

Université de Sherbrooke

**La TMS pairée associative du cortex moteur primaire et du lobule pariétal inférieur:
une évaluation avec l'IRM fonctionnelle**

Par
Claudie Gauvreau,
Programme de Sciences des radiations et imagerie biomédicale

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé
en vue de l'obtention du grade de maître ès sciences (M. Sc.)
en Sciences des radiations et imagerie biomédicale

Sherbrooke, Québec, Canada
Juin 2017

Membres du jury d'évaluation

Kevin Whittingstall, Sciences des radiations et imagerie biomédicale
Jean-François Lepage, Département de pédiatrie
M'Hamed Bentourkia, Sciences des radiations et imagerie biomédicale
Pierre-Michel Bernier, Département de kinanthropologie, Faculté des sciences de l'activité
physique, Université de Sherbrooke

© Claudie Gauvreau, 2016

SOMMAIRE

**La TMS pairée associative du cortex moteur primaire et du lobule pariétal inférieur:
une évaluation avec l'IRM fonctionnelle**

Par

Claudie Gauvreau

Mémoire présenté à la Faculté de médecine et des sciences de la santé en vue de
l'obtention du diplôme de maître ès sciences (M.Sc.)

Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Les méthodes non-invasives de neuro-imagerie et de neurostimulation peuvent être combinées pour mieux comprendre les connexions dans le cerveau. Pour la première fois, une étude combine de façon séquentielle l'IRM fonctionnelle (fMRI) et un protocole de TMS associative pairée cortico-corticale (TMS-PAScc) sur le cortex moteur primaire (M1) et sur le lobule pariétal inférieur (LPI) dans l'hémisphère gauche. La TMS module-t-elle le couplage neurovasculaire et permet-elle de renforcer une connexion fonctionnelle qui soit détectable à la fMRI à l'état de repos (RS-fMRI)? 10 sujets droitiers et en santé font une session de TMS-PAScc LPI-M1 de courte durée (180 paires d'impulsions, fréquence de stimulation à 0.02 Hz). Les mêmes sujets font 2 sessions de la RS-fMRI, avant et après le protocole PAScc. Les résultats montrent que la corrélation du signal BOLD entre les régions LPI-M1 avant et après la PAScc ne change pas de façon significative (avant-PAS=0.10±0.07 et après-PAS=0.09±0.07, p=0.64), tout comme l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (PEM) des impulsions pairées LPI-M1 ne change pas de façon significative du début de la PAScc à 25 minutes après la PAScc (PASdébut=0.71±0.46mV, PASpost25min=0.72±0.89mV, p=0.338). Toutefois, les PEM des impulsions pairées LPI-M1 sont réduites par rapport aux PEM des impulsions simples M1, avant la PAScc et après la PAScc (PEM simples_pré et PASdébut, réduction de 0.32mV, p=0.05; PEM simples_post et PASpost25min, réduction de 0.39mV p=0.008), illustrant la présence d'un lien fonctionnel de nature inhibitrice entre LPI et M1. Toutefois, l'amplitude de cette inhibition n'est pas modulée de façon significative par la TMS-PAScc (ratio mesures pairées/mesures simples préPAS=0.9 et ratio postPAS=0.6, p=0.257). Dans l'ensemble, la TMS-PAScc ne montre pas d'effet soutenu sur la connectivité cérébrale telle que mesurée par la RS-fMRI et la TMS et ce, bien que le LPI montre un lien inhibiteur sur M1 de façon aigue. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette absence d'effet soutenu, notamment, il est possible que l'altération de la connectivité ne soit visible que lorsque le réseau LPI-M1 est activement sollicité, comme durant l'exécution d'une tâche motrice. Il est aussi possible que le nombre de pairages soit insuffisant pour induire des changements mesurables, mais que la connectivité fonctionnelle suite à des sessions répétées de protocole PAScc pourrait modifier le couplage neurovasculaire et la plasticité cérébrale.

Mots-clés : fMRI, TMS associative pairée, cortex moteur primaire, lobule pariétal inférieur

SUMMARY

Paired Associative Transcranial Magnetic Stimulation to Primary Motor Cortex and Inferior Parietal Lobule: a functional MRI study

By

Claudie Gauvreau

Thesis presented at the Faculty of Medicine and health sciences
for the obtention of Master degree diploma, maitre ès sciences (M.Sc.)
Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada, J1H 5N4

Noninvasive neuroimaging and neurostimulation methods can be combined to further the understanding of the human brain connections. For the first time, resting state functional MRI (RS-fMRI) and paired associative cortico-cortical TMS (TMS-PAScc) of the motor cortex (M1) and the cortex of the inferior parietal lobule (LPI) of the left hemisphere are combined in a serial manner. Is TMS able to modify the neurovascular coupling as to facilitate LPI-M1 functional connectivity and change the fMRI BOLD signal? 10 right-handed and healthy subjects did a LPI-M1 TMS-PAScc session of short duration (180 paired pulses at 0.02 Hz, 15 min total). The same subjects underwent 2 fMRI sessions, before and after TMS-PAScc LPI-M1. Results show that the BOLD signal correlation between LPI-M1 does not change significantly before and after PAS (prePAS=0.10±0.07 et postPAS=0.09±0.07, p=0.64). TMS measures of motor evoked potentials (PEM) were taken before and after PAS LPI-M1. The paired pulse PEM measures did not change significantly from the start of PAScc to 25 minutes postPAS (PASstart=0.71 ± 0.46 mV, PASpost25min=0.72±0.89 mV, p=0.338). Paired PEM measures are statistically reduced from PAS PEM single measures, before and afterPAS (sPEM_pre et PASstart, significant 0.32mV reduction, p=0.05; PEMs_post et PASpost25min, 0.39mV reduction, p=0.008). PAScc did not show any significant neuroplasticity effect after 20 minutes because paired pulses did not change before and after PAScc. The PEM reduction of paired pulses is most likely related to the inhibiting effect of the conditioning stimulus of LPI on the test stimulus of M1 at 8ms. This inhibition is an effect limited to the measure itself and does not increase significantly with time (pairedpulse/singlepulsemeasures prePASratio=0.9 and postPASratio=0.6, p=0.257). TMS-PAScc did not show a sustained effect on cerebral connectivity as measured by RS-fMRI although stimulation of LPI showed an acute inhibiting effect on M1 during paired measures. LPI-M1 TMS-PAScc did not show sustained connectivity and it could be because no task was involved in our study to actively solicit both cerebral regions during PAS. It is also possible that the number of paired stimulation was not enough to bring a change of connectivity and that PAS needs to be repeated on different days to eventually have a sustainable effect.

Keywords: fMRI, paired associative TMS, primary motor cortex, inferior parietal lobule

Table des matières

Introduction	1
1.1 Introduction générale	1
1.2 Recensement des écrits	3
1.2.1 Applications neurologiques et psychiatriques à la TMS.....	3
1.2.2 Facteurs influençant la TMS	4
1.2.3 La dépolarisation et l'inhibition neuronale par TMS	4
1.2.4 Le phénomène de plasticité neuronale associé à la TMS	6
1.2.5 Anatomie de la voie corticospinale et le PEM.....	8
1.2.6 Connexions anatomiques LPI-M1	10
1.2.7 Fonctions LPI.....	10
1.2.8 TMS-PAScc et la plasticité STDP	11
1.2.9 Études PAScc sur la connectivité fonctionnelle	12
1.2.10 Études sur la connectivité fonctionnelle avec pairage répété	13
1.2.11 IRM	14
1.2.12 fMRI et RS-fMRI	15
1.2.13 fMRI, TMS et connectivité fonctionnelle.....	17
1.3 Problématique	19
1.4 Objectifs	21
1.5 Hypothèses.....	22
2. Matériels.....	24
2.1 Questionnaires (voir Annexes A, B, C, D)	24
2.2 Circuit et machines pour TMS-PAS	24
2.3 Machines et bobines TMS-PAS.....	24
2.4 Mesure des potentiels évoqués moteurs	25
2.5 Matériel pour repères anatomiques	25
2.5.1 Matériel pour localisation du cortex moteur primaire.....	25
2.5.2 Matériel pour localisation du lobule pariétal inférieur	26
2.6 Imagerie par résonance magnétique	26
2.7 Grooved Pegboard	26
3. Méthodes.....	27

3.1 Circuit PAScc	27
3.1.1 Montage du circuit PAScc.....	27
3.1.2 Enregistrement des PEM.....	28
3.1.3 Paramètres des bobines et des machines Magstim.....	30
3.2 Étapes préalables à la stimulation PAS	31
3.2.1 Détermination fonctionnelle de la région du cortex moteur primaire	31
3.2.2 Détermination du seuil moteur	32
3.2.3. Détermination de l'intensité de la machine <i>Magstim</i> pour la PAS	33
3.3 Recrutement des sujets	33
3.4 Modèle expérimental	34
3.4.1 Protocole fMRI-PAScc-fMRI.....	34
3.4.2 Protocole PAScc	35
3.5 Collecte de données et analyses tms	36
3.5.1 Mesures de PEM.....	36
3.5.2 Comparaison entre les conditions de PEM.....	37
3.5.3 Analyse statistique	38
3.6 Méthode d'acquisition, de traitement et d'analyse des données RS-fMRI	38
3.6.1 Acquisition des images	38
3.6.2 Étapes de prétraitement de l'imagerie fonctionnelle	39
3.6.3 Étapes d'enregistrement en espace MNI	39
3.6.4 Analyse de corrélation <i>seed-based</i> ou par ROI du signal BOLD	39
3.7 Le test moteur Grooved Pegboard	42
3.7.1 Le <i>Grooved Pegboard</i> : un test de dextérité et de coordination visuo-motrice.....	42
3.7.2 Utilisation du test pour l'étude PAS.....	43
3.7.3 Analyses statistiques	43
4. Résultats	44
4.1 Résultats de connectivité fonctionnelle au RS-fMRI	44
4.2 Résultats de connectivité fonctionnelle TMS-PAS pré- et post-PAS	45
4.3 Comparaison des mesures fonctionnelles début et fin PAS	47
4.4 Comparaison des mesures fonctionnelles fin PAS et 25 min post-PAS	47
4.5 Résultats de corrélation du signal BOLD M1-M1 gauche-droit	47
4.6 Grooved Pegboard et groupe contrôle	48
4.7 Résultats complémentaires	48

4.7.1 Seuil moteur au repos selon le diamètre de la bobine.....	49
4.7.2 Distance crâne-cortex cérébral et seuil moteur au repos	50
4.7.3 Seuil moteur au repos selon le sexe.....	50
4.8 Effets secondaires expérience PAS-fMRI	50
5. Discussion.....	52
5.1 Connectivité fonctionnelle PAS LPI-M1 gauche	52
5.2 Inhibition des PEM lors des mesures fonctionnelles M1-LPI gauche	53
5.3 Absence de changement des mesures fonctionnelles finPAS et 25 min post-PAS56	
5.4 Connectivité fonctionnelle fMRI LPI-M1 gauche et M1g-M1d.....	57
5.5 Amélioration de la main droite au test de coordination visuo-motrice.....	61
5.6 Discussion des résultats complémentaires	62
5.6.1 Compromis profondeur-focalité selon le diamètre de bobine.....	62
5.6.2 Corrélation positive entre la distance crâne-cortex cérébral et le SMR	62
5.6.3 Pas de changement du SMR selon le sexe.....	63
6. Conclusions et recommandations futures	65
Liste des références	67
Annexe A	74
Annexe A (suite).....	75
Annexe B.....	76
Annexe C	77
Annexe C (suite)	78
Annexe D.....	79
Annexe E	80

LISTE DES FIGURES

Figure 1: La voie corticospinale.....	9
Figure 2: <i>Grooved Pegboard</i>	26
Figure 3: Schéma du circuit nécessaire à la TMS-PAScc	27
Figure 4: Réglage de l'ISI via les interfaces.....	28
Figure 5: Électrodes en place sur la main droite	29
Figure 6: Interface <i>Powerlab 4/20T</i>	29
Figure 7: PEM apparaissant via le logiciel Scope 4	30
Figure 8: Bobines et machines Magstim	31
Figure 9: Repères anatomiques pour déterminer le cortex M1.....	32
Figure 10: Déroulement de la séance fMRI-PAScc	35
Figure 11: Protocole TMS-PAScc LPI-M1 gauche.....	35
Figure 12: Déroulement d'une rencontre avec prises de mesures PEM	36
Figure 13: Amplitude pic-à-pic d'un PEM	37
Figure 14: Centre de la région LPI stimulée pour chaque sujet.....	41
Figure 15: Régions analysées pour la corrélation du signal BOLD.....	42
Figure 16: Corrélation du signal BOLD LPI-M1g avant et après PAS pour chaque sujet.....	44
Figure 17: Comparaison des mesures simples aux mesures PAS avec ISI 8 ms.....	45
Figure 18: Amplitude moyenne des simples post-PAS et des PEM PAS post-PAS	46
Figure 19: Comparaison des mesures fonctionnelles début et fin PAS.....	49
Figure 20: Causes identifiées des différents symptômes pendant la PAS-fMRI	51
Figure 21: Pointeur et lunettes de neuronavigation	80
Figure 22: Système de neuronavigation avec cible au LPI gauche	81
Figure 23: Positionnement de la grosse bobine	82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Seuil moteur au repos et intensité SC et ST pour PAS	33
Tableau 2: Corrélation du signal BOLD LPI-M1 avant et après la PAS	44
Tableau 3: Corrélation du signal BOLD M1gauche-M1droit avant et après la PAS	48
Tableau 4: Nombre de sujets affectés par symptôme pendant la PAS-fMRI	51

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AFNI	Analyse de neuroimages fonctionnelles/ <i>Analysis of Functional Neuroimages</i>
BOLD	Dépendant du niveau de l'oxygène du sang/ <i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
CPP	Cortex Pariétal Postérieur
DLT	Dépression à long terme/ <i>Long Term Depression</i>
fMRI	Imagerie de résonance magnétique fonctionnelle/ <i>Functional MRI</i>
ISI	Intervalle interstimuli/ <i>Interstimuli Interval</i>
LCR	Liquide céphalo-rachidien/ <i>Cerebrospinal Fluid</i>
LPI	Lobule pariétal inférieur/ <i>Inferior Parietal Lobule</i>
M1	Cortex moteur primaire/ <i>Primary Motor Cortex</i>
PAS	Stimulation associative pairée/ <i>Paired Associative Stimulation</i>
PAScc	Stimulation pairée associative cortico-corticale/ <i>Paired Associative Cortico-Cortical Stimulation</i>
PEM	Potentiel évoqué moteur/ <i>Motor evoked potential</i>
PLT	Potentiation à long terme/ <i>Long Term Potentiation</i>
RS-fMRI	IRM fonctionnelle à l'état de repos/ <i>Resting State fMRI</i>
SC	Stimulus conditionnant/ <i>Conditioning Stimulus</i>
SICI	Inhibition courte intra-corticale/ <i>Short intracortical inhibition</i>
SLF	Faisceau longitudinal supérieur/ <i>Superior Longitudinal Fasciculus</i>
SMR	Seuil moteur au repos/ <i>Resting Motor Threshold</i>
ST	Stimulus test/ <i>Test stimulus</i>
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne/ <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i>
TMS-PAScc	Voir ci-haut

À mes parents, pour leur ténacité

«If you want to see a rainbow, you have to learn to see the rain...»

-Paulo Coelho

REMERCIEMENTS

J'aimerais remercier tous ceux qui ont participé, de près ou de loin, au projet de maîtrise. Tout d'abord, merci au Pr Jean-Pierre Perreault, à Yacine Tabet, au Dr Eve-Reine Gagné et au Dr Pierre Charron pour vos références qui m'ont permis de faire la maîtrise en sciences des radiations.

Merci particulièrement au Pr Kevin Whittingstall, qui m'a prise dans son équipe et m'as permise de découvrir le monde de la recherche en neuroimagerie. Merci à Pr Jean-François Lepage pour son dévouement et pour son expertise au niveau de la stimulation magnétique transcrânienne.

Merci à Russell Butler pour son aide précieuse dans l'analyse de neuroimagerie. Merci aussi à Michaël Bernier, à Sukhmanjit Ghumman et à Alexandre Bizeau pour leur disponibilité, leurs conseils et leur expertise en analyse informatique de neuro-imagerie. Merci à David Provencher, pour ses nombreux conseils. Merci à Felix-Antoine Savoie pour son aide. Merci aussi à Maxime Chamberland et à Jasmeen Sidhu, membres de l'équipe du Pr Whittingstall.

Merci à Jennifer Chambers, pour son dévouement dans le microprogramme du 2^e cycle, qui apporte de l'encadrement dans la réalisation des différentes tâches de la maîtrise et qui m'as été extrêmement facilitant et aidant.

Merci à l'équipe de technologues en imagerie médicale pour leur assistance dans l'acquisition des données d'IRM fonctionnelle, soit Nathalie Gagné, Hélène Boislard, Roxanne Rondeau, France Bédard et Jean-Philippe Pelletier.

Merci à tous ceux qui ont été sujet dans l'étude, sans vous, cette maîtrise ne serait pas possible. Merci beaucoup à ma famille et amis, qui m'ont appuyé dans ma démarche pour faire la maîtrise et dans ma complétion de celle-ci.

Introduction

1.1 INTRODUCTION GÉNÉRALE

D'un point de vue clinique, les médecins et chercheurs s'intéressent aux méthodes non-invasives qui permettent de sonder le système nerveux et comprendre son fonctionnement complexe. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une méthode non-invasive de neurostimulation qui permet de dépolariser les neurones corticaux ou périphériques. La TMS fonctionne à l'aide d'un condensateur relié à une bobine via un circuit électrique. Le condensateur permet de transférer de l'énergie à la bobine via un thyristor. Le courant circule dans la bobine via un fil de cuivre intégré. Ce courant produit un champ magnétique rapidement changeant, le tout résultant en un courant secondaire dans la population neuronale située sous la bobine et la dépolarisation de celle-ci (Hallet, 2007). La TMS a initialement été utilisée comme outil diagnostique pour évaluer l'intégrité du système moteur, par exemple dans le cas de la sclérose en plaques (Fuhr *et al.*, 2001).

Depuis la création du premier appareil de TMS en 1985 (Horvath *et al.*, 2010), différents protocoles de neuromodulation de TMS ont été développés, dont la TMS répétitive, la TMS thêta-burst, la TMS pairée associative périphérique (TMS-PAS) et finalement la TMS pairée associative cortico-corticale (TMS-PAScc) sur deux régions corticales différentes, technique centrale au présent projet. Les fondements de la TMS-PAS s'appuient sur le postulat d'Hebb qui stipule que la stimulation répétée d'une connexion pré- et post-synaptique à un intervalle précis peut exercer un effet facilitateur de potentiation à long terme (PLT), mesurable, qui renforce la connexion entre les neurones ou un effet inhibiteur, qui se manifeste par un affaiblissement de la connexion entre deux neurones, la dépression à long terme (DLT) (Markram *et al.*, 2011). La TMS-PAScc (pairée associative cortico-corticale) a pour but de stimuler deux régions corticales à un intervalle de temps précis pour renforcer la connexion entre ces deux régions (Koganemaru *et al.*, 2009, Chao *et al.*, 2015). Cette technique sera élaborée en détail plus loin.

Depuis une vingtaine d'années, on combine la TMS avec différentes modalités non-invasives pour mieux étudier son effet métabolique, neurophysiologique et fonctionnel au niveau cérébral; principalement à l'aide de la tomographie par émission de positrons (Paus *et al.*, 1997), de l'EEG (Veniero *et al.*, 2013, Shafi *et al.*, 2014) ou de la fMRI (Bestmann *et al.*, 2007). Les effets de la TMS de type PAScc demeurent peu étudiés et la combinaison de la PAScc avec différentes modalités d'imagerie cérébrale est essentielle afin de comprendre ses effets. À ce titre, la TMS-PAScc au cortex M1 et au LPI n'a jamais été combinée au RS-fMRI, ce qui est le sujet principal de ce projet de recherche.

La RS-fMRI se base sur l'analyse du signal BOLD (dépendant du niveau d'oxygène du sang) qui augmente suite à une stimulation neuronale. La fMRI est utilisée pour étudier la connectivité de base entre certaines régions cérébrales en utilisant une analyse «*seed-based*» ou par région d'intérêt (Fox et Raichle, 2007). La RS-fMRI est connue pour avoir un ratio signal sur bruit beaucoup plus élevé que l'fMRI avec une tâche d'activation (Fox et Greicius, 2010), ce qui permet une meilleure image. La RS-fMRI a été démontrée reproductible et robuste dans l'analyse de la corrélation des séries chronologiques *time series* du signal BOLD de certaines régions cérébrales (Shehzad *et al.*, 2009), ce pourquoi elle a été utilisée dans cette étude. La RS-fMRI permet de mettre en évidence la connectivité fonctionnelle de différents réseaux neuronaux (Raichle *et al.*, 2015). Quelques études cliniques ont utilisé le signal de RS-fMRI pour étudier différents réseaux fonctionnels, soit la diminution de la corrélation du réseau en mode par défaut dans la maladie d'Alzheimer ou la diminution de la corrélation du réseau neuronal sensorimoteur dans la maladie de la sclérose en plaques (Fox et Greicius, 2010; Supekar *et al.*, 2008; De Luca *et al.*, 2005).

C'est la connectivité fonctionnelle cortico-corticale pariéto-motrice de l'hémisphère dominant LPI-M1 qui sera observée dans cette étude à l'aide de la combinaison de TMS-PAScc et de la RS-fMRI. Si la TMS-PAScc permet de renforcer la connexion entre deux régions cérébrales, soit le cortex M1 et le LPI via un phénomène de plasticité de PLT, la TMS-PAScc pourrait éventuellement être expérimentée en réadaptation post-accident vasculaire cérébrale (AVC). Plusieurs études de TMS répétitive, de TMS PAS périphérique et de TMS

thêta-burst ont été appliquées après les AVC pour favoriser la réadaptation, alors que la PAScc n'est pas encore utilisée dans ce contexte (Wessel *et al.*, 2015) et gagnerait sans doute à être approfondie en vue de favoriser la connectivité fonctionnelle cortico-corticale de régions cérébrales. La connectivité fonctionnelle pariétale-motrice serait notamment diminuée dans le cas de patients atteints de la maladie de Parkinson, une condition associée à une bradykinésie (Palomar *et al.*, 2013). Le renforcement potentiel d'une connectivité fonctionnelle entre le cortex moteur et pariétal pourrait peut-être contribuer à renverser l'effet de bradykinésie. Le renforcement potentiel de la connectivité cortico-corticale par un instrument tel que la TMS est donc une avenue à explorer.

1.2 RECENSEMENT DES ÉCRITS

1.2.1 Applications neurologiques et psychiatriques à la TMS

À ce jour, il existe plusieurs applications cliniques neurologiques et psychiatriques à la TMS. La TMS a fait ses preuves pour la dépression majeure réfractaire aux médicaments lors de deux études randomisées-contrôlées avec un grand nombre de patients (301 et 190 patients, respectivement). La première étude de TMS, qui a été financée industriellement, a mené à l'approbation de la TMS par la FDA (*Food and Drug Administration*) des États-Unis pour un protocole répétitif de 10 Hz au cortex dorso-latéral préfrontal au quotidien pendant 4 à 6 semaines dans les cas de dépression réfractaire aux médicaments (O'Reardon *et al.*, 2007). La deuxième étude a été menée par l'Institut National de Santé des États-Unis, ce qui enlève le biais du financement par l'industrie, et a reproduit la première étude en validant l'utilisation de la TMS dans la dépression majeure (Perera *et al.*, 2016). Deux applications thérapeutiques de la TMS répétitive connaissent présentement une évidence A d'efficacité clinique, soit dans le traitement de la dépression majeure réfractaire aux médicaments et pour l'analgésie dans le cas de douleur neuropathique (Lefaucheur *et al.*, 2014). Une évidence A s'inscrit dans la médecine factuelle et présente une évidence d'efficacité clinique déterminée à l'aide d'études randomisées contrôlées avec un intervalle de confiance étroit ou une revue systématique d'essais randomisés contrôlés (Sackett *et al.*, 2000). Cependant, des études randomisées contrôlées seraient nécessaires concernant l'application thérapeutique de la TMS dans le traitement de l'effet antiparkinsonien dans la

maladie de Parkinson, dans le traitement des hallucinations auditives dans la schizophrénie, dans la réadaptation suite à un ACV moteur (Lefaucheur *et al.*, 2014). La TMS pairée associative cortico-corticale n'a aucune indication clinique prouvée à ce jour et est appelée à être développée davantage dans les prochaines années.

1.2.2 Facteurs influençant la TMS

Pour stimuler le cortex, la bobine de TMS est appliquée de façon tangentielle au crâne. Plusieurs facteurs relatifs à la bobine et à l'appareil de TMS peuvent influencer l'activité neuronale engendrée. Les paramètres étudiés concernant la bobine de stimulation sont : la forme, la taille et l'orientation de la bobine lors de la stimulation (Lefaucheur *et al.*, 2014). L'espacement entre la bobine et le cortex cérébral a aussi un impact en raison de l'affaiblissement rapide du champ magnétique en fonction de la distance (Opitz *et al.*, 2013). Les bobines en forme de 8 sont connues pour faire une stimulation focale et précise comparée aux autres formes de bobines, notamment celles circulaires (Deng *et al.*, 2013). Une plus petite bobine stimule le cortex de façon plus précise, alors qu'une bobine plus large peut stimuler plus profondément au niveau cérébral tout en étant moins précise (Rösler *et al.*, 1989). D'autre part, l'orientation postéro-antérieure de la bobine est connue pour recruter différentes ondes indirectes au niveau cortical et est plus efficace dans la stimulation de la voie corticospinale comparée à l'orientation antéro-postérieure et l'orientation médio-latérale (Di Lazzaro *et al.*, 2001; D'Ostilio *et al.*, 2016; Opitz *et al.*, 2013). Les facteurs relatifs à l'appareil contenant le générateur d'énergie de la TMS qui influencent la stimulation neuronale sont l'intensité du courant induit (% de l'appareil), le type d'impulsion (monophasique, biphasique) et le patron et la fréquence d'impulsions (en Hz) (Amassian *et al.*, 1992; Lefaucheur *et al.*, 2014).

1.2.3 La dépolarisation et l'inhibition neuronale par TMS

Le mécanisme de dépolarisation neuronale par la TMS est sujet de nombreuses études et se base sur plusieurs hypothèses valides. La TMS est connue pour dépolariser un ensemble de neurones à proximité de la bobine de façon proportionnelle à l'intensité du courant (Epstein, 2008). Lorsque la bobine de TMS est appliquée de façon tangentielle au

crâne, au niveau du cortex M1, la stimulation de la voie corticospinale peut se faire de deux façons, soit via les ondes «D» directes et les ondes «I» indirectes. Les ondes D directes représentent l'excitation des neurones de la voie pyramidale, alors que les ondes I indirectes sont le résultat d'une excitation transsynaptique des neurones pyramidaux via les interneurones (Di Lazzaro et Ziemann, 2013, Amassian et Patton, 1953). Un axone de la voie corticospinale peut transmettre un influx via des ondes D et des ondes I (Kernell et Chen-Ping, 1976). Une stimulation neuronale par TMS peut résulter en une excitation ou une inhibition neuronale finale. Lorsqu'on stimule les interneurones, ceux-ci peuvent inhiber les neurones corticospinaux de la voie motrice, par exemple, en ayant recours aux voies GABAergiques, qui sont inhibitrices (Murphy *et al.*, 2016, Di Lazzaro et Ziemann, 2013, Amassian et Patton, 1953).

Des études plus récentes cherchent à expliquer le mécanisme cellulaire impliqué dans la stimulation des ondes I et des ondes D. Au niveau du cortex somatosensitif, la TMS entraînerait la stimulation des ondes I seulement, soit via les interneurones. Une étude sur le rat a démontré que la TMS à impulsion simple au cortex somatosensitif agit sur les récepteurs GABAergiques des interneurones contenus dans la couche 1 du cortex. Les interneurones inhibent à leur tour les dendrites des neurones pyramidaux de la couche corticale 5. La TMS agirait aussi via les interneurones pour inhiber l'activité des canaux Ca^{2+} au niveau des dendrites des neurones pyramidaux (couche 5) lorsqu'il y a un stimulus afférent sensitif concomitant (Murphy *et al.*, 2016). Le mécanisme de stimulation par TMS émane principalement de la dépolarisation des corps cellulaires des neurones à l'aide du champ magnétique, plutôt que par une stimulation directe des axones et des dendrites (Pashut *et al.*, 2011).

Concernant l'inhibition neuronale de M1 via les ondes indirectes, un phénomène de *short interval cortical inhibition* (SICI) est bien connu et beaucoup étudié en TMS. Le SICI représente une inhibition des PEM lorsqu'on a un stimulus conditionnant (SC) qui précède le stimulus test (ST) en M1 à un ISI de 1-5 ms, soit une impulsion pairée en M1. Cette inhibition est associée à l'action des ondes indirectes I3, soit une stimulation spécifique des interneurones et de la voie GABAergique (Hanajima *et al.*, 1998; Shirota *et al.*, 2010).

La TMS agit sur différents neurotransmetteurs selon la région stimulée. La TMS répétitive à 25 Hz au niveau du cortex M1 a déjà démontré une augmentation des niveaux sériques de dopamine chez des patients avec la maladie de Parkinson (Khedr *et al.*, 2007), alors que la TMS répétitive à 1 Hz du cortex M1 augmente l'activité GABAergique des interneurons (Trippe *et al.*, 2009). D'autres mécanismes d'action sont présents au sein de la littérature. Notamment, des études animales démontrent que la TMS augmente l'expression du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), une molécule très présente au niveau du système nerveux central qui est associée à la plasticité synaptique corticale (Tasset *et al.*, 2012, Gottschalk *et al.*, 1998). La TMS exercerait aussi un effet anti-inflammatoire en agissant au niveau des cytokines inflammatoires par plusieurs mécanismes (Medina et Tunez, 2013).

1.2.4 Le phénomène de plasticité neuronale associé à la TMS

Le phénomène de plasticité neuronale induit par la TMS s'appuie d'abord sur le postulat d'Hebb (Hebb, 1949), qui prédit que les cellules neuronales activées ensemble vont renforcer leur connexion. Dans les années 1990, un autre phénomène de plasticité neuronale est venu préciser le postulat Hebbien, soit le phénomène de plasticité en temps d'occurrence des impulsions (*spike-timing-dependent plasticity*, STDP) (Makram *et al.*, 1997, Bi et Poo, 1998). La STDP se base sur l'ordre temporel de stimulation neuronale. Certains neurones, s'ils sont stimulés l'un à la suite de l'autre, vont renforcer leur connexion. Le phénomène STDP peut mener à un effet de potentialisation à long terme (PLT) et à un effet de dépression à long terme (DLT) selon la séquence temporelle des neurones stimulés. Une activité de type «causale», où la stimulation pré-synaptique devance la stimulation post-synaptique, favorise un effet de PLT. Une activité de type «acausale», où la stimulation post-synaptique précède la stimulation pré-synaptique, favorise un effet de DLT (Markram *et al.*, 2011).

Le phénomène de PLT a principalement été étudié chez les rats au niveau des cellules hippocampiques et du cortex visuel (Bliss et Collingridge, 1993; Hansel *et al.*, 1996). Ce type d'étude électrophysiologique utilise des tranches de cerveau ou des cultures cellulaires qui conservent l'architecture de la région sélectionnée (hippocampe, cortex) et qui permettent

la stimulation synaptique neuronale (Teyler, 1987). Une tranche de la région corticale visuelle d'un rat a montré qu'un intervalle interstimuli (ISI) entre le stimulus pré-synaptique à la région L4 et un stimulus post-synaptique à la région L2/L3 de 3 à 10 millisecondes favorise un effet de PLT (Dan et Poo, 2006). Certaines études électrophysiologiques *in vivo* sur le cerveau humain ont observé un effet de PLT analogue lors de la PAS périphérique-corticale envoyant un premier stimulus pré-synaptique au nerf médian, en périphérie, et envoyant un 2^e stimulus, en post-synaptique au cortex M1 (Stefan et al., 2002; Wolters *et al.*, 2003). Plus précisément, l'étude de Wolters *et al.* a démontré un effet de PLT avec un ISI de 25 ms entre la stimulation du nerf médian et du cortex M1, alors qu'un effet de DLT est présent lorsque le ISI est de 10 ms. C'est ce type d'étude duquel s'inspire les études PAS cortico-corticale qui tentent de répéter un effet de PLT en variant l'ISI (Chao *et al.*, 2015; Karabanov et al., 2013; Koch *et al.*, 2013; Koch *et al.*, 2007; Veniero *et al.*, 2013).

Le phénomène de DLT a aussi été démontré lors de la stimulation de tranches de néocortex de rat. Ce sont les synapses glutamatergiques qui sont ciblés. Un ISI de 10 ms induit un effet de PLT et lorsqu'on inverse l'ordre de stimulation en envoyant un premier stimulus en post-synaptique et un deuxième stimulus en pré-synaptique, on obtient un effet de DLT avec le même ISI de 10 ms (Markram *et al.*, 1997). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer l'effet de DLT au niveau des synapses glutamatergiques, soit un effet d'hyperpolarisation post-stimulation ou un effet de désensibilisation au niveau des récepteurs NDMA qui réduit l'influx d'ions calciques à travers ceux-ci, favorisant un effet de DLT (Froemke *et al.*, 2005; Rosenmund *et al.*, 1995; Tong *et al.*, 1995).

La durée des phénomènes de PLT et de DLT est variable, elle dépend de la région cérébrale stimulée (hippocampe, néocortex) et du protocole de stimulation (Wickliffe *et al.*, 2003). Les effets peuvent durer des heures, voire des mois (Wickliffe *et al.*, 2003). Des phénomènes de PLT et de DLT ont été mis en évidence lors de la PAS périphérique comprenant 200 paires de stimulation PAS (stimulation du nerf médian et du cortex M1) et ceux-ci duraient chacun 30 minutes (Ziemann *et al.*, 2004). Les effets de PLT et de DLT jouent aussi un rôle au niveau de l'apprentissage moteur (Della-Maggiore *et al.*, 2015 ; Pedotti *et al.*, 2000).

Les effets de PLT et de DLT sont influencés par des mécanismes d'homéostasie qui limitent la plasticité synaptique neuronale au néocortex (Nitsche *et al.*, 2007). Plusieurs études sur l'animal ont déterminé qu'une réduction de l'activité post-synaptique réduit le seuil de plasticité neuronale pour engendrer un effet de PLT, alors qu'une augmentation de l'activité post-synaptique augmente le seuil de plasticité neuronale et favorise un effet de DLT (Kirkwood *et al.*, 1996 ; Wang et Wagner, 1999). La stimulation focale via les phénomènes de PLT/HLT dépend de l'excitabilité corticale générale du cerveau. Par exemple, l'étude de Siebner *et al.* utilise la stimulation transcrânienne par courant direct (TDCS) cathodique pour inhiber de façon globale la région corticale du cerveau et diminuer le seuil de plasticité pour ensuite faire une stimulation focale de TMS répétitive de 1 Hz au niveau du cortex M1. La TMS répétitive de 1Hz a pour effet une facilitation des PEM en M1 qui dure 20 minutes suite au conditionnement par TDCS. Il n'y a aucune modulation de l'excitabilité corticale lorsque la TDCS est remplacée par un placebo et que la TMS répétitive est maintenue à 1 Hz, démontrant ainsi que la TDCS combinée à la TMS répétitive a vaincu l'effet d'homéostasie de la plasticité neuronale de façon temporaire (20 minutes) (Siebner *et al.*, 2004).

1.2.5 Anatomie de la voie corticospinale et le PEM

La TMS est souvent utilisée au cortex M1, car on peut quantifier indirectement la dépolarisation corticale au niveau d'un muscle périphérique. L'anatomie du système nerveux et de la voie corticospinale, est essentielle dans la compréhension du fonctionnement de la TMS. La TMS stimule surtout les neurones en surface du cerveau, soit le cortex cérébral. De façon générale, le cortex cérébral se divise en 5 régions principales, soit le cortex frontal, le cortex temporal, le cortex pariétal, le cortex occipital et le cortex insulaire (Blumenfeld, 2010). Le cortex M1, qui appartient au cortex frontal, se situe sur le girus précentral, à la limite rostrale du cortex pariétal (Blumenfeld, 2010). Le cortex M1 de la main est souvent ciblé en TMS vu son accessibilité, son étendue et sa facilité à être évalué post-stimulation à l'aide des PEM.

Le cortex M1, dans l'aire 4 de Brodmann, comprend les corps cellulaires des neurones pyramidaux (neurones moteurs) de la voie corticospinale (voie motrice) (figure 1A). La voie corticospinale se divise en motoneurones supérieurs débutant au niveau cortical et en motoneurones inférieurs débutant au niveau de la moelle épinière. Les cellules pyramidales du cortex M1 font partie de la 5^e couche histologique du cortex M1 et représentent les corps cellulaires des motoneurones supérieurs. Des fibres d'association cortico-corticale font aussi jonction au cortex M1. Les motoneurones supérieurs ont de longs axones myélinisés qui partent du cortex M1, cheminent dans le bras postérieur de la capsule interne, font une décussation (croisement de la ligne médiane) au niveau des pyramides du bulbe rachidien du tronc cérébral (figure 1B) et descendent le long de la moelle épinière controlatérale. Les motoneurones supérieurs font synapses avec les interneurones et les motoneurones inférieurs dans la moelle épinière. Les motoneurones inférieurs ont un corps cellulaire au niveau de la corne ventrale de la moelle et innervent les muscles en périphérie (Blumenfeld, 2010). L'effet de la TMS au cortex M1 se mesure de façon générale au premier muscle interosseux dorsal de la main par PEM (figure 1C), soit la contraction musculaire enregistrée par électromyographie qui est induite par la dépolarisation des neurones corticaux.

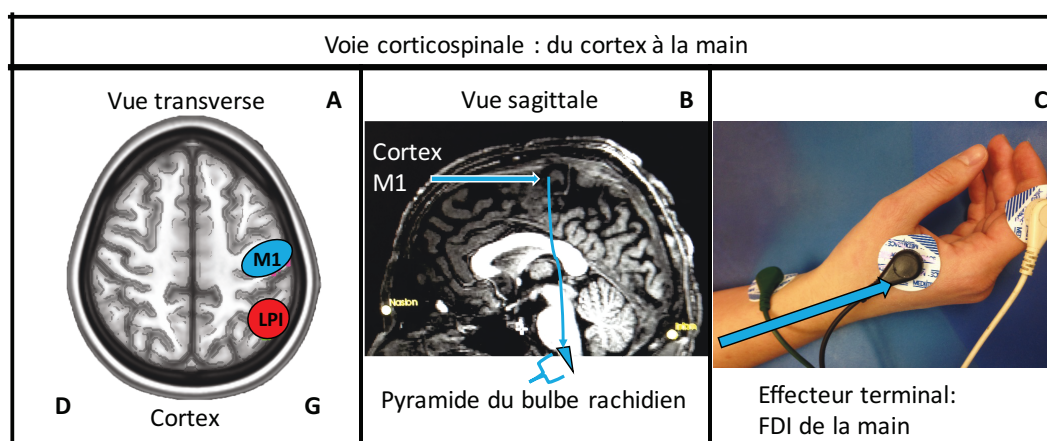


Figure 1 : La voie corticospinale

A. Vue transverse du cortex, cortex M1 de l'hémisphère gauche indiqué en bleu.
 B. Vue sagittale de la voie corticospinale (en bleu) qui commence à M1 et passe par les pyramides du tronc cérébral. C. La voie corticospinale se termine ici au niveau des effecteurs musculaires de la main.

Les PEM sont le résultat d'une stimulation externe corticale (évoquée) via la voie motrice. Les PEM sont une mesure indirecte de la stimulation corticale, car ils sont souvent mesurés par des électrodes superficielles sur la peau au niveau du muscle ciblé. On enregistre la dépolarisation musculaire suite à une stimulation corticale, qui est une mesure de dépolarisation post-synaptique et non une mesure de potentiel d'action neuronal. On obtient donc via les PEM, une mesure indirecte du potentiel d'action qui s'est propagé du cortex M1 au muscle en périphérie (Chawla, 2016).

1.2.6 Connexions anatomiques LPI-M1

On s'intéresse à la connectivité fonctionnelle de deux régions, soit le LPI du cortex pariétal postérieur (CPP) et la région de la main du cortex M1 de l'hémisphère gauche. La connectivité fonctionnelle et la connectivité anatomique ne sont pas synonymes (Thomas *et al.*, 2009), mais comme la TMS s'appuie sur l'effet de renforcement de synapses suite à une stimulation répétée, on s'intéresse aux connexions qui permettent la connectivité fonctionnelle LPI et M1 gauche. On connaît l'existence de connexions polysynaptiques entre le CPP et le cortex M1 suite à des études fonctionnelles sur le singe. Des études d'imagerie en tenseur de diffusion sur l'humain ont aussi précisé les sous-divisions du SLF, une voie majeure de matière blanche intra-hémisphérique. Le SLF se divise en quatre parties. Une des sous-divisions du SLF, soit le SLF III, comprend les connexions du gyrus supramarginal (partie antérieure du LPI) à la partie ventrale du cortex prémoteur et au cortex préfrontal (Makris *et al.*, 2004). Le cortex M1 reçoit des afférences de la région pré-motrice directement (Dum et Strick, 2005). La connexion du LPI au cortex préfrontal est bidirectionnelle (Makris *et al.*, 2004).

1.2.7 Fonctions LPI

Alors que la fonction du cortex M1, une aire d'association primaire, est bien établie, le LPI du CPP, une région d'association hétéro-modale, est le sujet d'études fonctionnelles variées. Plusieurs études anatomiques sur le cerveau de singes ont démontré l'implication du CPP dans la planification et l'exécution du mouvement de la main pour atteindre une cible visuelle (Battaglia-Mayer *et al.*, 2003; Marconi *et al.*, 2001; Della-Maggiore *et al.*,

2004). C'est cette fonction au niveau du contrôle moteur qui motive la stimulation pairée du cortex M1 et du LPI gauche dans notre étude. Par contre, le LPI gauche postérieur, soit la région angulaire, serait aussi impliqué au niveau de la reconnaissance visuelle des mots (Sliwiska *et al.*, 2015) et la partie antérieure du LPI, soit le gyrus supramarginal, le serait aussi (Philipose *et al.*, 2007). Ceci démontre la variabilité fonctionnelle de la région LPI stimulée lors de la PAS LPI-M1.

1.2.8 TMS-PAScc et la plasticité STDP

Les protocoles de TMS-PAScc visent l'induction de PLT ou DLT par effet STDP entre deux régions corticales interconnectées par la stimulation répétée de celles-ci à un intervalle très court, l'ISI, qui peut être facilitateur ou inhibiteur. Pour notre protocole PAScc, nous avons choisi les deux régions corticales LPI et M1, qui seront stimulées à un ISI de 8 ms.

La TMS-PAScc LPI-M1 utilise deux bobines de TMS appliquées au crâne simultanément, un au LPI, un au M1. Chaque paire de stimulation est orchestrée pour que l'activité induite par la première stimulation au LPI parvienne au site du 2e stimulus en M1 de façon synchrone pour que l'application du 2e stimulus coïncide avec le délai nécessaire pour que le premier stimulus envoie un influx au M1. Les activités pré et postsynaptiques étant ainsi coordonnées, il en résulte une facilitation subséquente dans la communication neuronale entre les groupes de neurones et régions sollicitées (Markram *et al.*, 2011). On vise un effet de PLT à l'aide d'un ISI de 8 ms entre la première stimulation au LPI et la 2e stimulation au M1. Cet intervalle de 8 ms est connu pour être facilitateur pour la connexion entre le LPI et le M1 (Chao *et al.*, 2015; Karabanov *et al.*, 2013). On applique un modèle simple de PLT se basant sur l'effet STDP où on assume qu'on stimule un neurone en pré-synaptique lorsqu'on stimule le LPI et qu'on stimule le neurone en post-synaptique au cortex M1 (Chao *et al.*, 2015; Karabanov *et al.*, 2013). Le stimulus en pré-synaptique se nomme SC et le 2e stimulus en post-synaptique se nomme ST (Lefaucheur *et al.*, 2014). Chaque paire d'impulsions de la PAScc combinant un SC et un ST est répétée à une certaine fréquence (par exemple, 180 paires à 0,2 Hz, donc la PAS à tous les 5 secondes selon le même protocole que Chao *et al.*). La répétition de la paire de stimulation a pour but

d'induire un changement de PLT qui durera au moins 20 à 30 minutes post stimulation (Koch *et al.*, 2013; Veniero *et al.*, 2013; Ziemann *et al.*, 2004).

Les intensités de stimulation pour le SC et le ST sont déterminées à l'aide du seuil moteur au repos (SMR). Le SMR est l'intensité de la TMS (en % de puissance maximale de l'appareil TMS) nécessaire pour induire une dépolarisation musculaire périphérique, soit un PEM de 50 microvolts, 5 essais sur 10 (Rossini *et al.*, 1994). De façon générale, le SC est subliminaire au SMR, alors que le ST est supraliminaire au SMR (Lefaucheur *et al.*, 2014).

1.2.9 Études PAS sur la connectivité fonctionnelle

Deux études ont précédemment mis de l'avant un protocole de PAScc LPI-M1 pour observer la connectivité fonctionnelle cortico-corticale sans pairage répété. Ces études de PAS portent sur les différentes caractéristiques de la PAS, soit l'ISI le plus facilitateur, le pourcentage du SMR qui donne le SC préférable pour la PAS, l'hémisphère cérébral le plus facilement modulable et la région du LPI à stimuler pour un effet facilitateur. Une étude de Koch *et al.* a observé la connectivité LPI-M1 gauche et a déterminé qu'à un SC à 90% du seuil moteur au repos au LPI, on obtient une facilitation des PEM, soit une augmentation de l'amplitude des PEM lors de la stimulation pairée comparée aux PEM de la stimulation simple à l'aide du ST seulement (Koch *et al.*, 2007). Cette facilitation est présente à un ISI de 4 et de 6 ms, et est non significative à 8, 10 et 15 ms. La zone du LPI stimulée par cette étude est au niveau du gyrus angulaire, dans la partie caudale du sulcus intrapariétal.

L'étude de Karabanov *et al.* porte sur la PAS LPI-M1 dans l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche et divise le LPI en 3 parties, soit une partie antérieure, centrale et postérieure (Karabanov *et al.*, 2013). L'effet facilitateur des PEM suite à la stimulation PAScc LPI-M1 est présent à un intervalle ISI de 8 ms comparativement à 2, 4 et 6 ms (Karabanov *et al.*, 2013). Il y a un effet facilitateur de la stimulation PAS sur les PEM lorsque le SC se fait sur la partie centrale ou postérieure du LPI. À l'inverse, l'effet du SC sur la partie antérieure du LPI est inhibiteur (Karabanov *et al.*, 2013). On associe l'effet inhibiteur du LPI à une inhibition fonctionnelle par le cortex pariétal sur le cortex M1 permettant de préciser la coordination visuo-motrice du mouvement (Karabanov *et al.*, 2013). Il y a cependant une

variabilité inter-individus lorsqu'il s'agit de déterminer le point de stimulation pariétal optimal pour le SC de la PAScc (Karabanov *et al.*, 2013). De plus, le SC à l'hémisphère gauche entraîne une augmentation des PEM comparé à l'hémisphère droit (Karabanov *et al.*, 2013). Rivera-Urbina *et al.*, 2015 a modulé l'excitabilité de M1 via la connectivité pariéto-motrice en utilisant la TDCS sur le LPI en obtenant un effet d'une durée de 120 min.

1.2.10 Études sur la connectivité fonctionnelle avec pairage répété

L'étude de Chao *et al.*, 2015 et Veniero *et al.*, 2013 sont parmi les quelques études qui tentent d'établir si la PAScc LPI-M1 gauche module la plasticité cérébrale dans le temps suite à un protocole de pairage répété cortico-cortical. Le protocole PAS LPI-M1 de l'étude de Chao *et al.*, 2015 comprend 180 paires d'impulsions à 0.2Hz avec un ISI de 8ms et un SC à 90% du seuil moteur au repos. L'étude de Chao *et al.*, 2015 démontre que l'intervalle ISI de 8 ms permet au SC d'augmenter les PEM du stimulus test, à l'état de base (mesures de connectivité fonctionnelle LPI-M1 pré-PAS). L'étude démontre aussi une augmentation des PEM lors de mesures pairées associatives, maximale à 60 minutes après la PAS par rapport au début de la PAS. L'effet de modulation des PEM PAS n'est pas significatif aux autres temps, soit 15 minutes, 120 minutes et 24h post PAS. L'étude démontre qu'il n'y a pas d'effet de la PAS sur l'amplitude des PEM au cortex M1 seulement, 15 minutes après la PAS et 60 minutes après la PAS (mesures d'impulsions simples) par rapport aux mesures d'impulsions simples de base (avant la PAS).

À l'inverse, Koch et collaborateurs (Koch *et al.*, 2013; Veniero *et al.*, 2013) montrent la présence d'effets rapides suivant la PAScc LPI-M1, visibles dès la fin de la séance de PAScc et qui s'estompent graduellement au cours des 30 minutes suivantes (Koch *et al.*, 2013). D'autre part, Chao *et al.* montre qu'à un ISI de 100 ms, l'amplitude des PEM ne changent pas quand on compare les PEM d'impulsions pairées de base, les PEM PAS 15 minutes après la PAS, les PEM PAS 60 minutes après la PAS et les PEM PAS à 120 minutes après la PAS. Ceci diffère encore avec les résultats de Koch *et al.*, 2013 et Veniero *et al.*, 2013, où la stimulation asynchrone de LPI et M1 engendre des effets compatibles avec la DLT. Finalement, Chao *et al.* montre que la PAScc LPI-M1 n'a pas d'effet significatif sur la performance d'un test moteur (*Purdue Pegboard*).

1.2.11 IRM

L'IRM fonctionne à l'aide d'un aimant qui va induire un champ magnétique uniforme et stationnaire et exploiter les propriétés magnétiques des atomes d'hydrogène afin de créer une image par phénomène de résonance. Le phénomène de résonance magnétique s'appuie sur la fréquence de Larmor et le système de protons doit être interrogé à une fréquence précise respectant la puissance (1.5 ou 3 Tesla) du champ magnétique de l'IRM utilisé. L'imagerie se fait en sondant les protons d'hydrogène qui composent le corps humain. Chaque atome d'hydrogène comprend un proton qui possède un *spin* nucléaire, c'est-à-dire que chaque proton fait un mouvement de précession autour de l'axe du champ magnétique uniforme établi selon l'axe z. On envoie alors une impulsion de radiofréquence à l'aide d'un autre champ magnétique avec les antennes du scanner. L'impulsion de radiofréquence fait basculer les protons à 90 degrés par rapport à l'axe z. Le signal émis lors du temps de relaxation de la composante longitudinale des protons forme la pondération T1 de l'image et est détecté par un courant induit. Le signal émis lors du temps de relaxation de la composante transversale de l'aimantation forme une pondération T2 et est aussi détecté par un courant induit. Les différentes pondérations sont obtenues en manipulant le TR (temps de répétition) et le TE (temps d'écho de gradient). Le TR représente le temps entre deux impulsions de radiofréquence à 90 degrés. Le TE représente le temps entre la bascule des protons et la lecture du signal dû à l'aimantation transversale. On utilise des gradients linéaires x, y, z pour le codage spatial du signal détecté à l'IRM. Le codage spatial sera ensuite analysé à l'aide de la transformation de Fourier qui permet d'encoder l'image et de la reproduire par la suite (Brown et al., 2014).

Il existe, entre autres, une pondération T1, T2 et T2* pour produire les images d'IRM. Nous aborderons que les pondérations T1, T2 et T2* qui servent à cette étude. Les différentes pondérations exploitent la différence de densité entre les différentes composantes du cerveau (Brown *et al.*, 2014). Le cerveau se compose de plusieurs matières, soit la substance blanche des faisceaux longitudinaux de la capsule interne et la substance grise dans laquelle se concentrent les corps cellulaires neuronaux, soit le cortex

et noyaux gris centraux, ainsi que le liquide céphalo-rachidien (LCR) et l'os du crâne (Blumenfeld, 2010).

Plus une substance a une densité qui ressemble à une densité liquidienne, plus le T1, soit la relaxation longitudinale du proton est longue. Lors de la pondération T1, un T1 court permet à la graisse un signal T1 élevé, qui se traduit par un aspect blanc (hyperdense) à l'image, alors que la substance grise donne une image grise lors d'un T1 court. Le LCR donne un signal T1 faible, se traduisant par une image noire (hypodense). La pondération T1 a un TR (temps de répétition) court et un temps d'écho de gradient court. La pondération T2* repose sur un effet de susceptibilité magnétique. Cette pondération est utilisée dans l'imagerie EPI (*echo planar imaging*) qui permet la fMRI (Poldrack *et al.*, 2011).

L'IRM permet d'obtenir des images anatomiques du cerveau afin de bien identifier les régions qu'on veut stimuler à la TMS, soit via la séquence T1. Le cortex moteur primaire de la main est facilement repérable sur une image en séquence T1 par le signe oméga et est reconnu fiable pour trouver l'emplacement du cortex M1 fonctionnel de la main chez une variété de sujets (Yousry *et al.*, 1997).

1.2.12 fMRI et RS-fMRI

La fMRI se base sur le signal BOLD, signal dépendant du niveau d'oxygène sanguin. Après une dépolarisation neuronale corticale, il y a une augmentation disproportionnée de flot sanguin régional qui atteint son pic à 6 secondes, afin d'assurer un apport d'oxygène adéquat aux neurones. Le couplage neurovasculaire du cerveau comprend des astrocytes qui médient une réaction de vasodilatation secondaire à la consommation neuronale d'oxygène. Le ratio d'hémoglobine oxygénée sur l'hémoglobine déoxygénée augmente en lien avec l'effet de vasodilatation. Les propriétés paramagnétiques de l'hémoglobine déoxygénée permettent l'enregistrement d'un changement de signal à l'IRM (Poldrack *et al.*, 2011).

Le cerveau au repos comporte une activité électrique spontanée qui correspond à une activité oscillatoire de moins de 0.1 Hz au niveau du signal BOLD. On peut enregistrer la fluctuation du signal BOLD dans le temps dans un voxel, soit la plus petite unité dans une

image en 3D généralement de l'ordre de 1 mm cube d'une image par résonance magnétique. Le signal BOLD est interprété à l'aide d'une fonction de la réponse hémodynamique (HRF) (Poldrack *et al.*, 2011). L'analyse de la fMRI peut se faire par région d'intérêt, soit en sélectionnant un groupe de voxels appartenant à une même région corticale. On peut alors comparer la correspondance du signal BOLD de deux régions d'intérêt à l'aide d'un coefficient de corrélation. L'analyse de corrélation par région d'intérêt est une méthode valide d'analyse de neuroimagerie fonctionnelle (Fox et Raichle, 2007).

La RS-fMRI permet d'observer l'activité intrinsèque organisée de différentes régions cérébrales qui ont une bonne correspondance de leur signal BOLD sans que le cerveau du participant ne soit stimulé de façon externe ou engagé dans une tâche (Raichle, 2015; Deco *et al.*, 2011). Plusieurs réseaux neuronaux au repos ont été identifiés, soit le réseau d'attention, le réseau auditif, le réseau du contrôle exécutif, le réseau en mode par défaut, le réseau visuel, le réseau sensorimoteur (Raichle, 2015). Par exemple, le réseau sensorimoteur au repos comprend le cortex sensorimoteur droit et gauche qui sont fonctionnellement semblables et ont une bonne cohérence des oscillations de leur signal BOLD (De Luca *et al.*, 2005).

Le signal BOLD peut aussi être interprété lors d'une tâche d'activation cérébrale (Koch et Rothwell, 2009). La RS-fMRI a cependant un meilleur ratio signal sur bruit que la fMRI lors d'une tâche d'activation. De plus, la RS-fMRI ne dépend pas complètement de la compliance du participant à une tâche qui peut être exécutée différemment selon le participant (Fox et Greicius, 2010).

La RS-fMRI a d'ailleurs certaines applications cliniques neurologiques et psychiatriques. Plusieurs études ont vu des corrélats entre l'étendue de certains signes cliniques neurologiques (hémiparésie et héminégligence) et maladies psychiatriques (dépression et schizophrénie) et la RS-fMRI (Carter *et al.*, 2010; Greicius *et al.*, 2007; Bluhm *et al.*, 2007).

1.2.13 fMRI, TMS et connectivité fonctionnelle

La RS-fMRI a été utilisée à plusieurs reprises pour évaluer la connectivité fonctionnelle de différentes régions cérébrales. Alors que la TMS vient manipuler la connectivité fonctionnelle, la fMRI peut témoigner des changements induits. Dans l'étude Hartwright *et al.*, 2016, la RS-fMRI permet de démontrer que le site de TMS d'un protocole de stimulation *thêta-burst*, le cortex préfrontal droit ventro-latéral, est connecté fonctionnellement à un réseau fronto-pariétal à l'état de repos. Le degré de connectivité fonctionnelle au RS-fMRI de ce réseau présente une relation linéaire avec la capacité du participant à raisonner sur les fausses croyances d'un personnage fictif lors d'un test neuropsychologique. Ceci implique que la connectivité fonctionnelle du cortex préfrontal avec le réseau fronto-pariétal peut être évalué par RS-fMRI et peut être manipulé par TMS. Dans ce cas-ci, la connectivité fonctionnelle était reliée à la capacité du participant à se mettre dans la peau d'une autre personne (Hartwright *et al.*, 2016).

Fox *et al.*, 2012 a bien démontré que la RS-fMRI est une modalité qui met en évidence les effets de la TMS sur des régions éloignées du site de stimulation. Eldaif *et al.*, 2011 démontre une variation de la connectivité fonctionnelle selon l'effet inhibiteur ou excitateur d'un protocole de TMS répétitif. Un protocole de TMS inhibiteur sur le LPI gauche augmente la connectivité fonctionnelle du LPI gauche avec le lobe temporal médial. Un protocole de TMS excitateur sur le LPI gauche diminue la connectivité fonctionnelle du LPI gauche avec les autres noyaux du réseau en mode par défaut. Ceci démontre bien qu'à l'état de repos, le LPI est fonctionnellement associé aux autres noyaux du réseau en mode par défaut. Le LPI fait partie du réseau en mode par défaut, alors que le cortex M1 fait partie du réseau sensorimoteur (Fox *et al.*, 2015; Raichle, 2015).

Della-Maggiore *et al.*, 2015 a démontré que l'apprentissage sensori-moteur augmente la connectivité fonctionnelle du réseau sensorimoteur au RS-fMRI avec un effet principal à 5.5h après l'apprentissage visuo-moteur. La RS-fMRI est donc une modalité qui permet d'observer la connectivité fonctionnelle suite à l'apprentissage d'une tâche impliquant le cortex M1 et le CPP, régions corticales utilisées dans notre étude.

Une étude a observé les effets d'un protocole continu de stimulation magnétique transcrânienne de type *thêta-burst* sur le cortex somatosensitif primaire gauche à la RS-fMRI (Valchev *et al.*, 2015). Le protocole *thêta-burst* comprend 600 impulsions et dure 40 secondes au total. Les 600 impulsions sont distribuées en 3 poussées d'impulsions à chaque 200 ms, chaque poussée d'impulsion comprenant des impulsions à une fréquence de 50 Hz. Ce protocole en *thêta-burst* entraîne une diminution de l'excitabilité corticale. L'étude a réussi à démontrer une diminution de la connectivité fonctionnelle de la région du cortex prémoteur dorsal gauche avec le cortex somatosensitif primaire gauche suite à la stimulation *thêta-burst* continue. Plusieurs méthodes sont utilisées dans l'analyse d'imagerie fonctionnelle de cette étude, soit l'analyse des composantes indépendantes ICA (*independent component analysis*), une analyse de régression du cerveau complet (*whole brain regression analysis*) et une analyse de corrélation par régions d'intérêt, qui a été privilégiée dans cette étude-ci. Comme Valchev *et al.*, 2015, Gratton *et al.*, 2013 a aussi prouvé une augmentation de connectivité fonctionnelle, mais au niveau fronto-pariétal suite à un protocole de *thêta-burst*.

Plusieurs études combinant la TMS et la fMRI s'intéressent à des protocoles de TMS répétitive plutôt que la TMS PAS cortico-corticale (Eldaief *et al.*, 2011; van der Werf *et al.*, 2010). La connectivité fonctionnelle de deux régions stimulées par la TMS-PAScc LPI-M1 n'a jamais été observée à l'aide de la fMRI dans la littérature au moment de la mise en oeuvre de cette étude.

1.3 PROBLÉMATIQUE

Tout d'abord, ce travail constitue une des premières études de TMS-PASc combinée à la fMRI. Notre étude utilise une combinaison TMS-fMRI sériée où le sujet a fait une séance RS-fMRI, suivie de la PASc, qui est suivie, en 5-7 minutes, d'une deuxième séance de RS-fMRI. Ce protocole a permis d'observer les changements de connectivité induit par la PASc entre 2 régions d'intérêt corticales.

En ce qui concerne le protocole de TMS-PAS, il s'est fait au cortex moteur primaire (M1) et au lobule pariétal inférieur (LPI) de l'hémisphère gauche. Le protocole comprend une grosse bobine au cortex du LPI et une petite bobine au cortex M1. La PAS comprend 180 paires d'impulsions, à une fréquence de 0,2 Hz. Chaque paire d'impulsion comprend un premier stimulus au LPI (SC) et un deuxième stimulus au M1 (ST). L'ISI entre chaque SC et chaque ST est de 8 ms.

Le protocole de TMS-PAS utilisé ici, à un ISI de 8 ms, laisse croire que la PASc va renforcer la connexion LPI-M1 gauche, puisque cet intervalle est connu pour être facilitateur et permet de moduler la plasticité dans certaines études (Chao *et al.*, 2015, Koch *et al.*, 2013, Karabanov *et al.*, 2013). On suppose aussi une connectivité fonctionnelle LPI-M1 gauche en lien avec l'implication de ces deux régions lors de la coordination visuo-spatiale du mouvement nécessaire pour aller chercher un objet.

Alors que la TMS-PASc permet de renforcer la connectivité fonctionnelle LPI-M1 via l'effet de plasticité en temps d'occurrence des impulsions, la RS-fMRI permet de visualiser ce renforcement de connectivité en étudiant la corrélation du signal BOLD des 2 régions stimulées (Fox *et al.*, 2014). Puisque le LPI est une aire d'association hétéro-modale impliquée dans le trajet du mouvement de la main à l'aide de cibles visuelles, on s'intéresse à l'effet de la PAS sur la performance d'une tâche motrice, au *Grooved Pegboard* (Battaglia-Mayer *et al.*, 2003; Heyer *et al.*, 2015).

Cette étude est originale, car on tente de démontrer un effet sur la connectivité fonctionnelle de deux régions corticales de la TMS-PAS à la RS-fMRI. Le protocole de TMS-

PAScc utilisé est identique au protocole de Chao *et al.*, 2015. On veut démontrer une facilitation de la connectivité fonctionnelle par TMS à la fMRI en s'appuyant sur un protocole de TMS-PAS robuste afin de prouver une augmentation de la connectivité à la RS-fMRI, qui n'a jamais été démontré. Les 180 impulsions pairées à 0.2 Hz, l'intensité du SC à 90% du SMR, les régions corticales choisies (LPI-M1), l'hémisphère stimulé, l'ISI de 8 ms sont identiques au protocole de Chao *et al.*, 2015. L'étude de Koch *et al.*, 2013 a utilisé un protocole de 100 impulsions LPI-M1 à 0.2 Hz avec un ISI de 5 ms, un SC à 90% du SMR et une orientation antéro-postérieure de la bobine qui démontre un effet PLT. C'est l'étude de Chao a été retenue pour le protocole TMS-PAScc, car celle-ci a le plus grand nombre de sujets et semble l'étude la plus robuste.

La combinaison PAScc LPI-M1 avec la RS-fMRI est innovatrice et valide. D'autres protocoles de TMS, soit la TMS répétitive et la TMS thêta-burst, ont déjà démontré une modulation de la connectivité fonctionnelle de régions corticales directement stimulées par TMS et de régions corticales reliées fonctionnellement, mais non stimulées directement (Della-Maggiore *et al.*, 2015, Fox *et al.*, 2012; Halko *et al.*, 2010; Valchev *et al.*, 2015). Il s'agit maintenant de démontrer qu'on peut aussi moduler la connectivité fonctionnelle de la RS-fMRI à l'aide de la TMS en protocole PAScc.

1.4 OBJECTIFS

i) Le premier objectif vise à établir si on peut renforcer la connectivité fonctionnelle LPI-M1 post-PAScc au RS-fMRI en utilisant la PAScc LPI-M1 (180 paires d'impulsions pairées cortico-corticales LPI-M1, fréquence de stimulation de 0.2 Hz, intervalle ISI 8 ms, protocole tiré de Chao *et al.*, 2015 qui démontre une facilitation de la connectivité fonctionnelle M1-LPI).

ii) Un deuxième objectif est de connaître l'effet du SC sur le ST lors de la PAScc LPI-M1, c'est-à-dire quel est l'effet de la pré-stimulation au LPI sur les PEM de la stimulation M1 à un ISI de 8 ms. On cherche la différence entre les mesures de PEM de connectivité fonctionnelle LPI-M1 et les mesures de PEM d'impulsion simple à M1, qui est directement relié à l'effet facilitateur ou inhibiteur de l'ISI de 8 ms entre LPI et M1 des mesures PAS.

iii) Un troisième objectif est de déterminer si les PEM PAS se modifient du début à la fin de la PAS, soit avant à après 180 paires d'impulsions LPI-M1.

iv) Un quatrième objectif est de déterminer si les mesures PAS changent du moment où la PAS se termine (0 min post-PAS) et 25 min post-PAS. Ceci démontrerait un effet sur la connectivité fonctionnelle par TMS-PAS qui se présente 25 min post-PAS.

v) On vise à déterminer s'il y a une diminution de la connectivité fonctionnelle des régions M1-M1 gauche et droit au RS-fMRI en réponse à l'augmentation de la connectivité fonctionnelle LPI-M1 gauche.

vi) On vise à déterminer si la PAS modifie la connectivité LPI-M1 gauche de manière à affecter la performance de la main droite à un test de coordination visuo-motrice (*Grooved Pegboard*) puisque les régions corticales M1 (région de la main) et LPI sont connues pour leur implication dans le contrôle du mouvement de la main pour atteindre et attraper un objet.

1.5 HYPOTHÈSES

i) On s'attend à manipuler la connectivité fonctionnelle M1-LPI à l'aide de la PAScc M1-LPI en stimulant les deux régions corticales à un intervalle nécessaire pour faire un renforcement de la connectivité fonctionnelle par effet PLT de la STDP est détecté à la RS-fMRI (Koch *et al.*, 2013; Veniero *et al.*, 2013). On s'attend à une augmentation de la corrélation du signal BOLD des régions LPI-M1 suite à la PAS. Ceci s'appuie sur le fait que la connectivité fonctionnelle de certaines régions cérébrales, suite à un apprentissage, un protocole de TMS répétitif ou un protocole de TMS thêta-burst est détectable au RS-fMRI par une augmentation de la corrélation du signal BOLD (Fox *et al.*, 2012; Halko *et al.*, 2010; Valchev *et al.*, 2015).

ii) On s'attend à un effet facilitateur de l'ISI de 8 ms sur les PEM des mesures de connectivité fonctionnelle LPI-M1 à l'état de base (avant la PAS) (Chao *et al.*, 2015, Karabanov *et al.*, 2013). L'effet facilitateur se manifeste par une augmentation de l'amplitude des PEM.

iii) La répétition de 180 paires d'impulsions LPI-M1 modifie les PEM obtenus à la fin de la PAS comparé au début de la PAS, car Koch *et al.*, 2013 et Veniero *et al.*, 2013 ont démontré un effet PLT dès la fin de la PAScc LPI-M1.

iv) On s'attend à démontrer une augmentation de l'amplitude des PEM à 25 minutes post PAS en ce qui concerne les PEM des impulsions pairées par un renforcement de la connectivité fonctionnelle M1-LPI via un mécanisme PLT de STDP. Les études ne s'entendent pas sur le temps nécessaire pour l'effet maximal de plasticité induite (jusqu'à 20 minutes pour Koch *et al.*, 2013, 60 mins pour Chao *et al.*, 2015).

v) On peut s'attendre à une diminution de la connectivité fonctionnelle M1gauche-M1droit si on arrive à renforcer la connectivité fonctionnelle M1-LPI gauche. Eldaif *et al.*, 2011 a démontré qu'une stimulation excitatrice du LPI gauche diminue sa connectivité fonctionnelle avec son réseau fonctionnel à l'état de repos, soit le réseau en mode par défaut. En stimulant davantage la connexion M1-LPI gauche, il est plausible qu'il s'ensuive une diminution de la connexion du M1 gauche avec son réseau fonctionnel sensorimoteur,

auquel appartient le cortex M1 droit. On s'attend donc à une diminution de la connectivité M1gauche-M1droit.

vi) Malgré l'induction possible d'un effet de plasticité au niveau de la connectivité fonctionnelle LPI-M1, la PAS LPI-M1 n'aura aucun effet sur la performance de la main droite des sujets du groupe PAS au *Grooved Pegboard* comparé à un groupe contrôle si on se fie aux résultats de l'étude de Chao *et al.*, 2015, où la performance à un test de coordination visuo-motrice n'est pas modifiée lorsqu'on compare le groupe qui subit la TMS PAS par rapport à un groupe contrôle.

2. Matériels

2.1 QUESTIONNAIRES (VOIR ANNEXES A, B, C, D)

Les questionnaires sont préalables à l'expérimentation et sont remplis par les sujets pour s'assurer que leur participation est sécuritaire. Le questionnaire d'index de latéralité est pertinent pour s'assurer d'avoir des sujets droitiers pour un échantillon plus homogène, car on stimule l'hémisphère dominant (gauche). Voici les différents questionnaires :

- Questionnaire de contre-indications à la TMS (Lefaucheur et al, 2011)
- Questionnaire de contre-indications à l'IRM du CHUS
- Questionnaire d'index de latéralité, *Edinburgh Handedness Scale* (Cohen, 2008)
- Questionnaire d'effets secondaires TMS-IRM

2.2 CIRCUIT ET MACHINES POUR TMS-PAS

Le montage permet aux bobines et à la machine Magstim de faire les 180 impulsions à 0.2Hz de la TMS-PAScc LPI-M1. Le logiciel *Spike2* permet de cédule la stimulation pairée à un ISI de 8 ms et une fréquence de 0.2Hz, alors que les interfaces et le préamplificateur permettent la précision des intervalles de temps pour la stimulation qui sont à la ms près.

Le montage comprend :

- Logiciel informatique *Spike2*, *Cambridge Electronic Design Limited*, Cambridge, Angleterre (sur ordinateur PC)
- Interface d'acquisition *CED Power3 1401*, *Cambridge Electronic Design Limited*, Cambridge, Angleterre
- Préamplificateur *CED 1902 QUAD-System*, *Cambridge Electronic Design Limited*, Cambridge, Angleterre
- Fils connecteurs

2.3 MACHINES ET BOBINES TMS-PAS

Les bobines en formes de 8 sont utilisées dans ce protocole pour leur stimulation focale. Il faut une machine par bobine pour régler l'intensité de chaque stimulation. Les régions de stimulation, soit le LPI et M1 sont des régions relativement proches au niveau du

crâne et il a fallu utiliser une petite bobine avec une grosse bobine pour respecter l'espace entre les régions corticales.

- Petite bobine en forme de 8
- *Magstim 200 Mono Pulse, The Magstim Company Limited, Royaume-Uni*
- Grosse bobine en forme de 8
- *Magstim Bistim² 200², The Magstim Company Limited, Royaume-Uni*

2.4 MESURE DES POTENTIELS ÉVOQUÉS MOTEURS

Un circuit précis avec le logiciel Scope permet l'enregistrement des PEM pour évaluer les résultats de la PAScc LPI-M1.

- Électrodes mousses (9 par sujet) avec hydrogel adhésif conducteur de marque *Kendall*
- Électrodes (3) : électrode négatif, électrode positif et électrode *ground*
- Interface de connexion *PowerLab 4/20T, AD instruments, Australie*
- Logiciel *Scope 4 2005* sur ordinateur *Macintosh*
- Fils connecteurs (2)

2.5 MATÉRIEL POUR REPÈRES ANATOMIQUES

2.5.1 Matériel pour localisation du cortex moteur primaire

La localisation du cortex moteur primaire est faite de façon expérimentale en évaluant la réponse maximale via les PEM.

- Casque de bain (petit, moyen et grand selon la tête du sujet)
- Feutre noir
- Crayon gras

2.5.2 Matériel pour localisation du LPI

Le lobule pariétal est localisé à l'aide de la neuronavigation, ce qui permet une très bonne précision et est adapté à l'anatomie de chaque sujet.

Neuronavigation :

- *Brainsight* version 2.2.12, source : *Rogue Research Inc*, Montréal, Canada
Ceci inclut :

- Source de courant *Brainsight*
- Caméra *Polaris* avec senseur optique de positionnement
- Outil pointeur détectable par le *Polaris*
- Lunette avec marqueurs détectables par le *Polaris*
- Marqueurs détectables par le *Polaris* à installer sur la bobine de TMS
- Ordinateur *Macintosh*
- Câble en série et adaptateur USB

2.6 IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

L'IRM permet l'évaluation de l'anatomie et de l'anatomie fonctionnelle :

- IRM 3 Tesla *PHILIPS Koninklijke*, Amsterdam, Pays-Bas

2.7 GROOVED PEGBOARD

Le test moteur fin permet d'évaluer cliniquement les regions de LPI-M1 stimulées.

- *Grooved Pegboard Test* (figure 2), Modèle 32025, *Lafayette Instrument*, Indianapolis, USA



Figure 2 : Grooved Pegboard

3. Méthodes

3.1 CIRCUIT PAScc

3.1.1 Montage du circuit PAScc

Le logiciel *Spike2* est préalablement ajusté pour envoyer la paire d'impulsions pour la TMS PAS, soit le SC au LPI à un intervalle de 8 ms avant le ST au cortex M1. Le logiciel *Spike2* est installé sur un ordinateur *PC* et est connecté à l'interface *CED Power3 1401*, qui est connectée au pré-amplificateur *CED 1902 QUAD-system* (figure 3). Ces machines permettent de stimuler chaque bobine dans un intervalle régulier et précis (millisecondes). Les stimuli sont envoyés vers les 2 machines *Magstim* qui permettront de stimuler leur bobine respective, soit la machine *Magstim Mono Pulse* (petite bobine) et la machine *Magstim Bistim 200²* (grosse bobine) (figure 3).

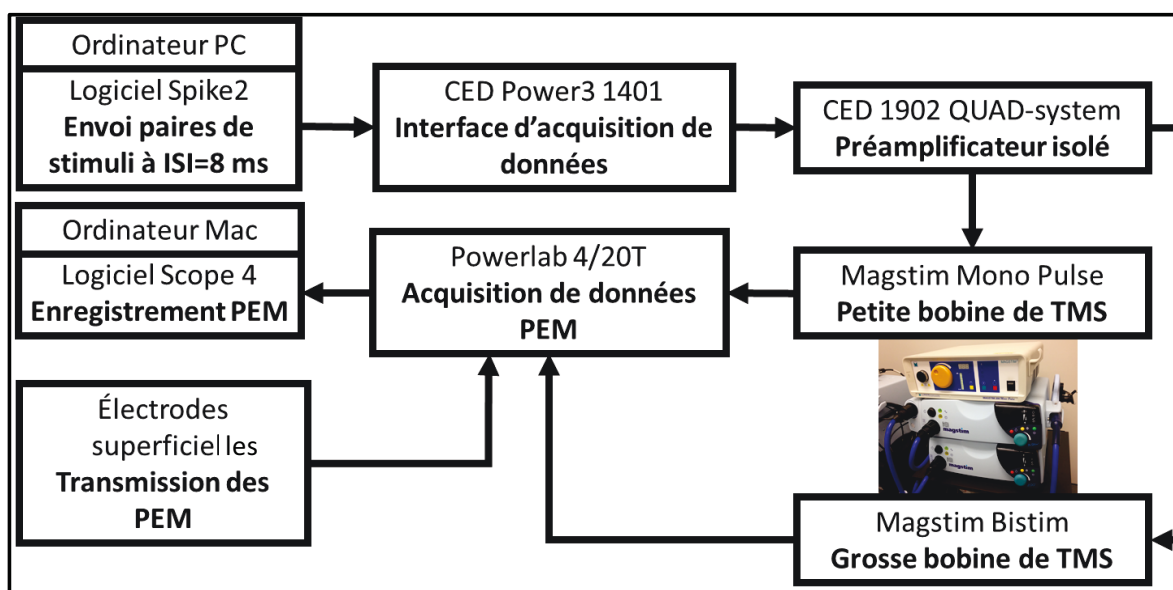


Figure 2: Schéma du circuit nécessaire à la PAScc

Les paires de stimulation sont réglées à une fréquence de 0.2Hz, donc à tous les 5 secondes, à l'aide du logiciel *Spike2*. Le logiciel *Spike2* a été réglé pour faire 180 paires de stimuli, soit 15 minutes de stimulation avec un ISI de 8 ms (figure 4).

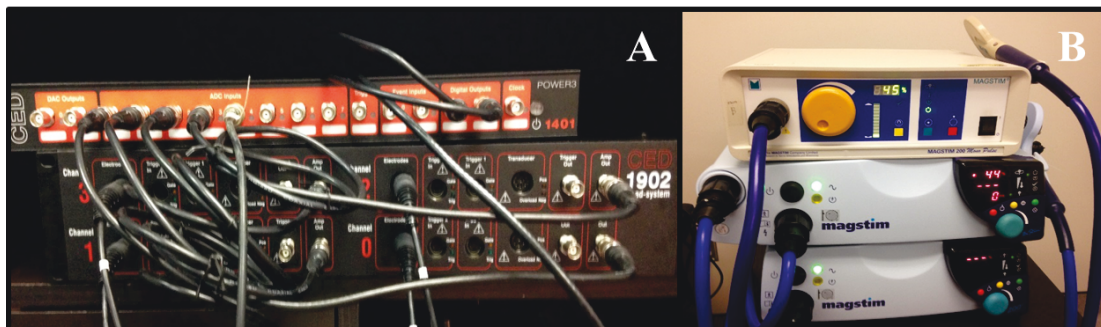


Figure 3: Réglage de l'ISI via les interfaces

A. L'interface *CED Power3 1401* est connectée à l'interface *CED 1902 Quad-system*. **B.** L'interface *CED 1902 Quad-system* (non visualisée sur l'image B) est connectée aux 2 machines *Magstim*, soit la machine *Magstim Mono Pulse* en haut à droite, à laquelle se rattache la petite bobine et la machine *Magstim Bistim* est en-dessous et la grosse bobine en forme de 8 y est rattachée (complètement à droite).

3.1.2 Enregistrement des PEM

L'enregistrement des potentiels évoqués moteur PEM se fait à l'aide d'électrodes superficielles en mousse avec hydrogel adhésif conducteur. On installe 3 électrodes sur la main droite du sujet. Le nerf étudié est une partie du rameau profond du nerf ulnaire qui innerve le muscle du premier interosseux dorsal, muscle qui s'insère sur la face latérale du 2^e métacarpe et sur la face médiale du 1^{er} métacarpe (figure 5).

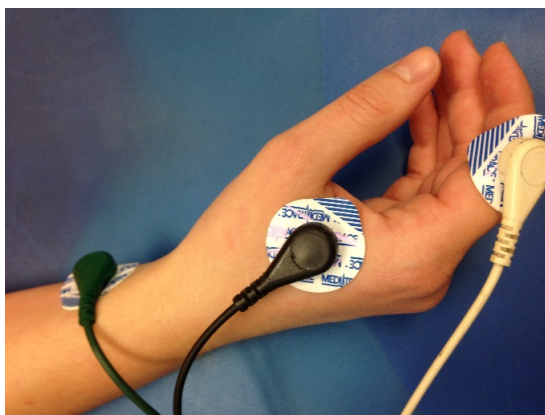


Figure 5 : Électrodes en place sur la main droite

Électrode Ground : En vert, installé sur l'avant-bras antérieur. Électrode Positif (Muscle évalué) : En noir, placé sur le corps du muscle du 1^{er} interosseux dorsal de la main droite. Électrode Négatif (Référence): Fil blanc, placé sur l'IPP (interphalangienne proximal) de l'index en latéral (position anatomique).

Les électrodes se rattachent à un fil connecté à l'interface *PowerLab 4/20T* (figure 6), qui est connectée à l'aide d'un fil avec adaptateur USB à un ordinateur *Macintosh* et permet l'enregistrement et la visualisation des PEM via le logiciel *Scope 4 2005* (figure 7).



Figure 6 : Interface PowerLab 4/20T

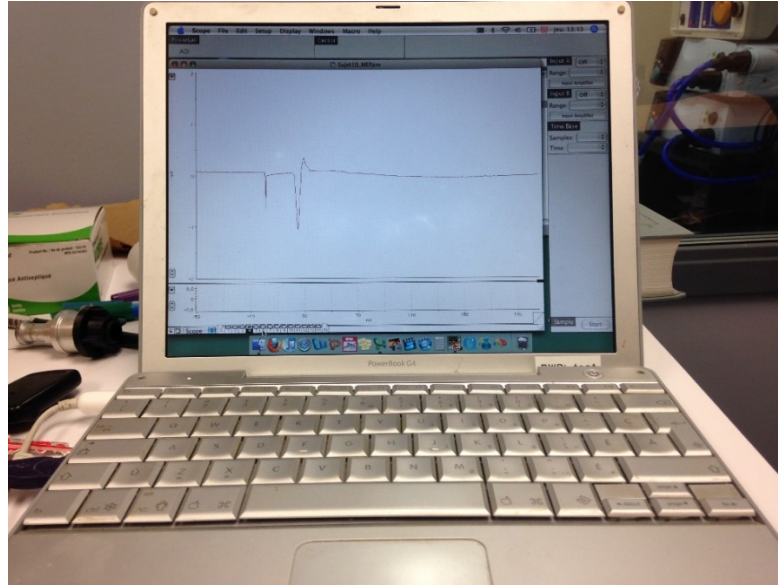


Figure 7: PEM apparaissant via le logiciel Scope 4

3.1.3 Paramètres des bobines et des machines Magstim

La petite bobine est une bobine en forme de 8 dont le diamètre du fil de cuivre à l'intérieur de la bobine est de 50 mm (figure 8A). La petite bobine est rattachée à la machine *Magstim Mono Pulse* (figure 8D) qui est de 2 Tesla à 100% d'intensité de stimulation du champ magnétique. La grosse bobine est une bobine en forme de 8 dont le diamètre du plus petit cercle est de 70 mm (figure 8C). La grosse bobine est rattachée à la machine *Magstim Bistim*, qui est de 2 Tesla à 100% d'intensité de stimulation (figure 8B).

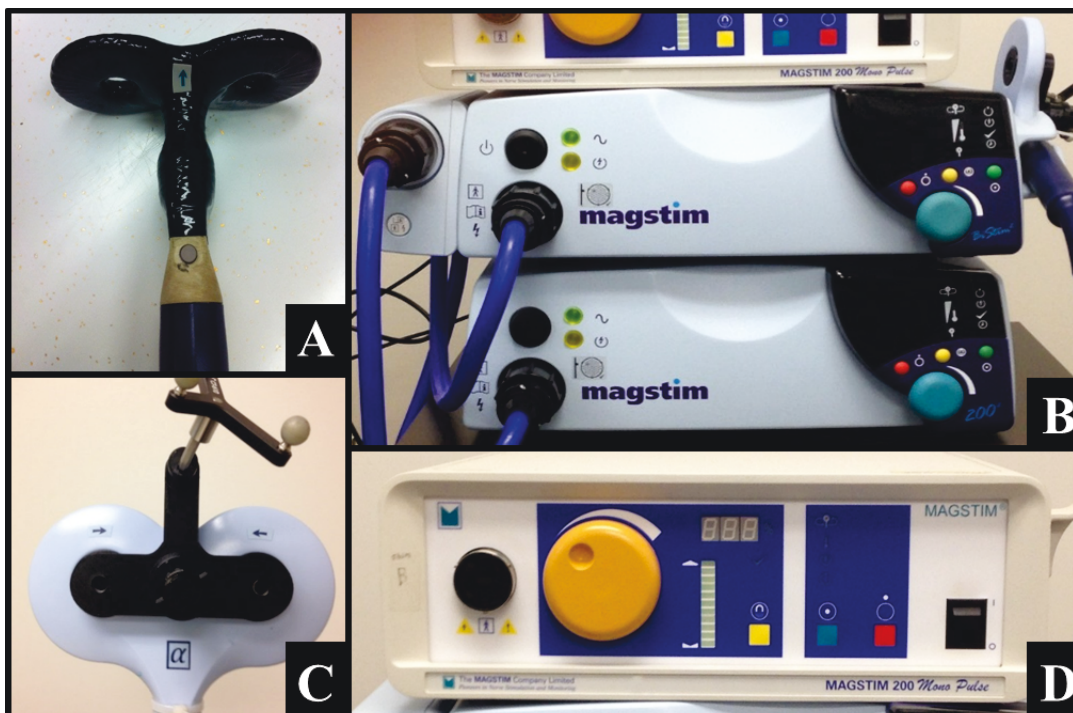


Figure 8: Bobines et machines Magstim

Petite bobine en forme de 8 avec diamètre de 50 mm. B: Machine *Magstim Bistim* et grosse bobine s'y attachant (complètement à droite). C: Grosse bobine en forme de 8 avec diamètre de 70 mm. D: Machine *Magstim Mono Pulse*.

3.2 ÉTAPES PRÉALABLES À LA STIMULATION PAS

3.2.1 Détermination fonctionnelle de la région du cortex moteur primaire

La petite bobine est placée sur le cortex moteur primaire pendant la stimulation PAS et est tenue par l'expérimentateur, que ce soit lors des mesures d'impulsions simples où lors des mesures d'impulsions pairées.

La position de la petite bobine sur le cortex M1 est déterminée de façon fonctionnelle au niveau de l'*homonculus* moteur de la main droite (figure 9). Le sujet met un casque de bain. On imagine une ligne invisible traversant le casque du nasion à l'inion, une deuxième ligne allant d'une oreille à l'autre et une bissectrice divisant le quadrant supérieur gauche des deux lignes précédemment tracées.

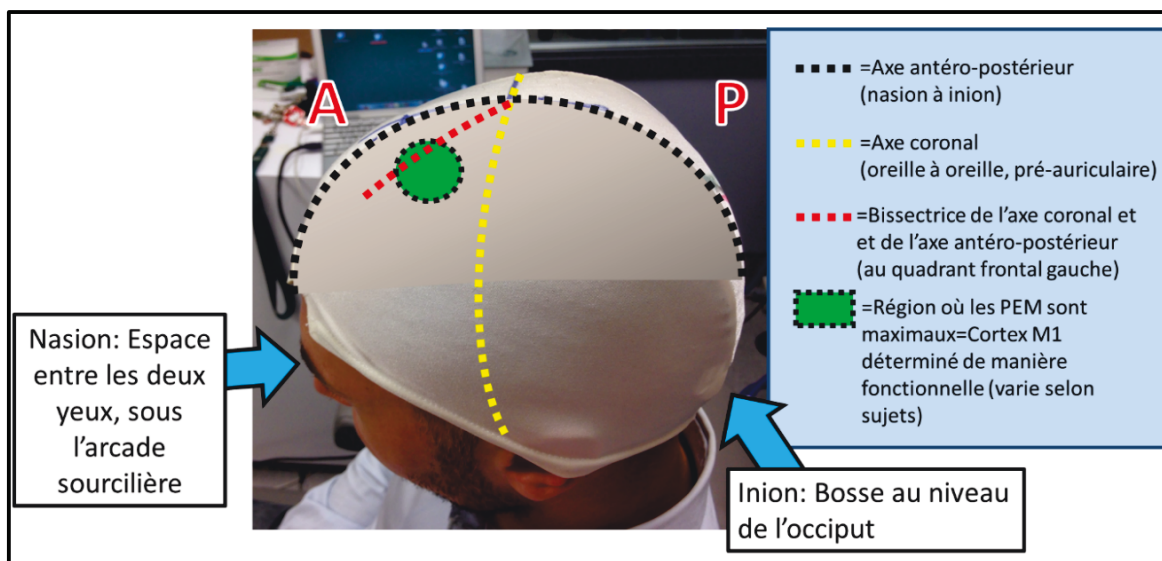


Figure 9 : Repères anatomiques pour déterminer le cortex M1.

A : Antérieur, P : Postérieur

On stimule le cortex aux alentours de la bissectrice jusqu'à ce qu'on trouve la région où les PEM sont maximaux. Ceci prend environ 10 à 15 impulsions faites à l'aide de la petite bobine. Les impulsions engendrent des potentiels évoqués moteurs qui sont visibles à l'écran de l'ordinateur. On peut aussi voir de petites contractions musculaires au niveau de la main droite du sujet lors des PEM. On nomme *hot spot* la région de la surface de la tête où la stimulation du cortex cérébral produit les PEM maximaux. On marque le positionnement de la bobine sur le casque de bain à l'aide d'un marqueur afin de toujours placer la bobine au bon endroit. Il est à noter que de petites marques sont faites sur la peau du participant et sur le casque de bain à l'aide d'un crayon gras pour indiquer les repères du casque afin qu'il soit toujours placé de la même façon sur la tête du sujet.

3.2.2 Détermination du seuil moteur

Le seuil moteur est déterminé pour chaque sujet, avec chaque bobine. Le seuil moteur au repos désigne l'intensité de l'appareil *Magstim* (en %) de chaque bobine nécessaire pour dépolariser la voie corticospinale et engendrer un du muscle ciblé (premier interosseux dorsal de la main). La convention du seuil moteur est la plus basse intensité pour laquelle on déclenche un à 50 μV , 5 essais sur 10 (Lefaucheur *et al.*, 2011).

3.2.3. Détermination de l'intensité de la machine *Magstim* pour la PAS

La grosse bobine est appliquée au LPI pour la PAS et représente le SC qui précède le ST au cortex M1 à chaque paire d'impulsion. L'intensité de la machine *Magstim* pour la grosse bobine est déterminée au préalable à 90% de l'intensité de la machine (en %) nécessaire au SMR, lorsqu'on applique la grosse bobine au cortex M1. L'intensité de la grosse bobine pendant la PAS est donc infraliminaire au SMR.

L'intensité de la machine *Magstim Mono Pulse* de la petite bobine en vue de la PAS est déterminée à l'aide de l'intensité nécessaire (en %) pour induire un PEM dont l'amplitude pic-à-pic est de 1 mV, 5 essais sur 10 (tableau 1). Cette intensité varie selon chaque sujet. La petite bobine est installée au cortex M1 sur la région de la main pendant la PAScc et donne le ST. La moyenne de l'intensité de la petite bobine du groupe de 10 sujets est de 115% du SMR, ce qui indique un ST supraliminaire au SMR.

Type de bobine	Région corticale stimulée	Intensité moyenne pour seuil moteur (%)	Type de stimulus de la PAS	Intensité moyenne pour PAS (%)	% du seuil moteur
Grosse bobine en figure de 8	Cortex pariétal postérieur gauche	46 ± 6	Stimulus conditionnant	42 ± 5	90
Petite bobine en figure de 8	Cortex moteur primaire gauche	41 ± 6	Stimulus test	48 ± 8	115

Tableau 1: Seuil moteur au repos et intensité SC et ST pour PAS
 SC=Stimulus conditionnant, ST=Stimulus test. La partie orange comprend la compilation des données des 10 sujets pour une moyenne et un écart-type. L'intensité de la grosse bobine pendant la PAS est déterminée au préalable à 90% du seuil moteur. L'intensité de la petite bobine est déterminée pour chaque sujet par l'intensité nécessaire à une amplitude de 1 mV 5 fois sur 10.

3.3 RECRUTEMENT DES SUJETS

11 sujets en santé, entre 20-30 ans, droitiers vérifiés à l'aide de l'*Edinburgh Handedness Scale* (Cohen, 2008; Oldfield, 1971), sont recrutés pour l'étude. Chaque participant a consenti à l'étude et a signé le formulaire de consentement. Le projet de

recherche a été approuvé chez l'humain, par le comité d'éthique du CHUS en date du 28 septembre 2015 (projet #2016-1178). Les sujets recrutés n'ont pas de contre-indications à la TMS et à l'IRM. Les sujets ont lu et ont rempli les questionnaires de contre-indications à la TMS et à l'IRM. L'expérimentateur a ensuite confirmé avec eux l'absence de contre-indications. Un sujet initialement recruté, qui ne figure pas dans les 11 sujets mentionnés précédemment, a été refusé pour l'expérience sur la base d'antécédent de syncope vasovagale dans la dernière année. A été exclu de l'étude un sujet parmi les 11 pour lequel la TMS PAS fut arrêtée après 5 minutes en raison de choc vagal. Au total, 10 sujets sains complètent l'expérience, avec un ratio homme : femme de 1:1.

En résumé, les critères d'exclusion à l'étude PAS-fMRI sont la présence de toute maladie neurologique (incluant l'épilepsie), la présence de toute maladie psychiatrique pour lequel le sujet prend des médicaments psychotropes, une histoire de syncopes vasovagales récurrentes ou un épisode de syncope vasovagale dans la dernière année, la présence de corps métalliques ou la présence d'implant cochléaire. Pour plus de détails, consulter le questionnaire de contre-indications TMS (annexe A) et le questionnaire de contre-indications IRM (annexe B).

3.4 MODÈLE EXPÉRIMENTAL

3.4.1 Protocole fMRI-PAScc-fMRI

Le modèle expérimental comprend une séquence de RS-fMRI, suivie d'une séance de TMS-PAScc, suivie d'une deuxième session de RS-fMRI (figure 10). Le temps est indiqué de manière approximative. Le test moteur *Grooved Pegboard* est fait au début et à la fin de la séance fMRI-PAS-fMRI, afin de noter si la TMS-PAS a une influence clinique sur la rapidité d'exécution lors d'une tâche motrice fine utilisant le LPI et le M1 gauche.

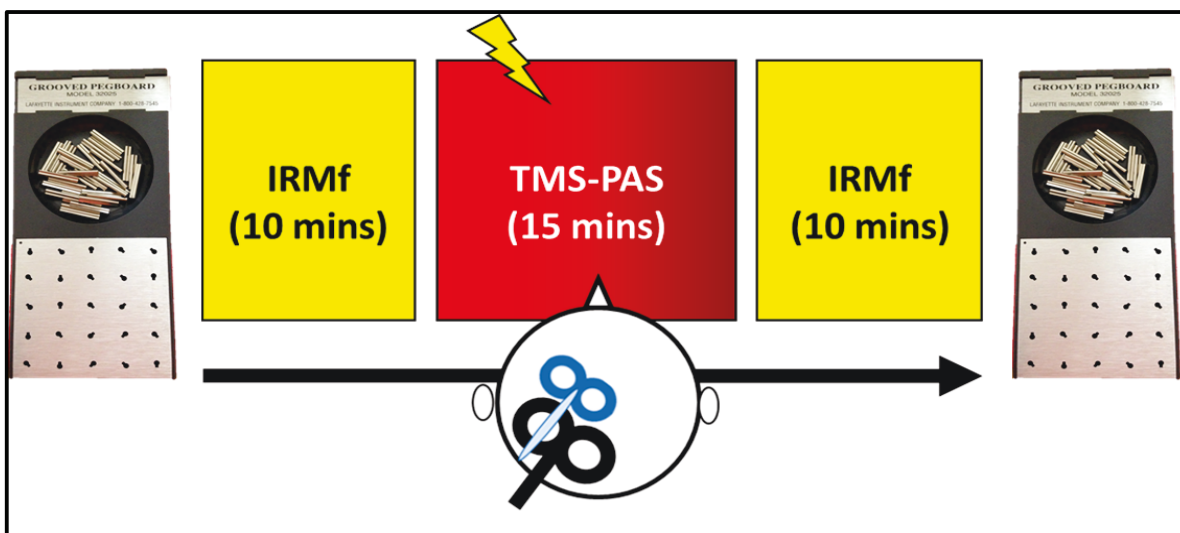


Figure 10: Déroulement de la séance fMRI-PASc

3.4.2 Protocole PASc

Le protocole de TMS-PASc stimule deux régions corticales de l'hémisphère gauche, soit le M1 et LPI. Deux bobines en forme de 8 sont utilisées pour la TMS-PASc, dont une avec un petit diamètre de 50 mm et une plus grosse bobine avec un diamètre de 70 mm. Le protocole comprend 180 paires d'impulsions envoyées à une fréquence de 0.2 Hz (Chao *et al.*, 2015). Chaque paire d'impulsion comprend un premier stimulus SC, au niveau du LPI et un deuxième stimulus ST, en M1 (figure 11). Le SC et le ST sont envoyés à un ISI constant de 8 ms, formant ainsi la paire d'impulsion.

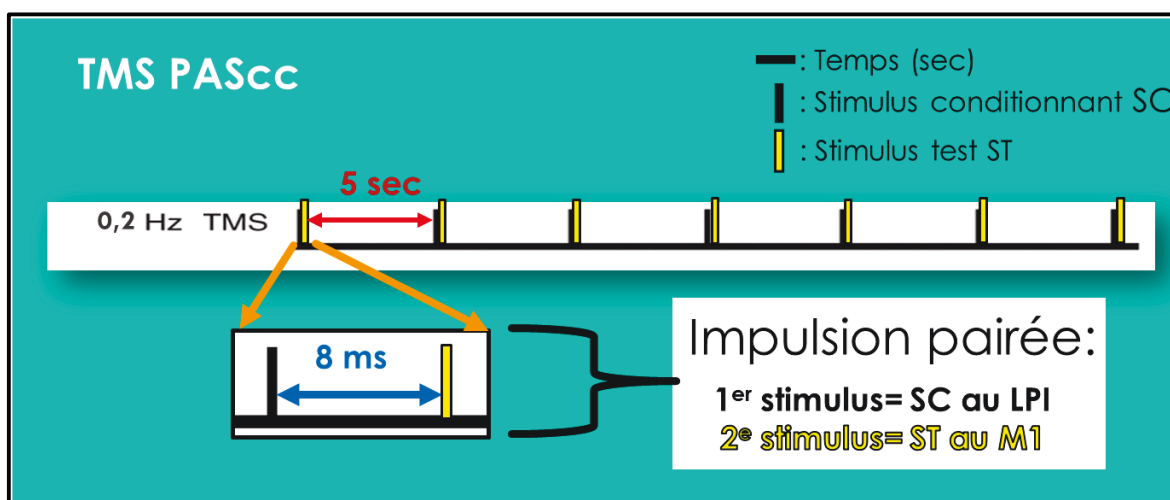


Figure 11: Protocole TMS-PASc LPI-M1 gauche

3.5 COLLECTE DE DONNÉES ET ANALYSES TMS

3.5.1 Mesures de PEM

Les PEMs_{pré} sont les 15 premières impulsions de TMS en M1 pour évaluer les PEM à l'état de base, soit l'excitabilité en M1 initiale (figure 12). Par la suite, le sujet fait une session de fMRI pour obtenir une connectivité fonctionnelle pré-PAS entre M1 et LPI. Ensuite, on fait la TMS-PAScc LPI-M1, soit 180 impulsions pairées LPI-M1 d'une durée de 15 min. On mesure les PEM PAS au début et à la fin de la PAS (PAS_{début} et PAS_{fin}) afin d'observer si la connectivité fonctionnelle par mesure PAS change du début à la fin de la PAS. Le sujet refait une session de fMRI pour avoir une connectivité fonctionnelle LPI-M1 5 à 7 min post-PAS. À la fin de l'expérimentation, on a refait des mesures d'impulsions simples (impulsions simples PEMs_{post}) puis des mesures PAS (impulsions pairées PAS_{post25min}) pour comparer avec les mesures simples et PAS du début de l'expérimentation. Ceci permet, par les impulsions simples, de voir si l'excitabilité M1 a changé pré à post PAS. Pour les impulsions PAS, on peut observer si la connectivité fonctionnelle LPI-M1 évaluée par TMS a aussi été modifiée pré et post-PAScc LPI-M1. Chaque prise de mesures simples ou PAS comprend 15 PEM. Alors que la prise des mesures pairées respecte un intervalle régulier à 0.2 Hz déterminé par le logiciel Spike2, les mesures d'impulsions simples sont prises par l'expérimentateur, à toutes les 5 à 10 secondes.

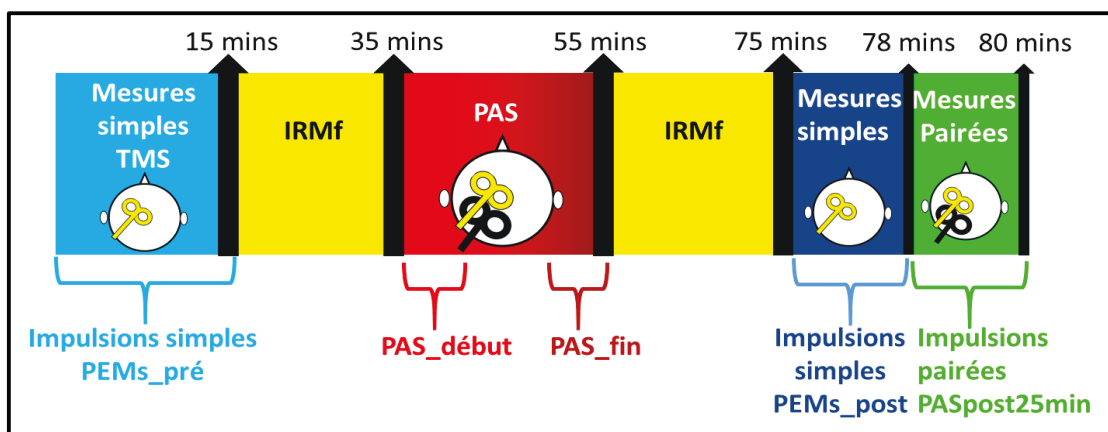


Figure 12: Déroulement d'une rencontre avec prises de mesures PEM

Lors des impulsions simples et PAS, la mesure de PEM est l'amplitude pic-à-pic de chacun des PEM (figure 13), car c'est cette mesure qui reflète le mieux la modulation de l'excitabilité corticale et qui est utilisée dans la littérature.

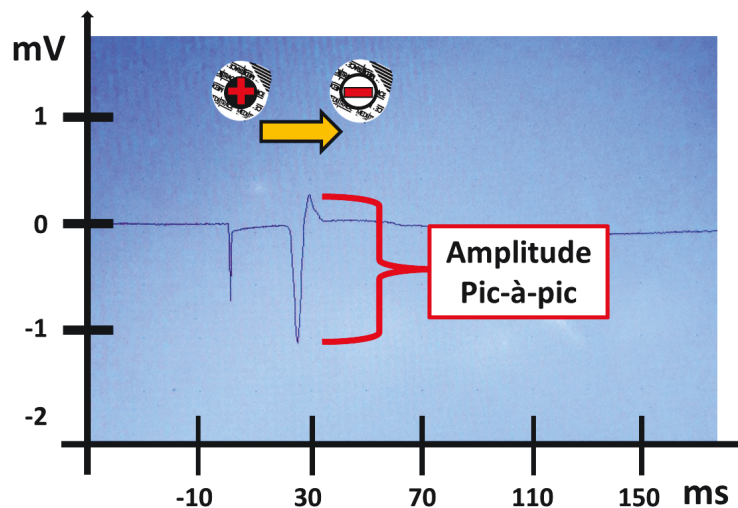


Figure 13: Amplitude pic-à-pic de PEM

3.5.2 Comparaison entre les conditions de PEM

Les différentes mesures homologues sont comparées entre elles pour obtenir de l'information sur un changement d'excitabilité corticale. Par comparaison de mesures homologues, on entend que les mesures d'impulsions simples sont comparées entre elles et que les mesures d'impulsions pairées sont comparées entre elles. Les mesures M1 prises au début et à la fin de la PAS, soit $s_{\text{pré}}$ et s_{post} sont comparées afin d'observer l'augmentation hypothétique de l'excitabilité de M1 avant à après la PAS. Les mesures pairées homologues comprenant PAS_début et PAS_fin sont comparées entre elles dans un premier temps pour établir si les mesures de connectivité fonctionnelle au niveau de M1 changent du début à la fin de la PAS. Dans un deuxième temps, on a comparé la mesure PAS_fin à la mesure PASpost25min afin de déterminer si les mesures de connectivité fonctionnelle changent au temps 0 min et au temps 25 minutes après la PAS.

Une fois la comparaison des mesures homologues réalisée, on peut comparer les mesures simples et les mesures pairées associatives de connectivité fonctionnelle LPI-M1

avant la PAS pour cerner la différence entre les mesures de connectivité fonctionnelle et les mesures d'excitabilité M1 avant que la PAS ne soit complétée. On a comparé les mesures simples M1 et les mesures pairées associatives post PAS afin de détecter la différence entre les mesures de connectivité fonctionnelle et les mesures d'excitabilité M1 20 minutes après la PAS. On a aussi comparé le ratio des mesures pairées sur les mesures simples avant et après la PAS pour voir si le ratio augmente lorsque la PAS est complétée (25 minutes post PAS).

3.5.3 Analyse statistique

L'analyse statistique des peut se faire de plusieurs façons. Nous avons privilégié la transformation logarithmique de l'amplitude des afin d'obtenir une distribution normale pour une petite taille d'échantillon ($n=10$). Un test-t apparié, soit un test paramétrique, est fait sur chaque condition décrite ultérieurement. On fixe alpha à 0.05 pour chaque test. L'hypothèse bilatérale est retenue pour chaque condition, compte tenu de la variabilité de la réponse motrice des personnes à la TMS en général. Les analyses statistiques sont faites à l'aide du logiciel Excel.

3.6 MÉTHODE D'ACQUISITION, DE TRAITEMENT ET D'ANALYSE DES DONNÉES RS-fMRI

3.6.1 Acquisition des images

Les images anatomiques en séquence T1 sont acquises avec un champ de vision (*field of view*) 240x240x150 mm, avec des voxels isotropiques de 1 mm, un écho de gradient ultra rapide (TR/TE de 7.9/3.5 ms) et un intervalle de 3000 ms entre chaque coupe.

Les images fonctionnelles comprennent 38 coupes dans la direction antéro-postérieure avec un temps de répétition sur un temps d'écho de 1240/30 ms et un angle de bascule de 60 degrés. Les voxels sont isotropiques à 3mm, le champ de vision est 240x240x114 mm avec une acquisition de 410 volumes. Les images sont acquises avec un facteur multi-bandes de 2 et un facteur *SENSE* (sensibilité d'encodage pour IRM rapide) de deux. La durée de l'acquisition fonctionnelle est de 8.5 minutes. À la fin de la session fonctionnelle, on acquiert une image encodée en phase inverse.

3.6.2 Étapes de prétraitement de l'imagerie fonctionnelle

Les étapes de prétraitement sont faites à l'aide d'AFNI ou de FSL. Les images sont d'abord corrigées pour le mouvement (fonction *mcflirt*). Les distorsions du gradient d'imagerie écho planaire sont corrigées à l'aide de l'image acquise en encodage inverse (fonction *topup*). Les données sont soumises à une étape appelée *despiking*, qui permet d'améliorer l'analyse de connectivité par régions d'intérêt sur des images fonctionnelles en temps de repos (Gotts *et al.*, 2013) en permettant de rendre les séries-temps (*time-series*) plus continues en retirant les pics d'intensité (fonction *3dDespike* dans AFNI). Une analyse des composantes indépendantes (ICA) utilisant *MELODIC* (*Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components*) est faite sur les images fonctionnelles concaténées pré- et post-TMS-PAS afin de rejeter les composantes associées au bruit physiologique qui sont déterminées manuellement en se basant sur le volume du groupe de voxels impliqués et le spectre de fréquences des série-temps. Les composantes qui dépassent la zone de matière grise et les composantes de très haute fréquence sont retirées (fonction FSL : *fsl_regfilt*). Les images sont soumises à un filtre passe-haut au-dessus de 0.01 Hz et les basses fréquences sont retirées (Poldrack *et al.*, 2011).

3.6.3 Étapes d'enregistrement en espace MNI

Le premier volume des images fonctionnelles pré et post PAS non filtrées par passe-bande sont enregistrées à la T1, image cérébrale anatomique, de chaque sujet. L'image en séquence T1 de chaque sujet est enregistrée à un espace standard MNI152 en utilisant une transformation affine et non linéaire combinée (ANTs) (Avants *et al.*, 2009). Cette transformation est concaténée avec la transformation des images fonctionnelles en espace T1, puis la transformation finale est appliquée sur les volumes fonctionnels pré et post PAS pour que les images fonctionnelles soient en espace standard MNI152.

3.6.4 Analyse de corrélation *seed-based* ou par ROI du signal BOLD

Afin de sélectionner les régions d'intérêt (ROI) pour une analyse *seed-based* ou analyse par région d'intérêt, on prend un masque de matière grise MNI152 et on le divise en 200 régions d'intérêts distinctes à l'aide de moyennes-k dans l'espace (*spatial k-means*,

k=200), c'est-à-dire des moyennes permettant de regrouper les voxels voisins ayant une activité similaire. Pour chaque région d'intérêt, les séries-temps sont moyennées sur tous les voxels de la région d'intérêt et corrélées avec les séries-temps de tous les autres voxels du cerveau, faisant une carte de corrélation pour chacune des 200 régions d'intérêt.

On a sélectionné la région de la main du cortex M1 gauche à partir de l'atlas de 200 régions de la matière grise. La région de la main au niveau du cortex M1 est identifiable à l'aide du signe oméga sur le gyrus précentral en vue transverse si on se positionne au-dessus du cerveau (Yousry *et al.*, 1997). Cette région appartient au numéro 95 de l'atlas MNI152 et comprend 138 voxels.

La sélection de la région LPI de l'atlas MNI152 de matière grise en 200 régions se fait en plusieurs étapes. La région LPI de la PAS au niveau du crâne est enregistrée sur *Brainsight* (neuronavigation) en coordonnées x y z dans l'espace T1. On prend les coordonnées de chaque cible LPI pour chaque sujet. Comme les coordonnées enregistrées sur la neuronavigation sont les coordonnées de l'endroit de la bobine au crâne, il faut maintenant imaginer un vecteur allant jusqu'à la matière corticale qui pointerait vers l'endroit stimulé au LPI. Pour chaque sujet, on prend l'image T1 *skullstripped* et on trace une sphère de 10 mm à l'aide de 3Dcalc en utilisant les coordonnées LPI au crâne comme centre de la sphère (Poldrack *et al.*, 2011). On détermine le rayon de la sphère nécessaire pour croiser la matière corticale. La plus petite distance en mm est notée et représente la distance crâne-cortex. On note aussi les coordonnées qui représentent la région corticale la plus proche du centre de la sphère. Ces nouvelles coordonnées représentent la région corticale stimulée.

Les coordonnées corticales LPI de chaque sujet sont ensuite transformées en espace MNI, à l'aide de la transformation nécessaire pour recalibrer l'espace T1 natif en MNI en utilisant les transformations affines et non linéaires (ANTs). On obtient ainsi les coordonnées MNI de la région LPI stimulée pour chaque sujet (figure 14).

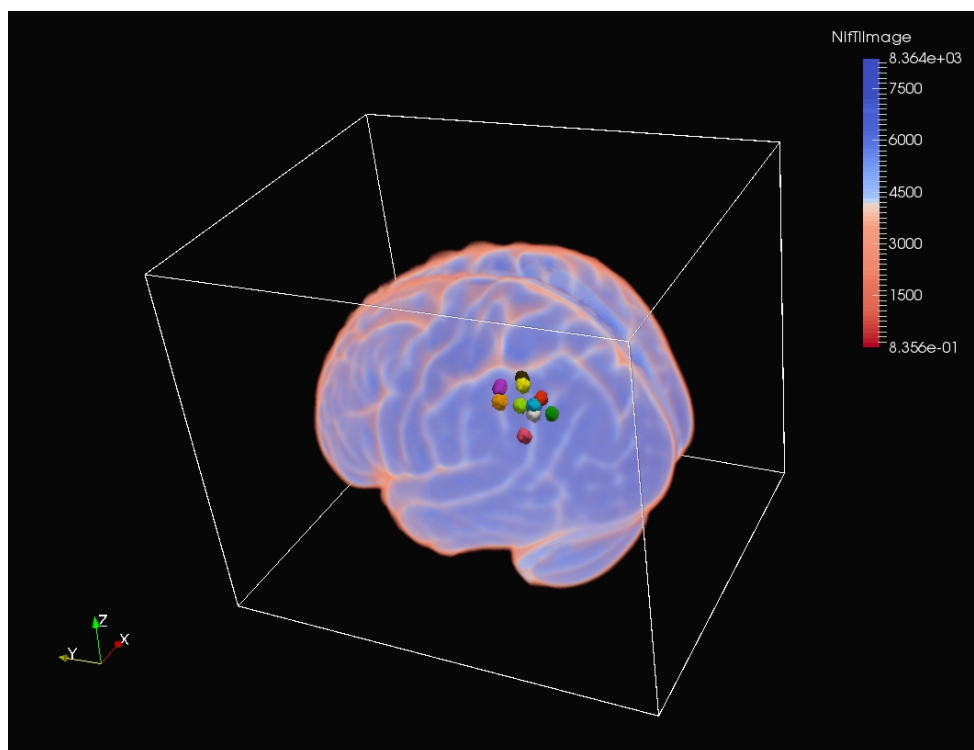


Figure 14: Centre de la région LPI stimulée pour chaque sujet
Vue postéro-supérieure oblique gauche. Image faite à l'aide de *Paraview*.

On peut ensuite identifier la région d'intérêt ROI où les coordonnées se retrouvent parmi les 200 divisions. C'est la région 59 de l'atlas MNI 152 qui regroupe la région LPI stimulée pour chaque sujet. La région 59 comprend 115 voxels.

Une fois les régions LPI-M1 déterminées, on peut faire l'analyse de la corrélation du signal BOLD en mettant un *seed* à la région de la main du cortex M1 (région 95) et en observant la corrélation avec la région LPI (région 59) avant et après la PAS. Cette étape peut se faire avec *MATLAB*. On analyse la corrélation du signal BOLD du LPI-M1 gauche avant et après la PAS. L'analyse statistique choisie est le test-t apparié.

On refait cette dernière étape en mettant un *seed* à la région de la main du cortex M1 gauche (région 95) et en observant la corrélation avec la région M1 droite (région 28) avant et après la PAS (figure 15). On analyse la corrélation du signal BOLD M1gauche-M1droit avant et après la PAS. L'analyse statistique choisie est le test-t apparié.

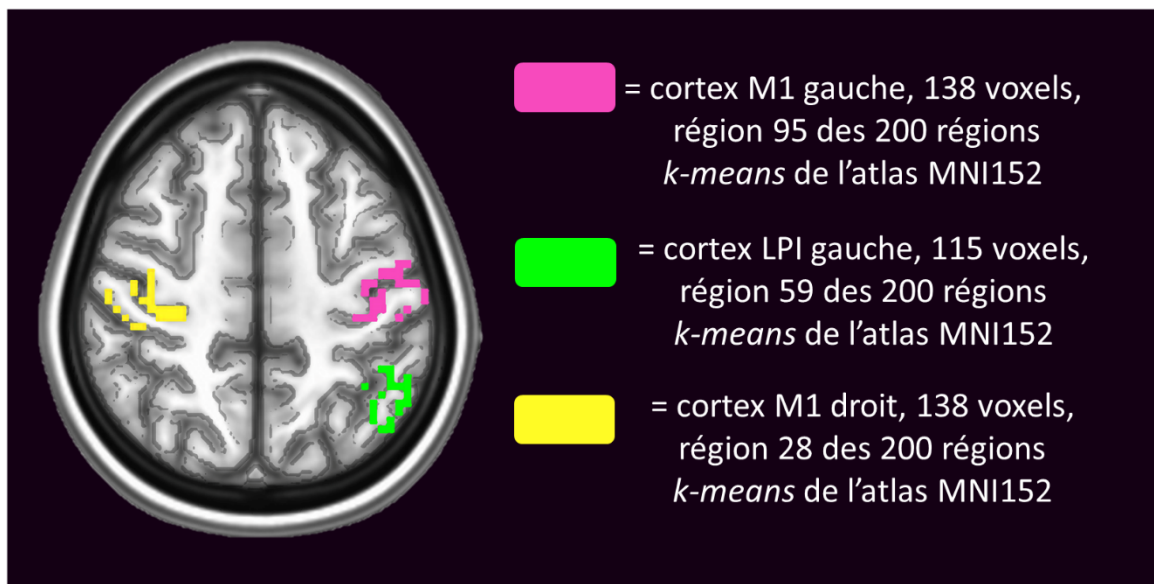


Figure 15: Régions analysées pour la corrélation du signal BOLD

Coupe transverse, A=antérieur, P=postérieur, D=Droite, G=Gauche

3.7 LE TEST MOTEUR GROOVED PEGBOARD

3.7.1 Le *Grooved Pegboard* : un test de dextérité et de coordination visuo-motrice

Le *Grooved Pegboard* est un test moteur fin impliquant la coordination visuo-motrice, utilisé afin d'évaluer la performance suite à un accident vasculaire cérébral (Heyer *et al.*, 2015), entre autres. Ce test comprend 25 trous de la même forme, mais orientés différemment. 25 piquets «*peg*» sont présents sur la planche du test. La tâche motrice consiste à prendre un piquet à la fois sur la planche du test, en utilisant la prise du pouce et l'index de la main droite et l'insérer dans un trou. Les trous sont dans une distribution 5x5 et doivent être remplis de gauche à droite, en partant du haut vers le bas. Le participant ne peut prendre dans sa main qu'un piquet à la fois. Les sujets doivent être naïfs au test (c'est-à-dire ne jamais avoir fait le test au préalable).

Si le test *Grooved Pegboard* démontre une modification de la performance des sujets du 1^{er} au 2^e essai, on a fait un groupe contrôle de 10 sujets partageant les mêmes caractéristiques que le groupe PAS qui fera un 1^{er} et 2^e essai de *Grooved Pegboard* à un intervalle de 1h sans la PAS. On a ainsi tenté de démontrer si le changement de la performance du 1^{er} au 2^e essai est réellement un effet de la PAS au niveau de la coordination visuo-motrice.

3.7.2 Utilisation du test pour l'étude PAS

Le test *Grooved Pegboard* a été complété par le participant au début et à la fin de session fMRI-PAS-fMRI. On s'intéresse principalement à la main droite, qui correspond à la région correspondant à la région de la main du cortex M1 gauche stimulée par la PAS. On cherche à voir si la PAS LPI-M1 peut augmenter ou diminuer la performance de la main droite à un test moteur fin.

Les sujets ne reçoivent aucune information pendant l'expérience par rapport au but et à l'hypothèse testée à partir par ce test. On enregistre le nombre de piquets insérés dans les trous après 30 secondes pour chaque sujet. On répète ce test environ 1h plus tard, après la PAS ou après 1h de repos pour le groupe contrôle.

3.7.3 Analyses statistiques

Chaque sujet du groupe PAS et du groupe contrôle a été analysé avec lui-même pour détecter s'il y a eu une amélioration du 1^{er} essai au 2^e essai du *Grooved Pegboard*. Ensuite, le groupe contrôle et le groupe PAS seront comparés entre eux pour le premier et le deuxième essai. Compte tenu de la taille de l'échantillon (n=10) par groupe, un test non paramétrique sera utilisé pour faire la comparaison avant à après pour les 10 sujets, soit le test de rang signé de Wilcoxon pour échantillons associés. Le test U de Mann-Whitney d'échantillons indépendants est utilisé pour les comparaison entre le groupe PAS et le groupe contrôle pour la moyenne des piquets au 1^{er} et 2^e essai et pour les données démographiques. Alpha est établi à 0.05. Les analyses ont été faites à l'aide du logiciel SPSS.

4. Résultats

4.1 RÉSULTATS DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE AU RS-fMRI

La moyenne des coefficients de corrélation du signal BOLD de la région LPI-M1 gauche des 10 sujets est de 0.10 ± 0.07 avant la PAS et 0.09 ± 0.07 après la PAS (tableau 2). La différence entre la corrélation du signal BOLD LPI-M1 gauche avant et après la PAS est statistiquement non significative ($p=0.640$, test t apparié). La corrélation du signal BOLD M1-LPI gauche de tous les sujets est faible avant et après la PAS (figure 16).

	Résultats d'IRMf M1 gauche-LPI gauche
Nombre de voxels au M1 gauche	138
Nombre de voxels au LPI gauche	115
Corrélation du signal BOLD avant PAS M1-LPI gauche	0.10 ± 0.07
Corrélation du signal BOLD après PAS M1-LPI gauche	0.09 ± 0.07
Différence corrélation Avant-Après PAS	-0.01
Test t apparié corrélation avant-après PAS (test bilatéral)	$p=0.640$

Tableau 2 : Corrélation du signal BOLD LPI-M1 avant et après la PAS

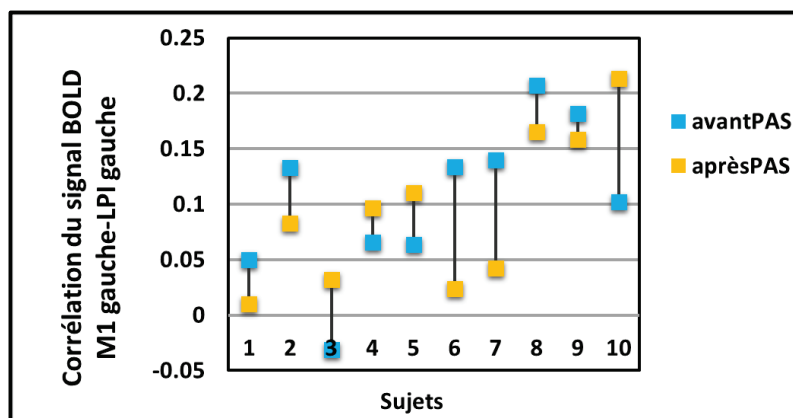


Figure 16: Corrélation du signal BOLD LPI-M1g avant et après PAS pour chaque sujet

4.2 RÉSULTATS DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE TMS-PAS PRÉ- ET POST-PAS

Les mesures PAS avec ISI de 8 ms sont comparées aux mesures simples de TMS pré-PAScc. La moyenne des 10 sujets de l'amplitude des mesures simples avant la PAS est de 1.03 ± 0.48 mV (s_pré) et la moyenne de l'amplitude des mesures pairées associatives au début de la PAS est de 0.71 ± 0.46 mV (PAS_début) (figure 17).

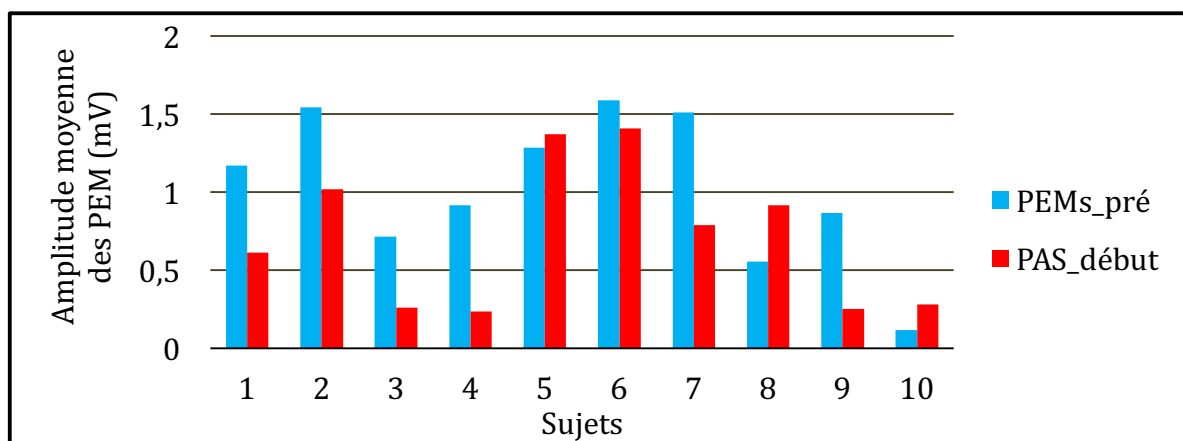


Figure 14: Comparaison des mesures simples aux mesures PAS avec ISI 8 ms

Il y a une réduction significative de la mesure fonctionnelle obtenue avec un ISI de 8 ms lors de la PAScc LPI-M1 gauche comparée à la stimulation seule au M1 après une transformation logarithmique des données (1.03 vs 0.71 ; $p=0.05$ au test t apparié, hypothèse bilatérale).

L'amplitude moyenne des mesures simples post-PAS des 10 sujets est de 1.11 ± 0.70 et l'amplitude moyenne des mesures pairées post-PAS des 10 sujets est de 0.72 ± 0.89 (figure 18). Il y a une réduction statistiquement significative de la moyenne des PEM entre les mesures simples M1 et fonctionnelles LPI-M1 gauche selon le test-t apparié sur les données transformées par logarithme (1.11 versus 0.72 ; $p=0.008$).

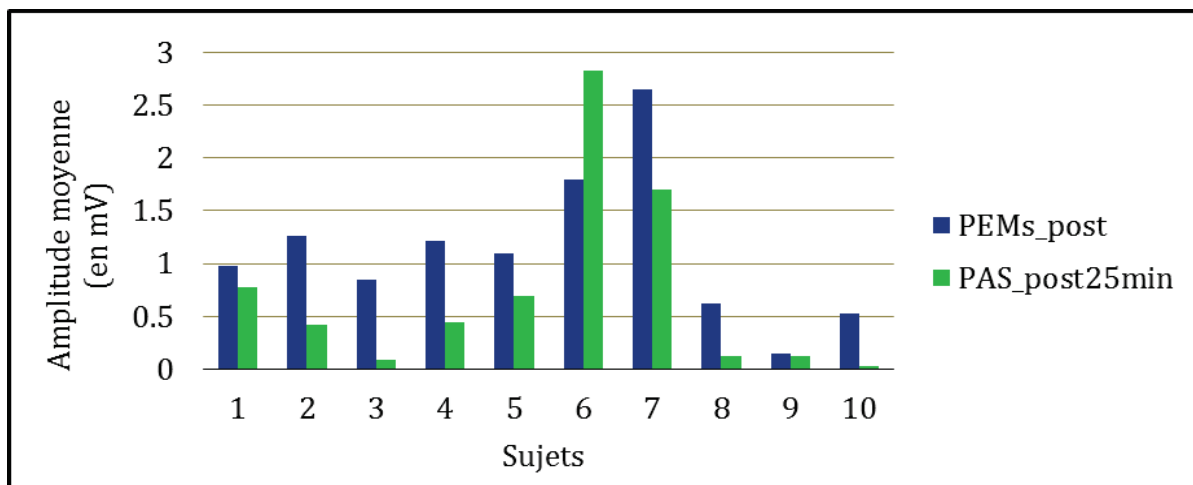


Figure 18 : Amplitude moyenne des simples post-PAS et des PEM PAS post-PAS

Les PEM des impulsions simples ne changent pas de façon significative du début à 22 minutes après la PAS. La moyenne des amplitudes des PEM des impulsions simples de TMS au cortex M1 est de 1.03 ± 0.48 mV avant la session PAS et la moyenne des amplitudes des PEM des impulsions simples après la session PAS est de 1.11 ± 0.70 mV. Il n'y a pas de changement significatif pré- et post-PAS après une transformation logarithmique pour normaliser les données ($p=0.889$, test-t apparié).

La moyenne du ratio PAS_début sur PEMs_pré, soit un ratio de mesures paires associatives de PEM pré PAS sur des mesures simples de PEM pré PAS, est de 0.9. La moyenne du ratio représente la moyenne de la transformation logarithmique du ratio PAS_début sur PEMs_pré pour chaque sujet. La moyenne du ratio des mesures PEM paires associatives à 25 minutes post-PAS sur les mesures PEM simples 22 minutes post-PAS est de 0.6. La moyenne du ratio représente aussi la moyenne de la transformation logarithmique du ratio PASpost25min sur PEMs_post pour chaque sujet. Il n'y a pas de différence significative entre le ratio des mesures paires sur mesures simples de PEM avant PAS et le ratio de mesures paires sur mesures simples de PEM après PAS (0.9 versus 0.6; $p=0.257$), test-t apparié sur la transformation logarithmique du ratio de chaque sujet avant et après PAS).

4.3 COMPARAISON DES MESURES FONCTIONNELLES DÉBUT ET FIN PAS

La moyenne des 10 sujets concernant les amplitudes de PEM des impulsions pairées associatives au début de la PAS (15 premiers PEM) est de 0.71 ± 0.46 mV (PAS_début) (figure 19). La moyenne des amplitudes des PEM des impulsions pairées associative à la fin de la PAS (15 derniers PEM) est de 0.71 ± 0.69 mV (PAS_fin). Les mesures PAS_début et PAS_fin ne sont pas différentes de façon statistiquement significative avec un test apparié sur une transformation logarithmique des données ($p=0.780$).

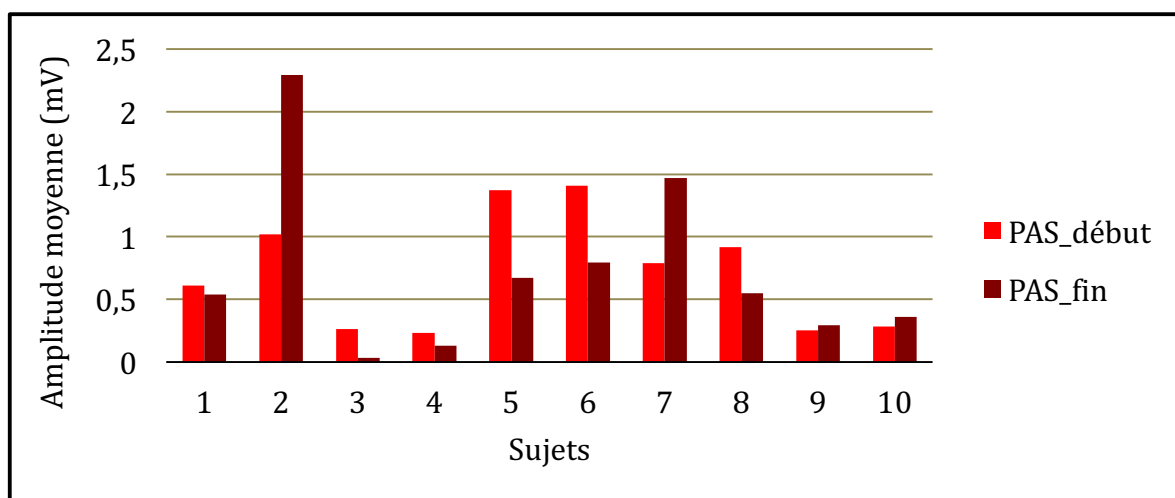


Figure 19 : Comparaison des mesures fonctionnelles début et fin PAS

4.4 COMPARAISON DES MESURES FONCTIONNELLES FIN PAS ET 25 MIN POST-PAS

L'amplitude moyenne des 15 derniers PEM de la PAS (PAS_fin) est 0.71 ± 0.69 mV et l'amplitude moyenne des PEM pris 25 minutes après la PAS (PASpost25min) est 0.72 ± 0.89 mV. Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur les mesures fonctionnelles à la fin de la PAS et 25 minutes après selon le test t apparié fait sur les données transformées par logarithme (0.71 vs 0.72 , $p=0.565$).

De plus, la moyenne de l'amplitude PEM pour les mesures pairées associatives du début de la PAS est de 0.71 ± 0.46 mV (PAS_début) et n'est pas différente de la moyenne de l'amplitude PEM pour les mesures pairées associatives 25 minutes après la PAS, $PAS_{post25min} = 0.72 \pm 0.89$ mV, de façon statistiquement significative ($p=0.338$). On a utilisé

le test-t apparié sur les données transformées par logarithme afin d'obtenir une distribution normale.

4.5 RÉSULTATS DE CORRÉLATION DU SIGNAL BOLD M1-M1 GAUCHE-DROIT

La moyenne des 10 sujets concernant la corrélation du signal BOLD de la région M1gauche-M1droit est de 0.23 ± 0.08 avant la PAS et la moyenne des 10 sujets concernant la corrélation du signal BOLD de la région M1gauche-M1droit est de 0.27 ± 0.07 après la PAS (tableau 3). La différence entre la corrélation du signal BOLD M1gauche-M1droit avant et après la PAS est statistiquement significative ($p=0.044$, test-t apparié).

	Résultats d'IRMf M1 gauche-M1 droit
Nombre de voxels au M1 gauche	138
Nombre de voxels au M1 droit	138
Corrélation du signal BOLD avant PAS M1d-M1g	0.23 ± 0.08
Corrélation du signal BOLD après PAS M1d-M1g	0.27 ± 0.07
Différence corrélation Avant-Après PAS	0.04
Test t apparié corrélation avant-après PAS (test bilatéral)	$p=0.044$

Tableau 3: Corrélation du signal BOLD M1gauche-M1droit avant et après la PAS

4.6 Grooved Pegboard et groupe contrôle

Le nombre moyen de piquets pour les 10 sujets du groupe expérimental PAS au 1^{er} essai du *Grooved Pegboard* à l'aide de la main droite à 30 secondes est de 12 ± 2 et au 2^e essai, le nombre moyen de piquets est de 13 ± 1 . Il y a une différence de 1 piquet avant et après la PAS, chez le groupe expérimental, de façon significative ($p=0.028$). Un groupe contrôle de 10 sujets sains fait un 1^{er} essai au *Grooved Pegboard* à l'aide de la main droite à 30 secondes où le nombre moyen de piquets est de 12 ± 2 et un 2^e essai après 1h où le nombre moyen de piquets est de 14 ± 2 . Il y a une différence significative de 2 piquets avant

et après 1h chez le groupe contrôle, soit du 1^{er} au 2^e essai ($p=0.006$). Il n'y a pas de différence significative entre le nombre moyen de piquets au 1^{er} essai chez le groupe expérimental PAS et le groupe contrôle ($p=0.739$). Il n'y a pas de différence significative entre le nombre moyen de piquets au 2^e essai chez le groupe expérimental PAS et le groupe contrôle ($p=0.739$). Il y a donc une amélioration de la performance de la main droite du 1^{er} essai au 2^e essai pour le groupe expérimental PAS et le groupe contrôle au *Grooved Pegboard*.

Le groupe TMS-PAS et le groupe contrôle sont comparés pour certaines caractéristiques, soit le ratio femme : homme, l'âge moyen, l'index de latéralité et l'index de latéralité augmenté. Le groupe PAS et le groupe contrôle ont un ratio femme:homme de 1:1 et un nombre de 10 sujets pour chaque groupe. L'âge moyen du groupe TMS-PAS est de 25 ± 3 ans et l'âge moyen du groupe contrôle est de 24 ± 2 ans. Il n'y a pas de différence significative entre la moyenne d'âge pour les 2 groupes ($p=0.739$). L'index de latéralité du test d'Edinburgh est de 85 ± 14 pour le groupe PAS et de 75 ± 13 pour le groupe contrôle et il n'y a pas de différence significative entre les groupes ($p=0.143$). L'index de latéralité augmenté (Cohen, 2008) est de 84 ± 17 pour le groupe TMS PAS et de 74 ± 16 pour le groupe contrôle. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant l'index de latéralité augmenté ($p=0.075$).

4.7 RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

4.7.1 SMR selon le diamètre de la bobine

L'intensité moyenne du seuil moteur au repos (SMR) des 10 sujets avec la grosse bobine de 70 mm est de $46\pm 6\%$ et l'intensité moyenne du SMR des 10 sujets avec la petite bobine de 50 mm est de $41\pm 6\%$. La différence de l'intensité moyenne du seuil moteur de la grosse et de la petite bobine est de 5% et est statistiquement significative selon le test des rangs signés de Wilcoxon (46% vs 41%, $p=0.005$).

4.7.2 Distance crâne-cortex cérébral et SMR

Les analyses d'imagerie en T1 ont permis de déterminer la distance du crâne au cortex du LPI aux 3 millimètres près. On a observé la corrélation entre le SMR de la grosse bobine et la distance crâne-cortex. La distance moyenne du crâne au cortex est de 15 ± 3 mm (1.5 cm). La moyenne du SMR de la grosse bobine est de 46 ± 6 %. La corrélation du seuil moteur au repos et de la distance crâne-cortex est de -0.4, soit une corrélation négative qui n'est pas statistiquement significative selon le test statistique non paramétrique Rho de Spearman ($p=0.268$).

4.7.3 SMR selon le sexe

La moyenne de l'intensité du SMR des hommes est de $48\pm 7\%$ et la moyenne de l'intensité du SMR chez les femmes est de $45\pm 5\%$. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.310$, test U de Mann-Whitney pour échantillons indépendants).

4.8 EFFETS SECONDAIRES EXPÉRIENCE PAS-FMRI

Un questionnaire rempli à la fin de l'expérience TMS PAS-fMRI a permis d'identifier certains symptômes pendant l'expérience (tableau 4). Le symptôme le plus sévère fut après 5 minutes de PAS, une personne a eu un choc vagal et fut donc retirée de l'étude. 2 personnes ont rapporté des symptômes d'intensité modérée, soit une douleur au cou et un étourdissement. 16 symptômes sur les 19 symptômes rapportés sont d'intensité légère, soit 88%. 3 personnes sur 10 n'ont rapporté aucun symptôme. 73% des sujets ont eu au moins 1 symptôme d'intensité légère.

Symptômes	Nombre de sujets affectés par symptôme
Mal de tête	1
Douleurs au cou	4
Étourdissements	5
Nausées	1
Sensations dans le bout des doigts	0
Vision floue	3
Difficulté de concentration	1
Changement d'humeur	0
Fatigue	2
Nombre total de sujets affectés	8

Tableau 4: Nombre de sujets affectés par symptôme pendant la PAS-IRMf

42% des symptômes rapportés suite au questionnaire d'effets secondaires sont attribués par les sujets à l'effet de la TMS, 37% des symptômes rapportés sont attribués à l'IRM. 21% des symptômes n'ont pas de cause identifiée par les sujets (figure 20).

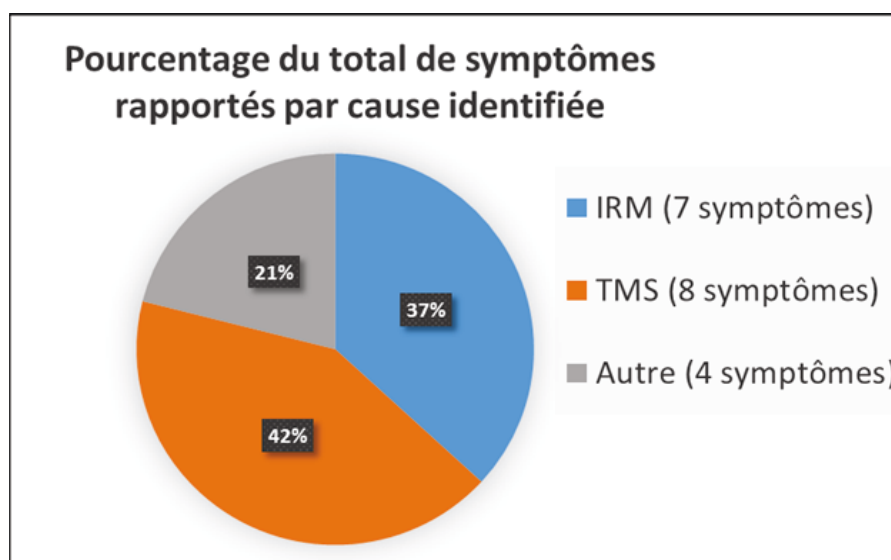


Figure 20: Causes identifiées des différents symptômes pendant la PAS-IRMf

5. Discussion

5.1 CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE PAS LPI-M1GAUCHE

Il faut d'abord considérer l'effet de la TMS sur le cerveau pour comprendre les résultats d'fMRI.

- Premièrement, les résultats de cette étude illustrent que la PAScc LPI-M1 gauche a un effet inhibiteur sur l'amplitude des PEM (référence à l'objectif 2a). L'ISI de 8 ms entre le SC au LPI gauche et le ST au M1 gauche, qui devait être facilitateur et augmenter l'amplitude des PEM, est inhibiteur. Les mesures de connectivité fonctionnelle sont diminuées par rapport aux mesures d'impulsions simples en M1 et ce, dès la première impulsion pairée LPI-M1, soit un effet immédiat lors de la prise de mesure fonctionnelle.
- Deuxièmement, il n'y a pas de changement significatif entre les mesures fonctionnelles du début à la fin de la PAS (objectif 2b). Il n'y a donc pas d'effet cumulatif du début à la fin de la PAS qui modifie la neurophysiologie et la connectivité fonctionnelle LPI-M1 qui soit détectable via les PEM immédiatement à la fin des 15 minutes de PAS.
- Troisièmement, il n'y a pas de changement entre les mesures fonctionnelles LPI-M1 de base et les mesures fonctionnelles faites 25 minutes après la PAS (objectif 2c). Il n'y a pas d'évolution notable au niveau de la connectivité fonctionnelle LPI-M1 25 minutes après la fin de la PAS qui soit visible via un changement de l'amplitude des PEM.

De plus, il n'y a pas de changement significatif au niveau des PEM par impulsions simples de TMS à M1 (ST sans SC) avant à après la PAS. L'excitabilité corticale M1 est inchangée 22 minutes post PAS par rapport à son excitabilité pré PAS lorsqu'on utilise les PEM comme mesure d'excitabilité corticale M1.

L'inhibition des mesures fonctionnelles comparées aux mesures d'impulsions simples M1 ne change pas de façon significative du début de la PAS à 22-25 minutes après la PAS selon le ratio PEM_PAS/ PEM_simple avant la PAS et 25 mins post PAS.

5.2 Inhibition des PEM lors des mesures fonctionnelles M1-LPI gauche

Il y a une diminution significative de 30% des PEM des mesures fonctionnelles M1-LPI gauche comparée aux mesures d'impulsions simples en M1. L'ISI de 8 ms entre les 2 régions a donc causé une inhibition plutôt qu'une facilitation entre les régions stimulées. Une des plus grandes forces de cette étude est la trouvaille d'une inhibition fonctionnelle LPI-M1 lors des mesures PAS fonctionnelles. Ceci permet de mettre en doute les trouvailles d'études précédentes concernant l'ISI de 8 ms. Les résultats de cette étude est contraire à l'étude de Chao *et al.*, 2015 qui obtient un effet facilitateur avec ISI de 8 ms. Les résultats sont aussi en opposition à Karabanov *et al.*, 2013 qui a un effet facilitateur lors d'un ISI de 8 ms entre LPI et M1 gauche. La partie centrale du LPI était stimulée dans la présente étude tout comme l'étude de Karabanov, sans qu'il y ait concordance entre l'effet de l'ISI de 8ms obtenu dans les 2 études. La différence entre la nature inhibitrice et excitatrice d'un ISI de 8 ms relève possiblement de la variabilité inter-individus concernant la réponse à la stimulation PAS.

Les sujets de notre étude sont en bonne santé et droitiers selon l'échelle d'Edinburgh modifiée. La moitié des 10 sujets sont des femmes et la moyenne d'âge est de 25 ± 3 ans. Les sujets de l'étude de Karabanov *et al.*, 2013 sont au nombre de 13, en bonne santé, avec un âge moyen de 26.0 ± 5.1 ans et 6 sujets sur 13 sont des femmes. Les sujets de l'étude de Chao *et al.*, 2015 sont droitiers, en bonne santé, de 20 à 46 ans avec une moyenne d'âge de 29 ans. 15 sujets sur 35 sont des femmes. Les caractéristiques démographiques de notre étude et de celle de Karabanov *et al.*, 2013 sont en apparence semblables. Certaines caractéristiques qui influencent la réponse à la TMS n'ont pas été contrôlées dans notre étude et celle de Karabanov et peuvent expliquer la variabilité inter-individus, soit l'attention (Stephan *et al.*, 2004), la période de la journée de l'expérimentation (Sale *et al.*, 2007), l'activité précédent l'expérimentation (Ziemann *et al.*, 2004), la génétique (Cheeran *et al.*, 2008) et l'épaisseur du cortex sensori-moteur (Conde *et al.*, 2012). Ces mêmes caractéristiques ne sont pas contrôlées dans l'étude de Chao *et al.*, 2015. L'étude de Chao comprend des droitiers en bonne santé, ce qui est semblable à notre étude. Par contre, les participants sont plus vieux en moyenne (29 ans plutôt que 25 ans) et

la proportion de femme est de 43% plutôt que 50%. On note aussi un plus grand nombre de sujets dans l'étude de Chao *et al.*, 2015, soit 35 sujets, alors que notre étude en comprend 10. Un plus grand nombre de sujet permet d'augmenter la puissance de l'étude et augmente la possibilité de prouver une connectivité fonctionnelle LPI-M1 surtout si l'effet de la PAS est modeste. Pour ce qui est de la différence d'âge entre notre étude et celle de Chao *et al.*, 2015, la différence des moyennes d'âge n'est pas assez grande pour affecter la variabilité inter-individuelle, car malgré que les études antérieures démontrent que les sujets jeunes ont une excitabilité corticale plus facilement modulée par TMS-PAS comparé aux sujets plus âgés, les sujets plus âgés sont au-delà de 55 ans (Müller-Dahlhaus *et al.*, 2008).

Une récente méta-analyse regroupant 9 études de PAS standard (périphérique-M1) basée sur 3 laboratoires de recherche sur la TMS a déterminé que seulement 53% des sujets ont la réponse attendue lorsqu'il s'agit de voir une augmentation de l'amplitude des PEM (Lahr *et al.*, 2016). D'autres études ont déterminé que la variabilité inter-individus de la réponse à la TMS-PAS est une avenue importante à explorer (Lopez-Alonso *et al.*, 2014; Murase *et al.*, 2015).

Murase *et collaborateurs* (2015) ont mené une étude de PAS périphérique visant à expliquer la variabilité inter-individus pour prédire une réponse PLT facilitatrice. Il y a une association entre le recrutement d'ondes I tardives et le niveau de facilitation par TMS. Les ondes I tardives sont une réponse à la stimulation corticale motrice qui se fait par stimulation des interneurons plutôt que par stimulation de la voie corticospinale directement. Les ondes I tardives sont mises en évidence par le mécanisme de SICl soit une inhibition intra-corticale par court intervalle qui est associé au niveau du neurotransmetteur GABAA (Di Lazzaro *et al.*, 2000; Peurala *et al.*, 2008). Le SICl est une mesure complexe par TMS qui se divise en 2 parties, soit une partie précoce à 1 ms et une partie tardive de 2.0 à 4.5 ms, évoquée respectivement par une stimulation en dessous et au-dessus du seuil moteur. La 2^e composante du SICl est une inhibition synaptique associée au récepteur GABA-A dans le cortex M1 (Fisher *et al.*, 2002). Dans l'étude de Murase *et al.*,

lorsqu'il y a un plus grand recrutement des ondes I tardives au SICI, on obtient une meilleure réponse facilitatrice à la PAS périphérique chez le participant.

Plusieurs facteurs peuvent aussi interférer au niveau de la facilitation de l'ISI lors de la PAS standard (sans pairage répété) soit l'orientation des bobines *Magstim* et l'intensité choisie pour le SC selon le pourcentage du SMR. Koch *et collaborateurs* (2007) ont déterminé qu'avec une orientation antéro-postérieur de la bobine au LPI, un SC établi à 90% du SMR et des intervalles de 4 et 6 ms, l'effet de la PAS sur la connectivité fonctionnelle M1-LPI gauche est facilitateur. Les conditions d'orientation de la bobine et du pourcentage sont semblables à Koch dans notre étude. La région du LPI stimulée peut aussi influencer l'effet facilitateur ou inhibiteur du ISI (portion antérieure, centrale ou caudale (Karabanov *et al.*, 2013; Koch *et al.*, 2007). Notre étude sollicite la portion centrale du LPI, ce qui est associé à un effet facilitateur selon Karabanov. Les connexions anatomiques polysynaptiques sont différentes selon la portion du LPI. La stimulation de la portion antérieure du LPI est inhibitrice (Karabanov *et al.*, 2013) et cette portion bénéficie d'une connexion directe à la partie ventrale prémotrice qui est reliée au cortex M1 par une connexion directe (Makris *et al.*, 2004). Le cortex prémoteur permet d'organiser et de planifier le mouvement (Blumenfeld, 2010). Il est possible que les connexions polysynaptiques entre le LPI et M1 jouent un rôle dans la connectivité fonctionnelle LPI-M1 gauche lors de la PAS. Le LPI étant associé à plusieurs fonctions (Battaglia-Mayer *et al.*, 2003; Philipose *et al.*, 2007; Sliwinska *et al.*, 2015), une hypothèse possible est qu'il faille cibler la région associée à la connectivité sensori-motrice précisément pour mieux prédire l'effet inhibiteur ou excitateur de l'ISI de la PAS. Une tâche de coordination visuo-motrice combinée à la neuroimagerie aurait pu aider à déterminer la région voulue du LPI pour chaque participant à l'étude et ainsi limiter le biais de la variabilité inter-individus concernant l'anatomie corticale (Battaglia-Mayer *et al.*, 2003; Blankenburg *et al.*, 2010). Cet élément représente une faiblesse de notre étude.

Au niveau neurophysiologique, l'inhibition lors de la mesure PAS est en faveur d'un effet DLT théorique de la connectivité fonctionnelle, tel que décrit par les études PAS précédentes (Koch *et al.*, 2007; Karabanov *et al.*, 2013; Koch *et al.*, 2013; Chao *et al.*, 2015). Tel que mentionné précédemment à l'introduction, l'effet DLT (inhibiteur) s'explique

lorsque la PAS envoie un premier stimulus SC en post-synaptique et un 2^e stimulus ST en pré-synaptique (Markram *et al.*, 2007). Il s'agit donc de stimuler deux régions en sens inverse à leur connexion. On peut émettre l'hypothèse que la connexion LPI-M1 gauche est une connexion où le LPI comprend la région post-synaptique et le cortex M1 comprend la région pré-synaptique pour expliquer l'effet inhibiteur (qui tend vers un effet DLT) de la PAS LPI-M1.

5.3 Absence de changement des mesures fonctionnelles fin PAS et 25 min post-PAS

Les mesures fonctionnelles témoignent d'une inhibition lors de la PAS, qui ne se modifie pas après les 180 impulsions et qui ne se modifie pas 25 min post PAS. L'inhibition s'appuie sur la théorie d'un effet STDP DLT. Il n'y a cependant pas de preuve que l'effet DLT dure au-delà de l'impulsion pairée. Les mesures de PEM PAS LPI-M1 sont significativement réduites par rapport aux mesures de PEM suite à la stimulation simple au cortex M1. La différence entre les PEM simples et PAS au début de la PAS est de 0.32 mV et il y a une réduction significative de 31% des PEM simples aux PEM PAS, $p=0.05$. Il y a une réduction significative de 0.39 mV ou de 35% des PEM simples aux PEM PAS 25 minutes après la PAS, $p=0.008$. Malgré que l'effet de réduction des PEM PAS semble se creuser, du début de la PAS à 25 minutes après la PAS, il n'y a pas de différence significative entre les PEM PAS_début et les PEM PAS_post25min ($p=0.338$). Le ratio PAS sur mesures simples est vérifié début et post PAS pour détecter un changement des PEM relatif et il n'y a pas de changement significatif.

Les mesures PEM d'impulsions simples en M1 n'ont d'ailleurs pas changé du début à 22 min post PAS comme l'étude de Chao *et al.*, 2015 où les mesures de PEM des impulsions simples sont inchangées par rapport à l'état de base à 15 mins et à 60 min post PAS. Ceci indique que l'excitabilité corticale régionale de M1 n'est pas assez modifiée pour engendrer des changements notables de PEM.

Un ajout intéressant à notre étude aurait été l'utilisation de la «*input-output curve*», soit la courbe d'entrées et de sorties, qui permet de mesurer l'excitabilité corticale suite à la neuromodulation du cortex M1. Ces courbes sont basées sur la stimulation simple du cortex M1 à l'aide de différents pourcentages du seuil moteur au repos, soit 130%, 140%,

150%, 160%, 170% etc. et la prise de PEM pour chaque pourcentage du seuil moteur au repos à différents moments post PAS (15 mins, 60 mins, 120 mins). Ceci représente une autre façon d'établir s'il y a eu modulation de l'excitabilité corticale suite à la PAS et permettrait de noter les changements de l'excitabilité corticale en M1 à différents temps après la PAS. Les *input-output curve* sont largement utilisées dans le cadre des études de TMS (Chao *et al.*, 2015; Cirillo *et al.*, 2009; Vallence *et al.*, 2015).

Malgré 15 min de PAScc, les PEM PAS ne changent pas, indiquant que la plasticité induite par chaque mesure PAS est éphémère en lien avec la prise de mesure et ne dure pas dans le temps. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'absence de changement durable DLT. Il se peut que l'intervalle de temps pour réévaluer les mesures fonctionnelles post PAS soit trop court. Notre protocole évalue les mesures PAS 25 min post PAS, de manière à faire un entre-deux entre les études de Chao *et al.*, 2015, Veniero *et al.*, 2013 et Koch *et al.*, 2013. Chao *et al.* illustre une augmentation de l'amplitude des PEM PAS à 60 minutes, alors que Veniero *et al.* et Koch *et al.* dénotent un effet PLT ou DLT qui est présent post PAS et dure jusqu'à 30 minutes. Sachant que la plasticité n'a pas été modulée après 25 minutes, un effet différé à 1h post PAS aurait pu être recherché. Par contre, il est difficile de comprendre comment Chao *et al.*, 2015 a pu avoir un effet PLT différé alors que les autres études ont un effet PLT ou DLT immédiat suite à la PAS (Koch *et al.*, 2013; Veniero *et al.*, 2013).

Un autre mécanisme important peut influencer la connectivité fonctionnelle par PAScc et il s'agit du phénomène d'homéostasie de la plasticité synaptique corticale (Nitsche *et al.*, 2007). Il est possible qu'un pré-conditionnement par TDCS aurait été nécessaire pour engendrer un effet d'inhibition corticale généralisée qui permettrait à la PAS LPI-M1 gauche un renforcement de la connectivité fonctionnelle par PLT (Siebner *et al.*, 2004).

5.4 Connectivité fonctionnelle fMRI LPI-M1 gauche et M1g-M1d

- La corrélation du signal BOLD LPI-M1 gauche à la RS-fMRI ne change pas de façon significative avant à après la PAS.
- La corrélation du signal BOLD M1 gauche-M1 droit à la RS-fMRI augmente de 0.04 de façon statistiquement significative avant à après la PAS LPI-M1 gauche.

Plusieurs hypothèses sont possibles quant à l'absence de changement de connectivité fonctionnelle LPI-M1 gauche avant à après la PAS LPI-M1. Il y a d'abord la possibilité qu'au moment où on fait la 2^e session de la RS-fMRI, soit 5 à 10 minutes après la PAS, l'effet sur la connectivité fonctionnelle LPI-M1 gauche ne soit pas à son maximum. Même à 25 minutes après la PAS, les PEM n'indiquent pas de changement fonctionnel LPI-M1 gauche. Chao et al., 2015 a un effet PLT LPI-M1 1h post PAS. Il se peut que la RS-fMRI à 60 min aurait montré des changements de corrélation LPI-M1 gauche.

Il est aussi possible que la TMS-PAS LPI-M1 n'ait causé aucune modification synaptique fonctionnelle dans le protocole choisi. Compte tenu que l'effet DLT ne dure pas au-delà de la prise de mesure fonctionnelle, on peut croire que le protocole PAS LPI-M1 n'a eu aucun effet au niveau de la connectivité fonctionnelle LPI-M1 de manière à modifier la neurophysiologie du signal BOLD et induire un changement de corrélation à la RS-fMRI.

Malgré un meilleur ratio signal sur bruit à la RS-fMRI (Fox et Greicius, 2010) comparé à la fMRI lors d'une tâche d'activation, les régions LPI et M1 gauche sont faiblement corrélées à l'état de repos. Ces deux régions appartiennent à différents réseaux neuronaux au repos selon les références populaires, soit le réseau en mode par défaut pour le LPI et le réseau sensorimoteur pour le cortex M1 (Raichle, 2015). Il y aurait donc une plus grande facilité à moduler une connexion fonctionnelle de deux régions appartenant au même réseau neuronal à la RS-fMRI avec la PAScc selon les résultats de connectivité fonctionnelle LPI-M1 et M1-M1. La corrélation M1-M1 gauche-droit a augmenté suite à la PAS LPI-M1 témoignant d'une connectivité fonctionnelle motrice renforcée par la stimulation répétée en M1 gauche. Ces deux régions homologues (M1-M1) ont à la base une meilleure corrélation de leur signal BOLD que les régions LPI-M1 gauche.

Face aux résultats de notre étude, il semble être plus facile de moduler la connectivité fonctionnelle des régions M1-M1 (augmentation du coefficient de corrélation de 0.04 avant à après PAS, $p=0.044$) que les régions LPI-M1 par la TMS-PAScc. Les régions M1 droit et M1 gauche sont reliées anatomiquement par les fibres transcallesuses, alors que les régions LPI-M1 ne sont pas reliées directement de façon anatomique. Notre étude démontre que la connexion polysynaptique anatomique indirecte entre le LPI et le cortex

M1 pose un défi au renforcement de la corrélation du signal BOLD LPI-M1 gauche, ce qui est contraire à l'étude de Della-Maggiore où le renforcement de connectivité fonctionnelle se fait malgré les connexions polysynaptiques qui unissent 18 régions d'intérêt, incluant le cervelet (Della-Maggiore et al., 2015; Makris *et al.*, 2004). Ces études ont prouvé qu'il est possible de renforcer la connectivité fonctionnelle de régions qui ne comprennent pas de connexions anatomiques directes. Par contre, ces études démontrent des effets sur la connectivité fonctionnelle après un certain délai de temps, soit 3 à 5.5h pour Della-Maggiore et al., 2015. L'étude de Della-Maggiore *et al.*, 2015 a démontré un renforcement de la connectivité fonctionnelle d'un réseau fonctionnel sensorimoteur incluant le cortex M1, le gyrus supramarginal, la région intra-pariétal antérieure et le lobule pariétal supérieur et d'autres régions corticales à la RS-fMRI 3h à 5.5h post consolidation d'une tâche visuo-motrice. Ceci démontre aussi que la connectivité fonctionnelle M1-LPI gauche peut être renforcée suite à l'exécution et l'apprentissage d'une tâche. La région du LPI gauche stimulée lors de notre étude se trouve inférieur et postérieur par rapport aux ROI situés dans la zone du CPP de l'étude de Della-Maggiore. Il se peut aussi que la région LPI précise choisie dans notre étude n'appartient pas au réseau sensori-moteur établi dans l'étude de Della-Maggiore. Il se peut aussi que le manque d'apprentissage et de répétition d'une tâche visuo-motrice lors de notre étude n'ait pas permis de solliciter la connectivité fonctionnelle LPI-M1 malgré la TMS. L'étude de Clower *et al.*, 1996 a démontré une activation du cortex pariétal postérieur lors d'une étude du flot sanguin cérébral régional par étude de tomographie par émission de positrons (PET) lors d'une tâche de coordination main-œil venant préciser les changements neurophysiologiques associés à une tâche.

Contrairement à la TBS et rTMS qui stimulent une seule région corticale, la PAScc stimule deux régions corticales à la fois de façon synchronisée en respectant l'ISI. Il est donc difficile de prédire l'effet de la PAScc à la RS-fMRI puisque ceci est l'élément innovateur apporté par notre étude. Plusieurs études TMS répétitive ou thêta-burst démontrent des changements de connectivité fonctionnelle dans des réseaux neuronaux d'activité intrinsèque par la RS-fMRI.

Eldaif et al., 2011 démontre que l'excitation du LPI gauche par rTMS inhibe sa connexion fonctionnelle avec le réseau en mode par défaut et que l'inhibition du LPI par rTMS augmente sa connectivité fonctionnelle au réseau d'activité intrinsèque en mode par défaut. Ceci pourrait appuyer les résultats concernant l'augmentation de connectivité fonctionnelle M1-M1 de notre étude puisque les mesures PAS LPI-M1 étaient inhibitrices et donc l'effet recherché associé à la PAS à la RS-fMRI aurait été une inhibition du lien fonctionnel M1-LPI gauche. L'augmentation du lien M1-M1, appartenant au même réseau à l'état de repos pourrait être en lien avec une inhibition de la connectivité fonctionnelle LPI-M1 gauche qui aurait pu être manquée dans notre étude par un nombre de participants trop faible (n=10). Le faible échantillon augmente le risque de commettre une erreur de type II en acceptant l'hypothèse nulle alors qu'elle est fausse. L'hypothèse nulle est qu'il n'y a aucun changement de corrélation LPI-M1 gauche secondaire à la PAS LPI-M1.

Gratton et al., 2014 démontre que seulement le réseau intrinsèque associé à la région stimulée par TBS est modulé à la RS-fMRI. Ceci vient appuyer le manque de changement au niveau de la corrélation LPI-M1 de notre étude, sachant que les deux régions appartiennent à des réseaux différents d'activité intrinsèque à l'état de repos. (Raichle, 2015).

La RS-fMRI est valide et aurait pu démontrer des changements lorsqu'on se fie aux études antérieures (Gratton et al., 2014; Valchev et al., 2015; Hartwright et al., 2016). Cependant, il est possible que la fMRI avec une tâche d'activation aurait été mieux pour observer une connectivité fonctionnelle LPI-M1 gauche puisque ces deux régions sont peu corrélées à la base à l'état de repos. Plusieurs études de la fMRI ont privilégié les tâches d'activation à l'IRM (Baudewig et al., 2001; Bestmann *et al.*, 2005; Bohning *et al.*, 1999; Cunningham *et al.*, 2015).

De plus, une tâche d'activation utilisant la coordination visuo-motrice aurait été utile pour mieux identifier la région fonctionnelle du LPI qu'on cherche à stimuler, qui peut être variable d'un individu sain à un autre, compte tenu de son implication dans différentes fonctions (Philipose *et al.*, 2007; Sliwinska *et al.*, 2015). Il se peut aussi que l'apprentissage

d'une tâche en lien avec le protocole PAS-RS-fMRI ait mieux sollicité la connectivité fonctionnelle LPI-M1 (Della-Maggiore *et al.*, 2015; Clower *et al.*, 1996).

5.5 Amélioration de la main droite au test de coordination visuo-motrice

Le groupe PAS LPI-M1 gauche a connu une amélioration de la main droite à 30 secondes statistiquement significative de 1 piquet du 1^{er} au 2^e essai au *Grooved Pegboard* ($p=0.028$). Entre le 1^{er} et le 2^e essai au *Grooved Pegboard*, les sujets ont reçu les 180 paires d'impulsions PAS LPI-M1 gauche.

Pour ce qui est du groupe contrôle, il possède les mêmes caractéristiques que le groupe PAS concernant la taille de l'échantillon ($n=10$), le ratio femme:homme (1:1), l'âge et l'index de latéralité. Le groupe contrôle a connu une amélioration statistiquement significative de 2 piquets du 1^{er} au 2^e essai au *Grooved Pegboard*, fait à 1h d'intervalle ($p=0.006$). Pendant l'heure, les sujets du groupe contrôle ne recevaient pas la PAS et ont reçu l'instruction de faire de la lecture calmement.

L'amélioration de la performance de la main droite au *Grooved Pegboard* est présent chez le groupe PAS LPI-M1 et chez le groupe contrôle, indiquant un effet d'apprentissage possible du 1^{er} au 2^e essai pour tous les sujets. Tous les sujets, que ce soit du groupe PAS ou du groupe contrôle, n'avaient jamais fait le test auparavant et n'ont eu aucune occasion de se pratiquer au *Grooved Pegboard*. Comme ils faisaient chacun 1 essai au tout début de la séance, qui était comparé à un 2^e essai 1h plus tard, il est plausible de penser que les sujets se sont améliorés de façon globale, au 2^e essai, peu importe leur groupe d'appartenance (PAS ou contrôle), dû à un effet d'apprentissage de la tâche de coordination visuo-motrice de la main droite.

L'élément clef est qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre la performance au *Grooved Pegboard* entre le groupe contrôle et le groupe PAS, que ce soit au 1^{er} essai ($p=0.739$) et au 2^e essai ($p=0.739$). On peut conclure que la PAS n'a eu aucun effet fonctionnel LPI-M1 gauche comportemental détectable par un test de coordination visuo-motrice de la main droite, soit le *Grooved Pegboard*. L'absence d'effet de la PAS sur

la performance au *Grooved Pegboard* concorde avec l'absence de plasticité fonctionnelle LPI-M1 gauche suite à la PAS. Les résultats concordent aussi avec l'étude de Chao *et al.*, 2015 et appuient l'hypothèse initiale que la PAS LPI-M1 gauche n'affectera pas un test comportemental de coordination visuo-motrice.

5.6 DISCUSSION DES RÉSULTATS COMPLÉMENTAIRES

5.6.1 Compromis profondeur-focalité selon le diamètre de bobine

Le diamètre de la bobine a un impact sur la focalité et la profondeur de la stimulation par TMS. Le seuil moteur au repos (SMR) a été mesuré pour chacun des 10 sujets pour la petite bobine de 50 mm et la grosse bobine en forme de 8 de 70 mm. L'intensité moyenne du SMR est de 46% pour la grosse bobine et de 41% pour la petite bobine. Ceci a permis de démontrer que la grosse bobine nécessite une intensité de stimulation (% de la machine *Magstim*) de 5% de plus par rapport à la petite bobine, pour déclencher un PEM. La petite bobine fait une stimulation plus focale et permet d'atteindre le seuil de dépolarisation menant à un PEM avec un plus faible pourcentage d'intensité. On arrive à cette conclusion sachant que la machine *Magstim* et la machine *Mono Pulse* sont de 2 Tesla à une intensité maximale. Le pourcentage d'intensité devrait être semblable pour les deux machines, si la surface de la bobine n'intervenait pas dans la stimulation. La focalité de la petite bobine témoigne du phénomène de profondeur-focalité du champ électrique tel que décrit dans la littérature (Deng *et al.*, 2013). Plus le champ électrique engendré par la bobine est profond, plus il est étendu et moins ciblé.

5.6.2 Corrélation positive entre la distance crâne-cortex cérébral et le SMR

Le champ magnétique diminue de façon exponentielle à partir de la bobine (McConnell *et al.*, 2000). La distance crâne-cortex influence le courant induit au niveau cortical. Plusieurs modèles expliquent l'impact de la distance crâne-cortex cérébral, dont un modèle linéaire où le SMR augmente avec la distance crâne-cortex (Kozel *et al.*, 2000; McConnell *et al.*, 2001). Selon notre étude, la corrélation entre la distance crâne-cortex cérébral et le SMR est négative à -0.4. La corrélation négative indique que le SMR augmente lorsque la distance crâne-cortex diminue, ce qui est contraire à la corrélation positive des études antérieures (Kozel *et al.*, 2000; McConnell *et al.*, 2001). Il est d'ailleurs impossible de

tirer une conclusion avec le nombre faible de notre échantillon. La corrélation négative de l'échantillon de notre étude n'est pas statistiquement significative ($p=0.268$).

5.6.3 Pas de changement du SMR selon le sexe

Le SMR a une intensité moyenne de $48\pm 7\%$ pour les hommes et $45\pm 5\%$ pour les femmes à l'état de base, avant la PAS LPI-M1. La moyenne du SMR des femmes est diminuée comparée à la moyenne de l'intensité du SMR des hommes. Les femmes nécessitent une plus petite intensité de stimulation pour atteindre le SMR dans notre étude par rapport aux hommes. Y a-t-il une forme d'hyperexcitabilité corticale de la femme comparée à l'homme? Le SMR selon le sexe n'est cependant pas statistiquement significatif ($p=0.310$). Le SMR selon le sexe est une analyse secondaire et l'étude n'a pas été prévu pour évaluer ce paramètre avec puissance. Il faudrait un échantillon bien au-delà de 10 sujets (5 hommes et 5 femmes) pour démontrer une petite différence statistiquement significative entre le seuil moteur au repos des hommes et des femmes. La taille de l'échantillon est très petite. La puissance de l'analyse est très faible et l'erreur de type 2 est augmentée, soit de garder l'hypothèse nulle alors qu'elle est fautive. Dans ce cas-ci, l'erreur de type 2 serait de considérer la moyenne du seuil moteur au repos égale entre pour les hommes et les femmes, alors qu'en réalité le seuil moteur au repos est différent selon le sexe. Les études précédentes affirment que le SMR est semblable pour les hommes et les femmes. Une étude concernant l'excitabilité corticale post ACV a cherché à établir une différence au niveau du seuil moteur au repos de base entre l'homme et la femme (Di Lazzaro *et al.*, 2016). Suite à un ACV, l'hémisphère affecté et l'hémisphère non affecté présentent une différence au niveau de l'excitabilité corticale. Il a été démontré que cette asymétrie est présente chez l'homme et la femme et qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les mesures de seuil moteur de repos de base chez les deux sexes en statut post ACV (Di Lazzaro *et al.*, 2016). Ceci appuie une absence de différence significative entre le seuil moteur au repos de base des hommes et des femmes. Une étude s'est intéressée au seuil moteur au repos en lien avec les changements hormonaux de la femme pendant le cycle menstruel. Le seuil moteur au repos de base n'a pas démontré de modulation avec les changements hormonaux du cycle menstruel (Herzog *et al.*, 2001). Il

existe cependant des différences femme-homme au niveau de la réponse à la TMS qu'il pourrait être intéressant d'approfondir à l'aide d'une étude PAS comprenant un plus grand nombre de sujets (Cahn *et al.*, 2003; Di Lazzaro *et al.*, 2016).

6. Conclusions et recommandations futures

Le protocole PAS LPI-M1 comprend 180 paires d'impulsions, où chaque paire d'impulsion comprend un premier SC sur la partie centrale du lobule pariétal inférieur et un second stimulus test sur le cortex moteur primaire dans l'hémisphère gauche à un ISI de 8 ms. L'intervalle de 8 ms et la portion centrale du LPI utilisé a un effet inhibiteur, contrairement à ce qui a été établi dans les études antérieures (Chao *et al.*, 2015; Karabanov *et al.*, 2013; Koch *et al.*, 2007; Koch *et al.*, 2013). Les études antérieures démontrent une inhibition lors de la stimulation plus rostrale du LPI (Karabanov *et al.*, 2013; Koch *et al.*, 2009). Les mesures pairées associatives sont réduites de plus de 30% par rapport aux mesures d'impulsions simples. Cette réduction au niveau des PEM est en lien avec l'effet inhibiteur du SC sur la portion centrale du LPI à un intervalle de 8 ms avant le stimulus test au cortex M1. Il est possible que la stimulation LPI-M1 correspond à une première stimulation post-synaptique LPI et une 2^e stimulation au M1 en pré-synaptique, ce qui fait un effet DLT lors de la prise de mesures PAS.

25 minutes après la PAS, les PEM des mesures d'impulsions pairées associatives et des impulsions simples au cortex M1 n'ont pas changé par rapport à leur état de base, témoignant d'une absence de plasticité induite de DLT qui dure au-delà de la prise de mesure PAS.

La connectivité fonctionnelle LPI-M1 à l'état de repos tel que déterminé par la corrélation du signal BOLD LPI-M1 à la RS-fMRI n'a pas été modifiée avant la PAS à 10 minutes après la PAS LPI-M1. La corrélation des cortex M1-M1 a été renforcée de façon modeste, indiquant la possibilité de renforcer des régions corticales appartenant au même réseau d'activité intrinsèque neuronale au repos en ne stimulant que la région M1 gauche directement via la PAS.

Il n'y a pas eu d'effet fonctionnel significatif moteur de la PAS LPI-M1 tel que testé par le *Grooved Pegboard*, un test de coordination visuo-motrice. L'effet DLT lors de la prise de mesures PAS n'a pas empêché l'amélioration de la main droite au test visuo-moteur chez le groupe PAS qui était semblable chez le groupe contrôle.

Ce projet combinant PAScc LPI-M1 et RS-fMRI est innovateur par la combinaison de deux modalités qui n'avaient jamais été faite avant. Malgré le côté innovateur, il se peut que la connectivité fonctionnelle LPI-M1 était un projet difficile compte tenu de la faible corrélation LPI-M1 à l'état de base. Dans le but d'une application clinique éventuelle, il faudrait peaufiner le présent protocole. Le but futur serait d'appliquer la PAS cortico-corticale à la réadaptation suite à un ACV ou à la maladie de Parkinson afin de renforcer la connectivité fonctionnelle de deux régions corticales.

Le faible échantillon de participants aux études de TMS-fMRI pose un défi au niveau de la disponibilité des ressources concernant l'utilisation de l'IRM surtout. Il faudrait d'abord préciser l'effet PLT ou DLT d'un protocole de PAScc via l'augmentation ou la diminution des PEM pour être certain de rechercher un effet notable à la fMRI. De plus, une tâche à la fMRI pourrait être utilisée pour sélectionner la région fonctionnelle voulue. Par exemple, l'utilisation d'une tâche de coordination visuo-motrice dans la fMRI aurait permis de cibler la bonne région du LPI gauche.

Cette étude fMRI-PAS LPI-M1 pourrait aussi être refaite en utilisant une tâche d'activation à la fMRI sollicitant la connexion fonctionnelle LPI-M1 gauche, soit la coordination motrice en lien avec une cible visuelle. La tâche d'activation permettrait de mieux visualiser un renforcement de connectivité fonctionnelle LPI-M1 lors de l'analyse de la fMRI.

Pour remédier aux études de TMS-PAS cortico-corticale avec une faible puissance, il y a la possibilité de faire des études à large échelle sur le rat et de répéter le protocole de 180 paires d'impulsion sur deux régions corticales à un ISI facilitateur, au quotidien, pendant plusieurs jours, afin de voir si la répétition permet de mieux engendrer un effet de plasticité cérébrale. Les études sur le rat permettraient d'obtenir de larges échantillons où la taille permettrait une bonne puissance et des analyses statistiques valides. Il faudrait ensuite faire le parallèle entre le cerveau du rat et celui de l'humain.

Liste des références

1. Abraham, W. C., Bliss, T., Lømo, T. & Gardner, T. How long will long-term potentiation last? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **358**, 735–744 (2003).
2. Amassian, V. E., Eberle, L., Maccabee, P. J. & Cracco, R. Q. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Evoked Potentials* **85**, 291–301 (1992).
3. Avants, B., Tustison, N. & Song, G. Advanced Normalization Tools (ANTS). *Insight J.* 1–35 (2009).
4. Battaglia-Mayer, A. Multiple Levels of Representation of Reaching in the Parieto-frontal Network. *Cereb. Cortex* **13**, 1009–1022 (2003).
5. Baudewig, È. *et al.* Functional MRI of cortical activations induced by transcranial magnetic stimulation (TMS). **12**, 3543–3548 (2001).
6. Bestmann, S., Siebner, H. R., Rothwell, J. C. & Frahm, J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. **28**, 22–29 (2005).
7. Bestmann, S. *et al.* Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cereb. Cortex* **18**, 1281–1291 (2008).
8. Bi, G. & Poo, M. Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons : Dependence on Spike Timing , Synaptic Strength , and Postsynaptic Cell Type. **18**, 10464–10472 (1998).
9. Blankenburg, F. *et al.* Studying the role of human parietal cortex in visuospatial attention with concurrent TMS-fMRI. *Cereb. Cortex* **20**, 2702–2711 (2010).
10. Bliss, T. V & Collingridge, G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* **361**, 31–39 (1993).
11. Bluhm, R. L. *et al.* Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: Anomalies in the default network. *Schizophr. Bull.* **33**, 1004–1012 (2007).
12. Blumenfeld, H. (2010) Corticospinal Tract and Other Motor Pathways. Dans *Neuroanatomy through Clinical Cases*. Sunderland: Sinauer Associates (2e éd.), 224-272.
13. Bohning, D. E. *et al.* A Combined TMS / fMRI Study of Intensity-Dependent TMS Over Motor Cortex. (1999).
14. Cahn, S. D., Herzog, A. G. & Pascual-leone, A. Paired-Pulse Transcranial Magnetic Stimulation : Effects of Hemispheric Laterality , Gender , and Handedness in Normal Controls. **20**, 371–374 (2003).
15. Carter, A. R. *et al.* Resting interhemispheric functional magnetic resonance imaging connectivity predicts performance after stroke. *Ann. Neurol.* **67**, 365–375 (2010).
16. Chao, C. C. *et al.* Induction of motor associative plasticity in the posterior parietal cortex-primary motor network. *Cereb. Cortex* **25**, 365–373 (2015).
17. Chawla, J. (2016) Motor evoked potentials. *Medscape Neurology*. Emedicine.medscape.com. Page consultée le 3 mars 2017.
18. Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., Houlden, H., Bhatia, K., Greenwood, R. and Rothwell, J. C. A common polymorphism in the brain-derived

- neurotrophic factor gene (*BDNF*) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. *The Journal of Physiology*, **586**: 5717–5725 (2008).
19. Cirillo, J., Lavender, A. P., Ridding, M. C. & Semmler, J. G. Motor cortex plasticity induced by paired associative stimulation is enhanced in physically active individuals. *J. Physiol.* **587**, 5831–5842 (2009).
 20. Clower, D., Hoffman, J. M. & Votaw, J. R. V. Role of posterior parietal cortex in the recalibration of visually guided reaching. *Nature* **383**, 618–621 (1996).
 21. Cohen, M. (2008) Handedness Questionnaire. www.brainmapping.org. Page consultée le 3 mars 2017.
 22. Conde V, Vollmann H, Sehm B, et al. Cortical thickness in primary sensorimotor cortex influences the effectiveness of paired associative stimulation. *Neuroimage* **60**, 864-870 (2012).
 23. Cunningham, D. A. *et al.* Assessment of inter-hemispheric imbalance using imaging and noninvasive brain stimulation in patients with chronic stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **96**, S94–S103 (2015).
 24. Dan, Y. Spike Timing-Dependent Plasticity: From Synapse to Perception. *Physiol. Rev.* **86**, 1033–1048 (2006).
 25. De Luca, M., Smith, S., De Stefano, N., Federico, A. & Matthews, P. M. Blood oxygenation level dependent contrast resting state networks are relevant to functional activity in the neocortical sensorimotor system. *Exp. Brain Res.* **167**, 587–594 (2005).
 26. Deco, G., Jirsa, V. K. & McIntosh, A. R. Emerging concepts for the dynamical organization of resting-state activity in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **12**, 43–56 (2011).
 27. Della-Maggiore, V. Stimulation of the Posterior Parietal Cortex Interferes with Arm Trajectory Adjustments during the Learning of New Dynamics. *J. Neurosci.* **24**, 9971–9976 (2004).
 28. Della-Maggiore, V., Villalta, J. I., Kovacevic, N. & McIntosh, A. R. Functional Evidence for Memory Stabilization in Sensorimotor Adaptation: A 24-h Resting-State fMRI Study. *Cereb. Cortex* bhv289 (2015). doi:10.1093/cercor/bhv289
 29. Deng, Z.-D., Lisanby, S. H. & Peterchev, A. V. Stimulation : Simulation Comparison of 50 Coil Designs. *Brain Stimul.* **6**, 1–13 (2013).
 30. Di Lazzaro, V. *et al.* The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* **138**, 268–273 (2001).
 31. Di Lazzaro, V. & Ziemann, U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front. Neural Circuits* **7**, 18 (2013).
 32. D’Ostilio, K. *et al.* Effect of coil orientation on strength-duration time constant and I-wave activation with controllable pulse parameter transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* **127**, 675–683 (2016).
 33. Dum, R. P. & Strick, P. L. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J. Neurosci.* **25**, 1375–1386 (2005).
 34. Eldaief, M. C., Halko, M. A., Buckner, R. L. & Pascual-Leone, A. Transcranial magnetic stimulation modulates the brain’s intrinsic activity in a frequency-dependent manner. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **108**, 21229–34 (2011).

35. Epstein, C.M. (2008) Physics and Biophysics of TMS. Dans E.M. Wassermann et al. (Eds). The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation. Oxford: Oxford University Press, 3-5.
36. Fisher, R. J., Nakamura, Y., Bestmann, S., Rothwell, J. C., & Bos-tock, H. (2002). Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Experimental Brain Research*, 143(2), 240-248.
37. Fox, M., Halko, M., Eldaief, M. & Pascual-Leone, A. Measuring and manipulating brain connectivity with resting state functional connectivity magnetic resonance imaging (fcMRI) and transcranial magnetic stimulation (. *Neuroimage* **62**, 2232–2243 (2012).
38. Fox, M. D. *et al.* Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **111**, E4367–75 (2014).
39. Fox, M. D. & Raichle, M. E. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat. Rev. Neurosci.* **8**, 700–711 (2007).
40. Fox & Greicius. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front Syst Neurosci* **4**, 19 (2010).
41. Froemke, R. C., Poo, M. M. & Dan, Y. Spike-timing-dependent synaptic plasticity depends on dendritic location. *Nature* **434**, 221–5 (2005).
42. Fuhr, P. & Kappos, L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin. Neurophysiol.* **112**, 2185–2189 (2001).
43. Gottschalk, W., Pozzo-Miller, L. D., Figueroa, a & Lu, B. Presynaptic modulation of synaptic transmission and plasticity by brain-derived neurotrophic factor in the developing hippocampus. *J. Neurosci.* **18**, 6830–6839 (1998).
44. Gratton, C., Lee, T. G., Nomura, E. M. & D’Esposito, M. Perfusion MRI indexes variability in the functional brain effects of theta-burst transcranial magnetic stimulation. *PLoS One* **9**, (2014).
45. Gratton, C., Lee, T. G., Nomura, E. M. & D’Esposito, M. The effect of theta-burst TMS on cognitive control networks measured with resting state fMRI. *Front. Syst. Neurosci.* **7**, 124 (2013).
46. Halko, M. a, Eldaief, M. C., Horvath, J. C. & Pascual-Leone, A. Combining transcranial magnetic stimulation and fMRI to examine the default mode network. *J. Vis. Exp.* 20–22 (2010). doi:10.3791/2271
47. Hallett, M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* **55**, 187–99 (2007).
48. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Kanazawa I. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* **509**: 607– 618 (1998).
49. Hansel, C., Artola, A. & Singer, W. Different threshold levels of postsynaptic [Ca²⁺]_i have to be reached to induce LTP and LTD in neocortical pyramidal cells. *J. Physiol. Paris* **90**, 317–319 (1996).
50. Hartwright, C. E., Hardwick, R. M., Apperly, I. A. & Hansen, P. C. Resting state morphology predicts the effect of theta burst stimulation in false belief reasoning. *Hum. Brain Mapp.* **37**, 3502–3514 (2016).
51. Hebb, D. O. *Organization of Behavior.* *J. Clin. Psychol.* (1949).
52. Herzog, a G., Friedman, M. N., Freund, S. & Pascual-Leone, a. Transcranial magnetic stimulation evidence of a potential role for progesterone in the modulation of premenstrual

- corticocortical inhibition in a woman with catamenial seizure exacerbation. *Epilepsy Behav.* **2**, 367–369 (2001).
53. Heyer, E. J., Mallon, K. A., Mergeche, J. L., Stern, Y. & Connolly, E. S. Deficits of hand coordination and laterality of carotid endarterectomy. *J Neurosurg* **122**, 101–106 (2015).
 54. Horvath, J. C., Mathews, J., Demitrack, M. a & Pascual-Leone, A. The NeuroStar TMS device: conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. *J. Vis. Exp.* 9–11 (2010). doi:10.3791/2345
 55. Jo, H. J. *et al.* Effective Preprocessing procedures virtually eliminate distance-dependent motion artifacts in resting state fMRI. *J Appl Math.* 1–17 (2014). doi:10.1155/2013/935154.Effective
 56. Karabanov, A. N., Chi-Chao, C., Paine, R. & Hallett, M. Mapping different intra-hemispheric parietal-motor networks using twin coil TMS. *Brain Stimul.* **6**, 384–389 (2013).
 57. Kernell, B. Y. D. & Chien-ping, W. U. Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *Methods.* 653–672 (1967).
 58. Khedr, E. M. *et al.* Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: Preliminary results. *Mov. Disord.* **22**, 1046–1050 (2007).
 59. Kirkwood, A., Rioult, M.C., Bear, M.F. Experience-dependent modification of synaptic plasticity in visual cortex. *Nature.* **381** (6582): 526-528 (1996).
 60. Koch, G. *et al.* Focal Stimulation of the Posterior Parietal Cortex Increases the Excitability of the Ipsilateral Motor Cortex. *J. Neurosci.* **27**, 6815–6822 (2007).
 61. Koch, G., Ponzo, V., Di Lorenzo, F., Caltagirone, C. & Veniero, D. Hebbian and Anti-Hebbian Spike-Timing-Dependent Plasticity of Human Cortico-Cortical Connections. *J. Neurosci.* **33**, 9725–9733 (2013).
 62. Koch, G. & Rothwell, J. C. TMS investigations into the task-dependent functional interplay between human posterior parietal and motor cortex. *Behav. Brain Res.* **202**, 147–152 (2009).
 63. Koganemaru, S. *et al.* Human motor associative plasticity induced by paired bihemispheric stimulation. *J. Physiol.* **587**, 4629–44 (2009).
 64. Kozel, F. A. *et al.* How coil-cortex distance relates to age, motor threshold, and antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **12**, 376–384 (2000).
 65. Lahr, J. *et al.* Effects of Different Analysis Strategies on Paired Associative Stimulation. A Pooled Data Analysis from Three Research Labs. *PLoS One* **11**, e0154880 (2016).
 66. Lefaucheur, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol.* **125**, 2150–2206 (2014).
 67. López-Alonso V., Cheeran B., Ro-Rodríguez D. & Fernández-Del-Olmo M. Inter-individual variability in response to non-invasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimulation* **7**, 372–380 (2014).
 68. Makris, N. *et al.* Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: A quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb. Cortex* **15**, 854–869 (2005).
 69. Marconi, B. *et al.* Eye-Hand Coordination during Reaching. I. Anatomical Relationships between Parietal and Frontal Cortex. *Cereb. Cortex* **11**, 513–527 (2001).
 70. Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M. & Sakmann, B. Regulation of synaptic efficacy by

- coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* (80-.). **275**, 213–215 (1997).
71. Markram, H., Gerstner, W. & Sjöström, P. J. A history of spike-timing-dependent plasticity. *Front. Synaptic Neurosci.* **3**, 1–24 (2011).
 72. Markram, H., Rinaldi, T. & Markram, K. The intense world syndrome--an alternative hypothesis for autism. *Front. Neurosci.* **1**, 77–96 (2007).
 73. McConnell, K. A. *et al.* The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: A replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol. Psychiatry* **49**, 454–459 (2001).
 74. Medina, F. J. & Túnéz, I. Mechanisms and pathways underlying the therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation. *Rev. Neurosci.* **24**, 507–525 (2013).
 75. Müller-Dahlhaus JF, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* **187**, 467-475 (2008).
 76. Murase, N., Cengiz, B., and Rothwell, J. C. (2015). Inter-individual variation in the after-effect of paired associative stimulation can be predicted from short- interval intracortical inhibition with the threshold tracking method. *Brain Stimul.* **8**, 105–113.
 77. Murphy, S. C., Palmer, L. M., Nyffeler, T., Müri, R. M. & Larkum, M. E. Transcranial magnetic stimulation (TMS) inhibits cortical dendrites. *Elife* **5**, 1–12 (2016).
 78. Nitsche, M. A. *et al.* Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex. *J Neurosci* **27**, 3807–3812 (2007).
 79. Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, **9**(1), 97-113.
 80. Opitz, A. *et al.* Physiological observations validate finite element models for estimating subject-specific electric field distributions induced by transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neuroimage* **81**, 253–364 (2013).
 81. O'Reardon, J. P. *et al.* Efficacy and Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in the Acute Treatment of Major Depression: A Multisite Randomized Controlled Trial. *Biol. Psychiatry* **62**, 1208–1216 (2007).
 82. Pashut, T. *et al.* Mechanisms of magnetic stimulation of central nervous system neurons. *PLoS Comput. Biol.* **7**, (2011).
 83. Patton, H. & Amassian, V. Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J. Neurophysiol.* **17**, 345–363 (1954).
 84. Paus, T. *et al.* Transcranial Magnetic Stimulation during Positron Emission Tomography: A New Method for Studying Connectivity of the Human Cerebral Cortex. *J. Neurosci.* **17**, 3178–3184 (1997).
 85. Perera, T. *et al.* The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* **9**, 336–346 (2015).
 86. Peurala, S. H., M. Müller-Dahlhaus, J. F., Arai, N. & Ziemann, U. Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clin. Neurophysiol.* **119**, 2291–2297 (2008).
 87. Philipose, L. E. *et al.* Neural regions essential for reading and spelling of words and pseudowords. *Ann. Neurol.* **62**, 481–492 (2007).

88. Poldrack, Mumford, Nichols (2011). Image Processing Basics. Dans Handbook of functional data analysis. (Éds). Handbook of functional MRI data analysis. New York: Cambridge (1ere edition), 1-33.
89. Raichle, M. E. The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philos. Trans. R. Soc. London B Biol. Sci.* **370**, (2015).
90. Rioult-Pedotti, M. S., Friedman, D. & Donoghue, J. P. Learning-induced LTP in neocortex. *Science* **290**, 533–536 (2000).
91. Rivera-Urbina, G. N. et al. Parietal transcranial direct current stimulation modulates primary motor cortex excitability. *Eur. J. Neurosci.* **41**, 845-855 (2015).
92. Rosenmund, C., Feltz, A. & Westbrook, G. L. Calcium-dependent inactivation of synaptic NMDA receptors in hippocampal neurons. *J. Neurophysiol.* **73**, 427–430 (1995).
93. Rosler, K. M., Hess, C. W., Heckmann, R. & Ludin, H. P. Significance of shape and size of the stimulating coil in magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neurosci. Lett.* **100**, 347–352 (1989).
94. Rossini, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **91**, 79–92 (1994).
95. Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Factors influencing the magnitude and reproducibility of corticomotor excitability changes induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* **181**, 615-626 (2007).
96. Shafi, M. M., Brandon Westover, M., Oberman, L., Cash, S. S. & Pascual-Leone, A. Modulation of EEG functional connectivity networks in subjects undergoing repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* **27**, 172–191 (2014).
97. Shehzad, Z. *et al.* The resting brain: Unconstrained yet reliable. *Cereb. Cortex* **19**, 2209–2229 (2009).
98. Shirota, Y., Hamada, M., Terao, Y., Matsumoto, H., Ohminami, S., Furubayashi, T., Nakatani-Enomoto, S., Ugawa, Y., and Ritsuko Hanajima. Influence of short-interval intracortical inhibition on short-interval intracortical facilitation in human primary motor cortex. *J Neurophysiol.* **104**(3): 1382–1391(2010).
99. Siebner, H. R. Preconditioning of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation with Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence for Homeostatic Plasticity in the Human Motor Cortex. *J. Neurosci.* **24**, 3379–3385 (2004).
100. Sliwinska, M., James, A. & Devlin, J. T. Inferior Parietal Lobule Contributions to Visual Word Recognition. *J. Cogn. Neurosci.* **27**, 593–604 (5AD).
101. Stefan, K., Kunesch, E., Benecke, R., Cohen, L. G. & Classen, J. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J. Physiol.* **543**, 699–708 (2002).
102. Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. *J Neurophysiol* **92**, 66-72 (2004).
103. Supekar, K., Menon, V., Rubin, D., Musen, M. & Greicius, M. D. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer’s disease. *PLoS Comput. Biol.* **4**, (2008).
104. Tasset, I. *et al.* Neuroprotective effects of extremely low-frequency electromagnetic fields on a Huntington’s disease rat model: Effects on neurotrophic factors and neuronal density. *Neuroscience* **209**, 54–63 (2012).

105. Teyler TJ. (1987) The introduction of brain slices to neurophysiology. Dans: Schurr A, Teyler TJ, Tseng MT, editors. *Brain Slices: Fundamentals, Applications and Implications*. Karger : Basel (1987), 1–9.
106. Thomas, A. G. *et al.* Functional but not structural changes associated with learning: An exploration of longitudinal Voxel-Based Morphometry (VBM). *Neuroimage* **48**, 117–125 (2009).
107. Tong, G., Shepherd, D. & Jahr, C. E. Synaptic desensitization of NMDA receptors by calcineurin. *Science* **267**, 1510–2 (1995).
108. Trippe, J., Mix, A., Aydin-Abidin, S., Funke, K. & Benali, A. Theta burst and conventional low-frequency rTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex. *Exp. Brain Res.* **199**, 411–421 (2009).
109. Valchev, N. *et al.* cTBS delivered to the left somatosensory cortex changes its functional connectivity during rest. *Neuroimage* **114**, 386–397 (2015).
110. Vallence, A. M. *et al.* Inter- and intra-subject variability of motor cortex plasticity following continuous theta-burst stimulation. *Neuroscience* **304**, 266–278 (2015).
111. van der Werf, Y. D., Sanz-Arigita, E. J., Menning, S. & van den Heuvel, O. a. Modulating spontaneous brain activity using repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci.* **11**, 145 (2010).
112. Veniero, D., Ponzio, V. & Koch, G. Paired Associative Stimulation Enforces the Communication between Interconnected Areas. *J. Neurosci.* **33**, 13773–13783 (2013).
113. Wang, H. & Wagner, J. J. Priming-Induced Shift in Synaptic Plasticity in the Rat Hippocampus. 0–4 (1999).
114. Wessel, M. J., Zimerman, M. & Hummel, F. C. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Front. Hum. Neurosci.* **9**, 265 (2015).
115. Wolters, A. *et al.* A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J. Neurophysiol.* **89**, 2339–45 (2003).
116. Yousry, T. A. *et al.* Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain* **120**, 141–157 (1997).
117. Ziemann, U. Learning Modifies Subsequent Induction of Long-Term Potentiation-Like and Long-Term Depression-Like Plasticity in Human Motor Cortex. *J. Neurosci.* **24**, 1666–1672 (2004).

Annexe A

Questionnaire de contre-indications à la TMS

{Lefaucheur et al, 2011}

Autoquestionnaire de sélection des candidats à la stimulation magnétique transcrânienne (SMT)

1. Avez-vous déjà reçu des stimulations magnétiques dans le passé ? Si oui, avez-vous eu des effets secondaires ou des complications.
2. Avez-vous déjà subi une IRM dans le passé ? Si oui, pouvez-vous donner la date du dernier examen.
3. Avez-vous des particules métalliques (éclats, clips, etc.) dans le cerveau ou le cuir chevelu ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel métal il s'agit.
4. Avez-vous des problèmes d'audition ou de sifflement dans les oreilles (acouphènes) ?
5. Avez-vous un implant cochléaire ?
6. Avez-vous un stimulateur cardiaque (pacemaker) ?
7. Avez-vous déjà eu une intervention chirurgicale au cerveau ou à la moelle épinière ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette intervention.
8. Avez-vous un neurostimulateur (cortical, cérébral profond, du nerf vague, médullaire, etc.) implanté dans votre corps ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de stimulateur il s'agit.
9. Avez-vous un dispositif implanté de diffusion de médicaments (pompe) ? Si oui, pouvez-vous indiquer de quel type de pompe il s'agit.
10. Avez-vous une valve de dérivation du liquide céphalorachidien pour traiter une hydrocéphalie ?
11. Avez-vous déjà eu des convulsions ou une crise d'épilepsie ?
12. Avez-vous déjà eu une perte de connaissance ou une syncope ? Si oui, pouvez-vous décrire dans quelle occasion.
13. Avez-vous déjà eu un traumatisme crânien sévère (c'est-à-dire suivi par une perte de connaissance) ?
14. Avez-vous une maladie neurologique ou psychiatrique ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie.
15. Avez-vous une maladie grave, notamment cardiaque ou respiratoire ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de cette maladie.

Annexe A (suite)

16. Êtes-vous enceinte ou est-il possible que vous le soyez ?
17. Êtes-vous en privation de sommeil ou en décalage horaire ?
18. Avez-vous une consommation excessive de café, d'alcool, ou de médicament ? Si oui, pouvez-vous indiquer la nature de la (ou les) substance(s) consommées.
19. Prenez-vous des médicaments ? Si oui, pouvez-vous en indiquer la liste complète.
20. Avez-vous récemment (moins d'un mois) arrêté de consommer un médicament ? Si oui, pouvez-vous indiquer lequel (lesquels).

Seule une réponse affirmative à la question 5 constitue une contre-indication absolue à la SMT. En cas de réponse affirmative aux questions 3, 4, 6 à 20, le rapport bénéfice/risque devra être soigneusement évalué par l'investigateur du projet de recherche et/ou par le médecin responsable.

Annexe B

Questionnaire de contre-indications à l'IRM



Avec vous, pour la Vie

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE SHERBROOKE
 Hôpital Fleurimont, département de radiologie 3001, 12^e Avenue Nord, Sherbrooke (Québec) J1H 5N4
 Hôtel-Dieu, département de radiologie, 580, rue Bowen Sud, Sherbrooke (Québec) J1G 2E8
 Téléphone : (819) 346-1110, poste 14539
 Site Internet : <http://www.chus.qc.ca/Fr/profetablis/profetablis.asp>

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE – QUESTIONNAIRE DU PATIENT

Nom : _____
 No dossier : _____
 Poids : _____ Taille : _____
 NO ACCÈS : _____
 IRM (région anatomique) : _____

Pour votre sécurité et la qualité de votre examen, il est très important de répondre **attentivement** aux questions suivantes :

ÉTES-VOUS CONCERNÉS PAR CES CONTRE-INDICATIONS ?					
CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES	OUI	NON		OUI	NON
Stimulateur cardiaque (pacemaker)			Prothèse auditive externe		
Neurostimulateur ou biostimulateur			Prothèse auditive interne		
Défibrillateur automatique			Implant cochléaire		
Endoprothèse (stent) Quand ? _____ Où ? _____			Extenseur mammaire suite à une mastectomie		
Valve cardiaque Quand ? _____ Où ? _____			Prothèse articulaire, quand ? _____ Quelle articulation ? _____		
Filtre à veine cave Quand ? _____ Où ? _____			Prothèse péniennne		
Examen en angiographie Quand ? _____ Où ? _____			Pompe à infusion Précisez : _____		
Clips dans la tête, cou, aorte ou autres clips vasculaire et hémostatique			Timbre transdermique (patch) / Pansement d'argent		
Dérivation ventriculaire ou shunt			Déjà reçu un éclat métallique dans les yeux		
Sutures métalliques ou mèches de métal, Précisez : _____			Éclats d'obus ou blessure par balle		
Hémodialyse			Corps étranger métallique ou autre Précisez région anatomique : _____		
Insuffisance rénale			Possibilité d'être enceinte Si oui, nombre de semaines : _____		
Perçage Précisez : _____			Claustrophobe ?		
Tatouage ou Eye-liner permanent					
Dentiers ou implants dentaires					
Chirurgie dans les six (6) derniers mois Chirurgie : _____ Date : _____					
Allergie au gadolinium (contraste IRM) Précisez : _____					
SIGNATURE					
Patient : _____			Date : _____		
VOUS ASSUREZ DE BIEN ENLEVER					
Bijou Clé Épingle de sûreté Porte-monnaie avec métal Épingle à cheveux Montre Pièces de monnaie Couteau de poche Carte de crédit/débit Plume/crayon NE PAS OUBLIER LE MAQUILLAGE AINSI QUE LE VERNIS À ONGLES					

ANNEXE I-2F

Annexe C

Questionnaire de latéralité d'Edinburgh avec index augmenté

Edinburgh handedness questionnaire and Lateralisation Index

Handedness Questionnaire (English version)

(Cohen, 2008) tiré de (Oldfield, 1971)

Instructions

For each of the activities below, please indicate:

Which hand you prefer for that activity?

Do you ever use the other hand for the activity?

<i>Which hand do you prefer to use when:</i>	<i>no pref</i>			<i>Do you ever use the other hand?</i>	
Writing:	Left <input checked="" type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Drawing:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Throwing:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Using Scissors:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Using a Toothbrush:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Using a Knife (without a fork):	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Using a Spoon:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Using a broom (upper hand):	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Striking a Match:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Opening a Box (holding the lid):	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
items below are not on the standard inventory:					
Holding a Computer Mouse:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Using a Key to Unlock a Door:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Holding a Hammer:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Holding a Brush or Comb:	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
Holding a Cup while Drinking	Left <input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	Right	<input type="checkbox"/> Yes
<u>Evaluate</u>					

Annexe C (suite)

Handedness Questionnaire

Index de latéralité

Laterality Index (LI)	Decile
LI = -100	10 th left
-100 ≤ LI < -92	9 th left
-92 ≤ LI < -90	8 th left
-90 ≤ LI < -87	7 th left
-87 ≤ LI < -83	6 th left
-83 ≤ LI < -76	5 th left
-76 ≤ LI < -66	4 th left
-66 ≤ LI < -54	3 ^d left
-54 ≤ LI < -42	2 ^d left
-42 ≤ LI < -28	1 st left
-28 ≤ LI < 48	Middle
48 ≤ LI < 60	1 st right
60 ≤ LI < 68	2 ^d right
68 ≤ LI < 74	3 ^d right
74 ≤ LI < 80	4 th right
80 ≤ LI < 84	5 th right
84 ≤ LI < 88	6 th right
88 ≤ LI < 92	7 th right
92 ≤ LI < 95	8 th right
95 ≤ LI < 100	9 th right
LI = 100	10 th right

Annexe D

Questionnaire d'effets secondaires SMT-IRM

Questionnaire évaluant les effets secondaire de la SMT

Mesure des effets secondaires de la stimulation magnétique transcrânienne

Participant : _____

Session : _____

Sur une échelle de 1(aucunement) à 4 (beaucoup), indiquez si vous ressentez les symptômes suivants. Si un symptôme est présent, considérez-vous son apparition comme étant relié à la stimulation magnétique transcrânienne (de 1 à 4 : 1 aucunement, 4 : définitivement)

Symptomes	Intensité				Attribuable à la SMT			
Mal de tête	1	2	3	4	1	2	3	4
Douleurs au cou	1	2	3	4	1	2	3	4
Étourdissements	1	2	3	4	1	2	3	4
Nausées	1	2	3	4	1	2	3	4
Sensations dans le bout des doigts	1	2	3	4	1	2	3	4
Vision floue	1	2	3	4	1	2	3	4
Difficulté de concentration	1	2	3	4	1	2	3	4
Changement d'humeur	1	2	3	4	1	2	3	4
Autre (indiquez) :	1	2	3	4	1	2	3	4

Autre commentaires :

Annexe E

Détermination anatomique de la région du LPI et du système de neuronavigation

La stimulation associative pairée LPI-M1 est faite à l'aide d'une petite bobine sur le cortex moteur primaire M1 et une grosse bobine sur le lobule pariétal inférieur de l'hémisphère dominant du sujet (hémisphère gauche).

Le positionnement de la grosse bobine sur le lobule pariétal inférieur (LPI) en vue de la PAS comprend plusieurs étapes :

1. Image anatomique T1 au préalable
2. Enregistrement de la T1 (sous forme de fichier *nifti*) sur le système de neuronavigation Brainsight
3. Enregistrement de la cible LPI gauche sur la T1 :
Le repère est enregistré sur la zone du crâne, car c'est à cet endroit que la TMS est appliquée et non au cortex cérébral directement. Les repères anatomiques LPI comprennent en antérieur : l'extrémité latérale du sillon latéral (scissure de Sylvius) de la scissure de Sylvius, soit l'extension du gyrus temporal supérieur. En supérieur, on retrouve le sillon intra-pariétal. Le lobule pariétal inférieur se divise en 2 sections, soit une division antérieure et une division postérieure, qui sont respectivement le gyrus supramarginal et le gyrus angulaire.
4. Enregistrement des repères du crâne sur la T1, soit le nasion, l'inion, l'oreille droite et l'oreille gauche, en pré-auriculaire.
5. Port des lunettes avec marqueurs stéréotaxiques par le sujet (figure 21) et localisation du crâne du sujet en 3D par rapport à la T1 et aux repères crâniens établis. Ces outils permettent d'enregistrer le crâne du sujet dans un espace 3D sur l'image T1 préenregistrée.



Figure 21: Pointeur et lunettes de neuronavigation

6. Localisation de la grosse bobine à l'aide de la cible LPI de la neuronavigation (figure 22) et information rétroactive sur la position de la grosse bobine pendant la PAS. On

peut savoir la distance exacte de la bobine par rapport à la cible pendant la PAS, pour corriger la position au besoin.

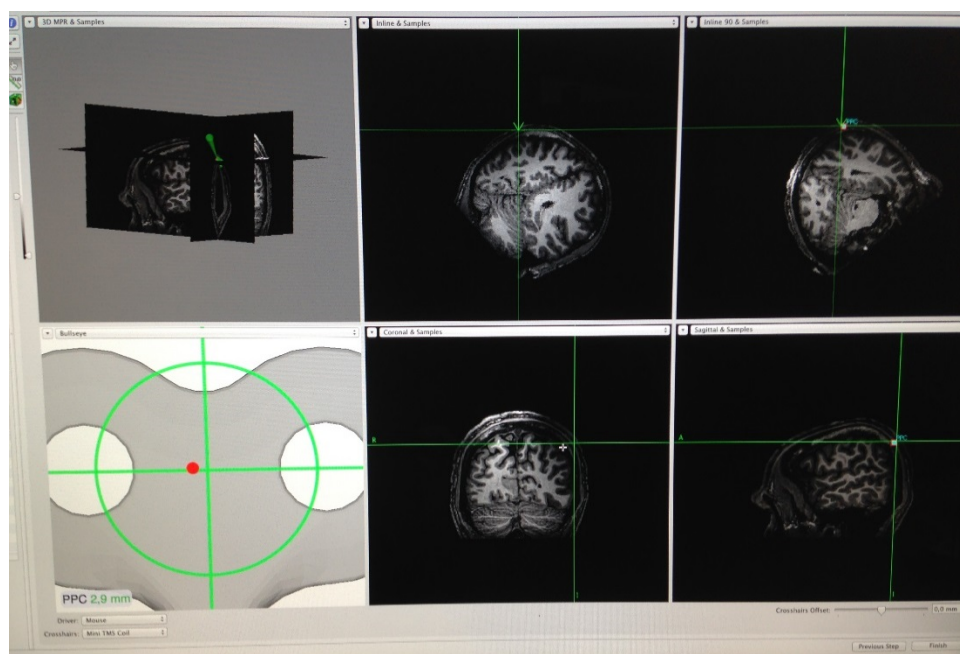


Figure 22: Système de neuronavigation avec cible au LPI gauche

On voit l'image T1 dans plusieurs plans.

La grosse bobine sera positionnée de façon à ce que le centre de la bobine, l'endroit où les cercles de la forme en 8 se joignent soit positionné sur la portion centrale du lobule pariétal inférieur. La bobine est orientée de façon à ce que le courant qui circule dans la bobine soit antéro-postérieur et que la bobine soit à 45 degrés postérieur à l'axe coronal.

Le sujet est confortablement assis dans un fauteuil tout au long de la PAS (figure 23). On utilise le bras d'appui en métal pour installer la grosse bobine au niveau pariétal chez le sujet. On positionne la tête du sujet et on lui demande de ne pas bouger pour les 15 minutes de PAS. Le système de neuronavigation indique l'emplacement de la bobine sur la tête du sujet et permet de savoir en temps réel si on est bien placé au niveau du crâne, car la bobine comprend des marqueurs détectables à la caméra. Pendant la PAS, on vérifie régulièrement que la grosse bobine est toujours bien placée au niveau du LPI.

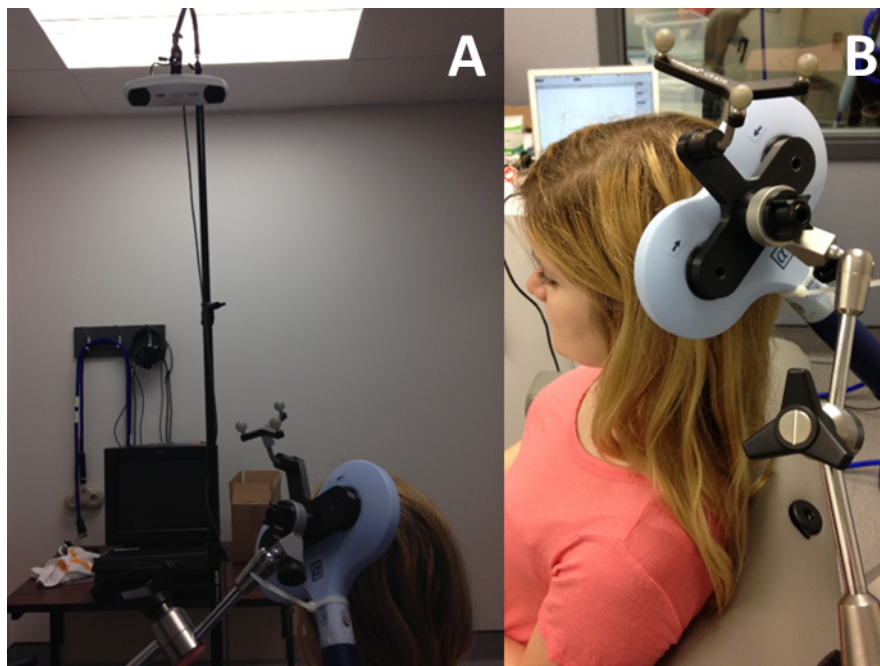


Figure 23: Positionnement de la grosse bobine

Image A : Caméra permettant la rétroaction de la position de la bobine sur l'écran de l'ordinateur *Mac*. Image B : Le sujet est assis dans un fauteuil et la grosse bobine est tenue à l'aide d'un bras en fer.