. H., Bronson, R. T., Harris, B., Johnson, K., Przyborski, S. A., & Ackerman, S. L. (2002). The netrin 1 receptors Unc5h3 and Dcc are necessary at multiple choice points for the guidance of corticospinal tract axons. *J Neurosci*, 22(23), 10346-10356.
- Finney, E. M., Fine, I., & Dobkins, K. R. (2001). Visual stimuli activate auditory cortex in the deaf. *Nature neuroscience*, 4(12), 1171.
- Flores, C. (2011). Role of netrin-1 in the organization and function of the mesocorticolimbic dopamine system. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, 36(5), 296.
- Fogel, S., Albouy, G., King, B., Lungu, O., Vien, C., Bore, A., ... Doyon, J. (2017). Reactivation or transformation? Motor memory consolidation associated with cerebral activation time-locked to sleep spindles. *PLoS ONE*, 12(4).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174755>
- Forsberg, H., Eliasson, A. C., Redon-Zouitenn, C., Mercuri, E., & Dubowitz, L. (1999). Impaired grip-lift synergy in children with unilateral brain lesions. *Brain*, 122 (Pt 6), 1157-1168.
- Franz, E. A., Eliassen, J. C., Ivry, R. B., & Gazzaniga, M. S. (1996). Dissociation of spatial and temporal coupling in the bimanual movements of callosotomy patients. *Psychological Science*, 7(5), 306-310.
doi:DOI 10.1111/j.1467-9280.1996.tb00379.x
- Franz, E. A., & Fu, Y. (2017). Pre-movement planning processes in people with congenital mirror movements. *Clinical Neurophysiology*, 128(10), 1985-1993.
- Fuster, J. M. (2001). The prefrontal cortex—an update: time is of the essence. *Neuron*, 30(2), 319-333.
- Galléa, C., Popa, T., Billot, S., Méneret, A., Depienne, C., & Roze, E. (2011). Congenital mirror movements: a clue to understanding bimanual motor control. *Journal of neurology*, 258(11), 1911-1919.
- Galléa, C., Popa, T., Hubsch, C., Valabregue, R., Brochard, V., Kundu, P., . . . Roze, E.

- (2013). RAD51 deficiency disrupts the corticospinal lateralization of motor control. *Brain*, 136(Pt 11), 3333-3346. doi:10.1093/brain/awt258
- Geers, A. E., Nicholas, J. G., & Moog, J. S. (2007). Estimating the influence of cochlear implantation on language development in children. *Audiological Medicine*, 5(4), 262-273.
- Gheysen, F., Loots, G., & Van Waelvelde, H. (2007). Motor development of deaf children with and without cochlear implants. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, 13(2), 215-224. <https://doi.org/10.1093/deafed/enm053>
- Gheysen, F., Van Opstal, F., Roggeman, C., Van Waelvelde, H., & Fias, W. (2010). Hippocampal contribution to early and later stages of implicit motor sequence learning. *Experimental Brain Research*, 202(4), 795-807. <http://doi.org/10.1007/s00221-010-2186-6>
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Rajapakse, J. C., Vaituzis, A. C., Liu, H., . . . Castellanos, F. X. (1999). Development of the human corpus callosum during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 23(4), 571-588.
- Giovannelli, F., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Ragazzoni, A., Zaccara, G., Cincotta, M., & Ziemann, U. (2006). Role of the right dorsal premotor cortex in "physiological" mirror EMG activity. *Exp Brain Res*, 175(4), 633-640 doi:10.1007/s00221-006-0581-9
- Giraud, A. L., & Lee, H. J. (2007). Predicting cochlear implant outcome from brain organisation in the deaf. *Restorative neurology and neuroscience*, 25(3-4), 381-390.
- Gizewski, E. R., Gasser, T., De Greiff, A., Boehm, A., & Forsting, M. (2003). Cross-modal plasticity for sensory and motor activation patterns in blind subjects. *Neuroimage*, 19(3), 968-975.
- Gomez-Beldarrain, M., Garcia-Monco, J. C., Rubio, B., & Pascual-Leone, A. (1998). Effect of focal cerebellar lesions on procedural learning in the serial reaction time task. *Experimental Brain Research*, 120(1), 25-30.
- Gougoux, F., Zatorre, R. J., Lassonde, M., Voss, P., & Lepore, F. (2005). A functional neuroimaging study of sound localization: visual cortex activity predicts performance in early-blind individuals. *PLoS biology*, 3(2), e27.
- Grefkes, C., Eickhoff, S. B., Nowak, D. A., Dafotakis, M., & Fink, G. R. (2008). Dynamic

- intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM. *Neuroimage*, 41(4), 1382-1394.
doi:10.1016/j.neuroimage.2008.03.048
- Greppe, M. A., Deocampo, J. A., Walk, A. M. & Conway, C. M. (2019). Visual sequential processing and language ability in children who are deaf or hard of hearing. *Journal of child language*, 1-15.
- Gunderson, H., & Solitare, G. B. (1968). Mirror movements in patients with the Klippel- Feil syndrome: neuropathologic observations. *Archives of Neurology*, 18(6), 675-679.
- Haith, A., Jackson, C. P., Miall, R. C., & Vijayakumar, S. (2009). Unifying the sensory and motor components of sensorimotor adaptation. In *Advances in neural information processing systems*, 593-600.
- Hall, M. L., Eigsti, I. M., Bortfeld, H., & Lillo-Martin, D. (2018). Auditory access, language access, and implicit sequence learning in deaf children. *Developmental Science*, 21(3), e12575.
- Hallgató, E., Györi-Dani, D., Pekár, J., Janacsek, K., and Nemeth, D. (2013). The differential consolidation of perceptual and motor learning in skill acquisition. *Cortex*. 49, 1073-1081.
- Hartman E, Houwen S, & Visscher C (2011). Motor skill performance and sports participation in deaf elementary school children. *Adapt Phys Activ Q*, 28, 132-145.
doi.org/10.1123/apaq.28.2.132
- Harrington, D. L., Haaland, K. Y., Yeo, R. A., & Marder, E. (1990). Procedural memory in Parkinson's disease: Impaired motor but not visuoperceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(2), 323-339.
doi.org/10.1080/01688639008400978
- Harris, M. S., Kronenberger, W. G., Gao, S., Hoen, H. M., Miyamoto, R. T., & Pisoni, D. B. (2013). Verbal short-term memory development and spoken language outcomes in deaf children with cochlear implants. *Ear and Hearing*, 34(2), 179.
- Hauser, P. C., Cohen, J., Dye, M. W., and Bavelier, D. (2007). Visual Constructive and Visual-Motor Skills in Deaf Native Signers. *J. Deaf Stud. Deaf Educ.* 12, 148-157.
- Hedrick, L., Cho, K. R., Fearon, E. R., Wu, T. C., Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1994). The DCC gene product in cellular differentiation and colorectal tumorigenesis. *Genes*

- Dev*, 8(10), 1174-1183.
- Heming, J. E., & Brown, L. N. (2005). Sensory temporal processing in adults with early hearing loss. *Brain and cognition*, 59(2), 173-182.
- Hikosaka, O., Nakamura, K., Sakai, K., & Nakahara, H. (2002). Central mechanisms of motor skill learning. *Current opinion in neurobiology*, 12(2), 217-222.
- Hirshorn, E. A., Fernandez, N. M., & Bavelier, D. (2012). Routes to short-term memory indexing: Lessons from deaf native users of American Sign Language. *Cognitive Neuropsychology*, 29(1-2), 85-103.
- Hoover, J. E., & Strick, P. L. (1993). Multiple Output Channels in the Basal Ganglia. *Science*, 259(5096), 819-821. doi:DOI 10.1126/science.7679223
- Horn DL, Davis RA, Pisoni, DB, Miyamoto RT (2005). Development of visual attention skills in prelingually deaf children who use cochlear implants. *Ear Hear*, 26, 389- 408.
- Hortobágyi, T., Richardson, S. P., Lomarev, M., Shamim, E., Meunier, S., Russman, H., ... & Hallett, M. (2011). Interhemispheric plasticity in humans. *Medicine and science in sports and exercise*, 43(7), 1188.
- Hubers, A., Orekhov, Y., & Ziemann, U. (2008). Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity. *Eur J Neurosci*, 28(2), 364-371. doi:10.1111/j.1460-9568.2008.06335.x
- Hribar, M., Šuput, D., Carvalho, A. A., Battelino, S., & Vovk, A. (2014). Structural alterations of brain grey and white matter in early deaf adults. *Hearing research*, 318, 1-10.
- Hsu, H. J., & Bishop, D. V. (2014). Sequence-specific procedural learning deficits in children with specific language impairment. *Developmental science*, 17(3), 352-365. <https://doi.org/10.1111/desc.12125>
- Ito, M. (2005). Bases and implications of learning in the cerebellum—adaptive control and internal model mechanism. *Progress in brain research*, 148, 95-109.
- Johnson, C., & Goswami, U. (2010). Phonological awareness, vocabulary, and reading in deaf children with cochlear implants. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*.
- Jueptner, M., & Weiller, C. (1998). A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies. *Brain*, 121, 1437-1449. doi:DOI 10.1093/brain/121.8.1437
- Karni, A., Meyer, G., Jezzard, P., Adams, M. M., Turner, R., & Ungerleider, L. G. (1995).

- Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature*, 377(6545), 155–8. <http://doi.org/10.1038/377155a0>
- Kawato, M. (1999). Internal models for motor control and trajectory planning. *Current opinion in neurobiology*, 9(6), 718-727.
- Keele, S. W., Ivry, R., Mayr, U., Hazeltine, E., & Heuer, H. (2003). The cognitive and neural architecture of sequence representation. *Psychological Review*, 110, 316-339.
- Keino-Masu, K., Masu, M., Hinck, L., Leonardo, E. D., Chan, S. S. Y., Culotti, J. G., & Tessier-Lavigne, M. (1996). Deleted in Colorectal Cancer (DCC) encodes a netrin receptor. *Cell*, 87(2), 175-185.
- Kelly, S.W., and Burton, A.M. (2001). Learning complex sequences: no role for observation? *Psychol. Res.* 65, 15-23.
- Kelly, R. M., & Strick, P. L. (2003). Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *Journal of neuroscience*, 23(23), 8432-8444.
- Kidd, E. (2012). Implicit statistical learning is directly associated with the acquisition of syntax. *Developmental psychology*, 48(1), 171.
- King, B. R., Fogel, S. M., Albouy, G., & Doyon, J. (2013). Neural correlates of the age-related changes in motor sequence learning and motor adaptation in older adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 142. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00142>
- Klein, K. E., Walker, E. A., & Tomblin, J. B. (2019). Nonverbal visual sequential learning in children with cochlear implants: Preliminary findings. *Ear and hearing*, 40(1), 213-217.
- Knutson J.F., Hinrichs J.V., Tyler R.S., Gantz B.J., Schartz H.A., and Woodworth G. (1991). Psychological predictors of audiological outcomes of multichannel cochlear implants. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 100, 817–822.
- Kobayashi, M., Hutchinson, S., Theoret, H., Schlaug, G., & Pascual-Leone, A. (2004). Repetitive TMS of the motor cortex improves ipsilateral sequential simple finger movements. *Neurology*, 62(1), 91-98.
- Koerte, I., Heinen, F., Fuchs, T., Laubender, R. P., Pomschar, A., Stahl, R., . . . Ertl-Wagner, B. (2009). Anisotropy of callosal motor fibers in combination with transcranial magnetic stimulation in the course of motor development. *Invest*

Radiol, 44(5), 279-284. doi:10.1097/RLI.0b013e31819e9362

- Krakauer, J. W. (2006). Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation. *Current opinion in neurology*, 19(1), 84-90.
doi: 10.1097/01.wco.0000200544.29915.cc
- Kral, A., Kronenberger, W. G., Pisoni, D. B., & O'Donoghue, G. M. (2016). Neurocognitive factors in sensory restoration of early deafness: a connectome model. *The Lancet Neurology*, 15(6), 610-621.
- Kujala, T., Alho, K., Kekoni, J., Hämäläinen, H., Reinikainen, K., Salonen, O., ... & Näätänen, R. (1995). Auditory and somatosensory event-related brain potentials in early blind humans. *Experimental brain research*, 104(3), 519-526.
- Landry, S., Lévesque, J., and Champoux, F. (2012). Brain plasticity an obstacle for cochlear implant rehabilitation. *The Hearing Journal* 65, 18-20.
- Lederberg, A. R., Schick, B., & Spencer, P. E. (2013). Language and literacy development of deaf and hard-of-hearing children: successes and challenges. *Developmental psychology*, 49(1), 15.
- Lee, H.J., Giraud, A.L., Kang, E., Oh, S.H., Kang, H., Kim, C.S., and Lee, D.S. (2007). Cortical activity at rest predicts cochlear implantation outcome. *Cereb. Cortex* 17, 909-917.
- Leggio, M., & Molinari, M. (2015). Cerebellar sequencing: a trick for predicting the future. *The cerebellum*, 14(1), 35-38. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0616-x>
- Lehéricy, S., Benali, H., Van de Moortele, P.-F., Pélégriani-Issac, M., Waechter, T., Ugurbil, K., & Doyon, J. (2005). Distinct basal ganglia territories are engaged in early and advanced motor sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(35), 12566–71.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0502762102>
- Lepore, N., Vachon, P., Lepore, F., Chou, Y. Y., Voss, P., Brun, C. C., ... & Thompson, P. M. (2010). 3D mapping of brain differences in native signing congenitally and prelingually deaf subjects. *Human brain mapping*, 31(7), 970-978.
- Li, W., Li, J., Xian, J., Lv, B., Li, M., Wang, C., ... & He, H. (2013). Alterations of grey matter asymmetries in adolescents with prelingual deafness: a combined VBM and cortical thickness analysis. *Restorative neurology and neuroscience*, 31(1), 1-17.

- Logan, K., Maybery, M., & Fletcher, J. (1996). The short-term memory of profoundly deaf people for words, signs, and abstract spatial stimuli. *Applied Cognitive Psychology, 10*, 105–19.
- Lyness, C. R., Woll, B., Campbell, R., and Cardin, V. (2013). How does visual language affect crossmodal plasticity and cochlear implant success? *Neurosci. Biobehav. Rev.*, *37*, 2621-2630.
- Lyxell, B., Sahlén, B., Wass, M., Ibertsson, T., Larsby, B., Hällgren, M., & Mäki-Torkko, E. (2008). Cognitive development in children with cochlear implants: Relations to reading and communication. *International Journal of Audiology, 47*(sup2), S47-S52.
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Das, S., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2002). Neurophysiological correlates of age-related changes in human motor function. *Neurology, 58*(4), 630-635.
- Mayston, M. J., Harrison, L. M., & Stephens, J. A. (1999). A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol, 45*(5), 583-594.
- Méneret, A., Depienne, C., Riant, F., Trouillard, O., Bouteiller, D., Cincotta, M., ... & Borgheresi, A. (2014). Congenital mirror movements: mutational analysis of RAD51 and DCC in 26 cases. *Neurology, 82*(22), 1999-2002.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000477>
- Méneret, A., Trouillard, O., Depienne, C., & Roze, E. (2015a). Congenital Mirror Movements. *Gene Reviews*(R). Seattle (WA).
- Méneret, A., Welniarz, Q., Trouillard, O., & Roze, E. (2015b). Congenital mirror movements: from piano player to opera singer. *Neurology, 84*(8), 860.
 doi:10.1212/WNL.0000000000001290
- Menghini, D., Hagberg, G. E., Caltagirone, C., Petrosini, L., & Vicari, S. (2006). Implicit learning deficits in dyslexic adults: An fMRI study. *NeuroImage, 33*(4), 1218-1226.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.08.024>
- Miall, C. (2010) Motor control: correcting errors and learning from mistakes. *Current Biology 2010; 20*: R596–8.
- Middleton, F. A., & Strick, P. L. (1997). Cerebellar output channels. In *International review of neurobiology* (Vol. 41, pp. 61-82). Academic press.
- Molinari, M., Filippini, V., & Leggio, M. G. (2002). Neuronal plasticity of interrelated

- cerebellar and cortical networks. *Neuroscience*, *111*(4), 863-870.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00024-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00024-6)
- Motor learning. (n.d.) *Medical Dictionary*. (2009). Cité le 16 août 2019 de
<https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/motor+learning>
- Nelson, A. B., & Kreitzer, A. C. (2014). Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annu Rev Neurosci*, *37*, 117-135.
doi:10.1146/annurev-neuro-071013-013916
- Nissen, M. J., & Bullemer, P. (1987). Attentional requirements of learning: Evidence from performance measures. *Cognitive psychology*, *19*(1), 1-32.
- Nixon, P. D. (2003). The role of the cerebellum in preparing responses to predictable sensory events. *The Cerebellum*, *2*(2), 114.
- Norton, J. A., Thompson, A. K., Chan, K. M., Wilman, A., & Stein, R. B. (2008). Persistent mirror movements for over sixty years: the underlying mechanisms in a cerebral palsy patient. *Clin Neurophysiol*, *119*(1), 80-87. doi:10.1016/j.clinph.2007.09.120
- Nugent, A. A., Kolpak, A. L., & Engle, E. C. (2012). Human disorders of axon guidance. *Curr Opin Neurobiol*, *22*(5), 837-843. doi:10.1016/j.conb.2012.02.006
- Nicolson, R. I., & Fawcett, A. J. (2007). Procedural learning difficulties: reuniting the developmental disorders?. *TRENDS in Neurosciences*, *30*(4), 135-141.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.02.003>
- Orban, P., Peigneux, P., Lungu, O., Albouy, G., Breton, E., Laberrenne, F., ... Doyon, J. (2010). The multifaceted nature of the relationship between performance and brain activity in motor sequence learning. *NeuroImage*, *49*(1), 694-702.
- Ostry, D. J., & Gribble, P. L. (2016). Sensory plasticity in human motor learning. *Trends in neurosciences*, *39*(2), 114-123.
- Ostry, D. J., Darainy, M., Mattar, A. A., Wong, J., & Gribble, P. L. (2010). Somatosensory plasticity and motor learning. *Journal of Neuroscience*, *30*(15), 5384-5393.
- Parasnis, I., Samar, V. J., Bettger, J. G., & Sathe, K. (1996). Does deafness lead to enhancement of visual spatial cognition in children? Negative evidence from deaf nonsigners. *The Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, *1*(2), 145-152.
- Park, J. Y., Yoo, H. W., Kim, B. R., Park, R., Choi, S. Y., & Kim, Y. (2008). Identification of a novel human Rad51 variant that promotes DNA strand exchange. *Nucleic Acids Res*,

36(10), 3226-3234. doi:10.1093/nar/gkn171

- Pascual-Leone, A., Grafman, J., Clark, K., Stewart, M., Massaquoi, S., Lou, J. S., & Hallett, M. (1993). Procedural learning in Parkinson's disease and cerebellar degeneration. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 34(4), 594-602.
- Penhune, V. B., & Doyon, J. (2002). Dynamic Cortical and Subcortical Networks in Learning and Delayed Recall of Timed Motor Sequences. *J. Neurosci.*, 22(4), 1397-1406.
- Penhune, V. B., & Steele, C. J. (2012). Parallel contributions of cerebellar, striatal and M1 mechanisms to motor sequence learning. *Behavioural Brain Research*, 226(2), 579-591.
- Perez, M. A., Wise, S. P., Willingham, D. T., & Cohen, L. G. (2007). Neurophysiological mechanisms involved in transfer of procedural knowledge. *Journal of Neuroscience*, 27(5), 1045-1053.
- Pisoni, D. B. & Cleary M (2004). Learning, memory, and cognitive processes in deaf children following cochlear implantation. *Springer handbook of auditory research*, 20, 377-426.
- Pisoni, D. B., & Cleary, M. (2003). Measures of working memory span and verbal rehearsal speed in deaf children after cochlear implantation. *Ear and hearing*, 24(1Suppl), 106S.
- Pisoni, D. B., & Cleary, M. (2004). "Learning, memory, and cognitive processes in deaf children following cochlear implantation," in *Springer handbook of auditory research: Auditory prosthesis, SHAR*, eds F. G. Zeng, A. N. Popper, & R. R. Fay (New York, NY: Springer), 377-426.
- Pisoni, D. B., Cleary, M., Geers, A. E., & Tobey, E. A. (1999). Individual differences in effectiveness of cochlear implants in children who are prelingually deaf: New process measures of performance. *The Volta Review*, 101(3), 111.
- Remillard, G. (2003). Pure perceptual-based sequence learning. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 29, 581-597.
- Robertson, E. M. (2007). The serial reaction time task: implicit motor skill learning?. *Journal of Neuroscience*, 27(38), 10073-10075.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural

- consolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 576. Doi.org/10.1038/nrn1426
- Robertson, E. M., Tormos, J. M., Maeda, F., & Pascual-Leone, A. (2001). The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cerebral Cortex*, 11(7), 628-635.
- Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., & Marsden, C. D. (1991). Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol*, 76(2), 159-200.
- Sadato, N., Yonekura, Y., Waki, A., Yamada, H., & Ishii, Y. (1997). Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *J Neurosci*, 17(24), 9667-9674.
- Sandmann, P., Dillier, N., Eichele, T., Meyer, M., Kegel, A., Pascual-Marqui, R.D., Marcar, V.L., Jäncke, L., and Debener, S. (2012). Visual activation of auditory cortex reflects maladaptive plasticity in cochlear implant users. *Brain*. 135, 555-568.
- Savelsbergh GJP, Netelenbos JB & Whiting HTA (1991). Auditory perception and the control of spatially coordinated action of deaf and hearing children. *J Child Psychol Psychiatry* 32, 489–500. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1991.tb00326.x>
- Schlumberger, E., Narbona, J., and Manrique, M. (2004). Non-verbal development of children with deafness with and without cochlear implants. *Dev. Med. Child Neurol*. 46, 599-606.
- Schott, G. D., & Wyke, M. A. (1981). Congenital mirror movements. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 44(7), 586-599.
- Schmahmann J. The cerebrotocerebellar system. In: Schmahmann J, editor. *The cerebellum and cognition*. San Diego, CA: Academic Press; 1997. p. 31–55.
- Schwarb, H., & Schumacher, E. H. (2012). Generalized lessons about sequence learning from the study of the serial reaction time task. *Advances in cognitive psychology*, 8(2), 165.
- Seidler, R. D., Purushotham, A., Kim, S.-G., Uğurbil, K., Willingham, D., & Ashe, J. (2002). Cerebellum activation associated with performance change but not motor learning. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5575), 2043–6. <https://doi.org/10.1126/science.1068524>
- Sharma, A., & Glick, H. (2016). Cross-modal re-organization in clinical populations with hearing loss. *Brain sciences*, 6(1), 4.
- Shibata, D. K. (2007). Differences in brain structure in deaf persons on MR imaging studied with voxel-based morphometry. *American Journal of Neuroradiology*, 28(2), 243-249.

- Shmuelof, L., & Krakauer, J. W. (2014). Recent insights into perceptual and motor skill learning. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 683.
- Siegel JC, Marchetti M, Tecklin JS (1991). Age-related balance changes in hearing-impaired children. *PhysTherap*, 71, 183-9.
- Smith, L. B., Quittner, A. L., Osberger, M. J., & Miyamoto, R. (1998). Audition and visual attention: the developmental trajectory in deaf and hearing populations. *Developmental Psychology*, 34(5), 840.
- Srour, M., Philibert, M., Dion, M. H., Duquette, A., Richer, F., Rouleau, G. A., & Chouinard, S. (2009). Familial congenital mirror movements: report of a large 4-generation family. *Neurology*, 73(9), 729-731. doi:10.1212/WNL.0b013e3181b59bda
- Srour, M., Riviere, J. B., Pham, J. M., Dube, M. P., Girard, S., Morin, S., . . . Rouleau, G. A. (2010). Mutations in DCC cause congenital mirror movements. *Science*, 328(5978), 592. doi:10.1126/science.1186463
- Steele, C. J., & Penhune, V. B. (2010). Specific increases within global decreases: a functional magnetic resonance imaging investigation of five days of motor sequence learning. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(24), 8332–41. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5569-09.2010>
- Stocco, A., Lebiere, C., & Anderson, J. R. (2010). Conditional routing of information to the cortex: a model of the basal ganglia's role in cognitive coordination. *Psychol Rev*, 117(2), 541-574. doi:10.1037/a0019077
- Stoodley, C. J., Harrison, E. P., & Stein, J. F. (2006). Implicit motor learning deficits in dyslexic adults. *Neuropsychologia*, 44(5), 795-798. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.07.009>
- Swinnen, S. P. (2002). Intermanual coordination: from behavioural principles to neuralnetwork interactions. *Nat Rev Neurosci*, 3(5), 348-359. doi:10.1038/nrn807
- Swinnen, S. P., Jardin, K., Verschueren, S., Meulenbroek, R., Franz, L., Dounskaia, N., & Walter, C. B. (1998). Exploring interlimb constraints during bimanual graphic performance: Effects of muscle grouping and direction. *Behavioural Brain Research*, 90(1), 79-87. doi: 10.1016/S0166-4328(97)00083-1
- Swinnen, S. P., & Walter, C. B. (1991). Toward a movement dynamics perspective on dualtask performance. *Human Factors*, 33(4), 367-387.

- Swinnen, S. P., & Wenderoth, N. (2004). Two hands, one brain: cognitive neuroscience of bimanual skill. *Trends Cogn Sci*, 8(1), 18-25.
- Tesche, C. D., & Karhu, J. (2000). Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(2), 919-924.
- Thorpe, A. M., Ashmead, D. H., and Rothpletz, A. M. (2002). Visual attention in children with normal hearing, children with hearing aids, and children with cochlear implants. *J. Speech Lang. Hear. Res.* 45, 403-413.
- Torkildsen, J., Arciuli, J., Haukedal, C. L., & Wie, O. B. (2018). Does a lack of auditory experience affect sequential learning?. *Cognition*, 170, 123-129.
- Torriero, S., Oliveri, M., Koch, G., Caltagirone, C., & Petrosini, L. (2004). Interference of left and right cerebellar rTMS with procedural learning. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(9), 1605-1611.
- Ulanet, P. G., Carson, C. M., Mellon, N. K., Niparko, J. K., & Ouellette, M. (2014). Correlation of neurocognitive processing subtypes with language performance in young children with cochlear implants. *Cochlear Implants International*, 15(4), 230-240.
- Ungerleider, L. G., Doyon, J., & Karni, A. (2002). Imaging Brain Plasticity during Motor Skill Learning. *Neurobiology of Learning and Memory*, 78(3), 553-564.
- Vahdat, S., Fogel, S., Benali, H., & Doyon, J. (2017). Network-wide reorganization of procedural memory during NREM sleep revealed by fMRI. *eLife*, 6. <https://doi.org/10.7554/eLife.24987>
- van der Knaap, L. J., & van der Ham, I. J. M. (2011). How does the corpus callosum mediate interhemispheric transfer? A review. *Behavioural Brain Research*, 223(1), 211-221. doi:10.1016/j.bbr.2011.04.018
- Vosberg, D. E., Beaulé, V., Torres - Berrío, A., Cooke, D., Chalupa, A., Jaworska, N., ... & Durand, F. (2019). Neural function in DCC mutation carriers with and without mirror movements. *Annals of neurology*, 85(3), 433-442.
- Waber, D. P., Marcus, D. J., Forbes, P. W., Bellinger, D. C., Weiler, M. D., Sorensen, L. G., & Curran, T. (2003). Motor sequence learning and reading ability: Is poor reading

- associated with sequencing deficits?. *Journal of Experimental Child Psychology*, 84(4), 338-354.
- Wahl, M., Lauterbach-Soon, B., Hattingen, E., Jung, P., Singer, O., Volz, S., . . . Ziemann, U. (2007). Human motor corpus callosum: topography, somatotopy, and link between microstructure and function. *J Neurosci*, 27(45), 12132-12138.
doi:10.1523/JNEUROSCI.2320-07.2007
- Wiegersma PH, & Van der Velde A (1983). Motor development of deaf children. *J. Child Psychol Psychiatry*, 24, 103-111.
- Willstedt-Svensson, U., Löfqvist, A., Almqvist, B., & Sahlén, B. (2004). Is age at implant the only factor that counts? The influence of working memory on lexical and grammatical development in children with cochlear implants. *International Journal of Audiology*, 43(9), 506–15.
- Welcome, S. E., & Chiarello, C. (2008). How dynamic is interhemispheric interaction? Effects of task switching on the across-hemisphere advantage. *Brain and Cognition*, 67(1), 69-75. doi:10.1016/j.bandc.2007.11.005
- Welniarz, Q., Gallea, C., Lamy, J. C., Méneret, A., Popa, T., Valabregue, R., ... & Bonnet, C. (2019). The supplementary motor area modulates interhemispheric interactions during movement preparation. *Human brain mapping*, 40(7), 2125-2142.
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological review*, 105(3), 558-584.
- Willingham, D.B. (1999). Implicit motor sequence learning is not purely perceptual. *Mem. Cognit.* 27, 561-572.
- Xu, X. M., Jiao, Y., Tang, T. Y., Zhang, J., Lu, C. Q., Luan, Y., ... & Teng, G. J. (2019). Dissociation between Cerebellar and Cerebral Neural Activities in Humans with Long-Term Bilateral Sensorineural Hearing Loss. *Neural plasticity*, 2019.

Annexe

Brain Plasticity an Obstacle for Cochlear Implant Rehabilitation

Simon Landry^{1,2,3}, Justine Lévesque^{1,2} et François Champoux^{1,2,3}

¹Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC), Montréal, Québec, Canada ; ²Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain, Institut Raymond-Dewar, Montréal, Québec, Canada ; ³École d'orthophonie et d'audiologie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

Corresponding author:

François Champoux, PhD

École d'orthophonie et d'audiologie

Faculté de médecine, Université de Montréal

C.P. 6128, Succursale Centre-Ville

Montréal (Québec), H3C 3J7

Canada

Tél. : (514) 343-6111 #37181

Fax.: (514) 343-2115

E-mail: francois.champoux@umontreal.ca

Keywords: Deafness; cochlear implant; hearing loss; plasticity; sensory deprivation.

Article publié dans *The Hearing Journal*, 2012, 65(8), p. 26-28.

Visual stimulations can activate cortical regions normally devoted to auditory processing in deaf individuals (*Prog Brain Res* 2011; 191:211), and it is generally believed that this cross-modal plasticity leads directly to behavioral advantages and improved communication strategies. Recent advances, however, in brain reorganization and multisensory processing have raised questions about the benefits of such compensatory mechanisms. An extensive reorganization might represent a change that may in some cases hinder rehabilitation for those seeking to restore their hearing perception.

Cross-Modal Changes

The visual takeover of the cortices typically associated with audition represents a cerebral ability to adapt to change, but it raises an important question regarding the recovery of hearing functions. The question of auditory function following deafness bears special importance for audiologists, given that profound deafness is sometimes reversed with a cochlear implant (CI).

One may wonder how these two modalities interact during tasks that require multisensory processing, such as speech perception, if visual input is redirected to auditory cortical areas. Most speech understanding occurs in a multisensory environment in which visual and auditory cues are present. Given the attack of the auditory cortex by visual information following deafness, it can be hypothesized that visual information may interfere with auditory treatment. This interference could lead to poor speech recognition in some CI patients, namely those who have undergone more adaptive plasticity during the period of auditory deprivation (i.e., before implantation).

Multisensory Interactions

An apparent scientific consensus surrounds the ease of CI patients to access visual and auditory information when both cues are related. Some have argued that CI patients might be better at integrating similar auditory and visual information than those with normal hearing. (*Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104[17]:7295.) These neuroscientists have urged audiologists to use visually oriented therapeutic strategies for rehabilitating CI users. While it may be tempting to embrace an all-encompassing, generic philosophy, other aspects of multisensory

integration should be considered first.

Congruent multisensory cues account for only a fraction of the information occurring in normal interactions with our surroundings. The ability to fuse congruent multisensory information (i.e., when auditory and visual cues are related) is as important as the ability to segregate incongruent cues (i.e., when auditory and visual cues are unrelated or contradictory). Evidence regarding incongruent multisensory cues is a bit more ambiguous than with congruent cues. Some data suggest that while visually oriented rehabilitation strategies may be well suited for some CI patients, they might be detrimental for others in certain perceptual conditions.

We investigated the ability of CI users to fuse and segregate conflicting auditory and visual information to shed light on incongruent cues. (*Neuropsychologia* 2009; 49[1]:17; *PLoS One* 2012;7[3]:e33113.) Our most recent results confirm that normal-like audiovisual fusion and segregation are found in highly skilled CI patients, supporting the idea they are able to make good use of visual and auditory modalities during speech perception. We also found, however, that CI patients who have undergone more adaptive plasticity before implantation rely so heavily on visual cues that they are unable to segregate incongruent auditory and visual information adequately. These data suggest that while visual signals can facilitate speech perception in some multisensory conditions, they might also hinder speech discrimination performance for some CI patients when audiovisual input needs to be separated.

The major conclusion from these findings is the substantiation that not all CI patients can be lumped into a single rehabilitation category. Several factors should be considered when investigating multisensory interaction in CI users. Performance has been shown to depend on duration of deafness, the communication strategy used before implantation, age at onset of deafness, and the extent of cross-modal plasticity prior to cochlear implantation. (*Prog Brain Res* 2011; 191:211.) All these factors interact and influence auditory perceptions following implantation. This suggests that multisensory integration in CI patients varies greatly in auditory perception as a result of these variables. All these important features must be taken into account when considering therapeutic approaches.

Which Strategy Works Best?

Audiologists often ask if they should encourage use of visual cues in their rehabilitation program. We believe that these unilateral statements should be approached with caution, even though some might claim that visually centered programs are beneficial for all. We strongly believe that optimum rehabilitation programs should be individualized to achieve the best level of speech comprehension. A speech-perception training program, for example, might be adapted according to the nature and extent of brain reorganization following hearing loss. An individual for whom a substantial amount of visual information is processed at the level of the auditory cortices might benefit from training that differs from someone whose auditory cortices are uninvolved in processing visual information.

The finest tool for determining audiological intervention is still the openness, expertise, judgment, and care from the audiologist in charge. Future investigations on cross-modal plasticity and multisensory interaction hopefully will provide new and innovative insight into the best rehabilitation approach on the sensory and general developmental levels for different CI users. These specific rehabilitation techniques would be especially beneficial for CI users for whom auditory signals provide limited information in speech comprehension. Given the unique and complex nature of hearing loss and regardless of the outcome of these studies, it is most likely that a generic approach will never be valid for everyone, especially in a case with varying amounts of perceptual situations.