



**HAL**  
open science

**Caractérisation de l'activité du cortex sensorimoteur,  
par électroencéphalogramme haute densité (EEG-hd),  
chez le jeune enfant avec paralysie cérébrale et atteinte  
unilatérale spastique**

Josselin Demas

► **To cite this version:**

Josselin Demas. Caractérisation de l'activité du cortex sensorimoteur, par électroencéphalogramme haute densité (EEG-hd), chez le jeune enfant avec paralysie cérébrale et atteinte unilatérale spastique. Autre. Université d'Angers, 2021. Français. NNT : 2021ANGE0043 . tel-03678759

**HAL Id: tel-03678759**

**<https://theses.hal.science/tel-03678759>**

Submitted on 25 May 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE D'ANGERS

ECOLE DOCTORALE N° 601

*Mathématiques et Sciences et Technologies  
de l'Information et de la Communication*

*Spécialité : Signal, Image, Vision*

Par

**Josselin DEMAS**

**Caractérisation de l'activité du cortex sensorimoteur, par électroencéphalogramme haute densité (EEG-HD), chez le jeune enfant avec paralysie cérébrale et atteinte unilatérale spastique**

**Thèse présentée et soutenue à Angers, le 10 décembre 2021**

**Unité de recherche : LARIS - EA7315**

**Thèse N° : 190325**

## **Rapporteurs avant soutenance :**

Fabrice Wallois      PU-PH, CHU d'Amiens  
Vincent Gautheron      PU-PH, CHU de Saint-Étienne

## **Composition du Jury :**

Examineurs :	Anne Heurtier	Professeure, Université d'Angers
	Yannick Bleyenheuft	Professeure, Université Catholique de Louvain
	Mathieu Bourguignon	Docteur, Université Libre de Bruxelles
	Fabrice Wallois	PU-PH, CHU d'Amiens
	Vincent Gautheron	PU-PH, CHU de Saint-Étienne
Dir. de thèse :	Patrick Van Bogaert	PU-PH, CHU d'Angers
Co-dir. de thèse :	Mickael Dinomais	PU-PH, CHU d'Angers

## Remerciements

---

Ce projet de thèse a été une aventure collective dans laquelle de nombreux acteurs ont œuvré. Je souhaite alors remercier chaleureusement l'ensemble des protagonistes.

Je tiens tout d'abord à exprimer mes plus sincères remerciements à mes deux directeurs de thèse : le Professeur Patrick Van Bogaert et le Professeur Mickaël Dinomais. Patrick, Mickaël, je vous suis reconnaissant pour la confiance témoignée en acceptant de m'accompagner sur les chemins de la recherche. Depuis plus de 4 ans, votre compétence, votre disponibilité, votre rigueur et votre enthousiasme m'ont permis de progresser dans la bonne humeur et ont bonifié le projet de thèse.

Je tiens à remercier particulièrement le Dr Mathieu Bourguignon, le Professeur Xavier De Tiège et l'équipe du Laboratoire de Cartographie Fonctionnelle du Cerveau de Bruxelles. Votre engagement, vos compétences et la richesse de vos commentaires sont venus étayer ce travail.

Je remercie Monsieur Jean-Marie Louchet, directeur de l'IFM3R, pour la confiance accordée à ce projet. Durant ces 3 années, vous m'avez permis de concilier et d'enrichir mes activités de recherche et d'enseignement.

Je remercie la Professeure Sylvie Nguyen et le Professeur Sylvain Brochard d'avoir apporté leur expertise en participant au comité de suivi individuel de thèse.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers les membres du jury qui participe à l'évaluation de ce travail. Je remercie le Professeur Vincent Gautheron et le Professeur Fabrice Wallois d'avoir accepté d'être rapporteur, et je remercie aussi la Professeure Anne Heurtier, la Professeure Yannick Bleyenheuft et le Docteur Mathieu Bourguignon d'avoir accepté d'examiner ce travail. C'est un honneur pour moi de pouvoir recueillir vos commentaires qui viendront enrichir cette thèse.

Je remercie l'équipe du LATIM du Professeur Sylvain Brochard pour son accueil durant 6 mois à Brest. Sylvain, tes conseils avisés ont enrichi mon parcours. Rodolphe, ton écoute, ta disponibilité et ton envie d'entreprendre m'ont souvent aidé à franchir les obstacles. Sandra, travailler avec toi est un plaisir et j'espère pouvoir très vite échanger avec toi sur le positionnement du marqueur en C7.

Je remercie la professeure Yannick Bleyenheuft, Rodrigo, Daniela, Geoffroy et Julie pour leur accueil à Bruxelles et pour la richesse des apprentissages réalisés avec vous.

Je remercie mes compagnons angevins Gaëlle et Marie pour le partage des bons plans et des galères.

Je remercie également l'ensemble des équipes pédagogique et administrative de l'IFM3R qui par leur soutien et leur adaptation ont facilité la réalisation de cette thèse. Je remercie Fabienne, Paul, Bruno, Lorette, Fabrice, Catherine et Guillaume pour m'avoir permis de progresser dans mon activité de formateur. Yann, je souhaite t'exprimer ma reconnaissance car par ta disponibilité et ta clairvoyance, tu as accompagné, orienté et soutenu mon parcours professionnel depuis ma sortie de l'école de kinésithérapie.

Je remercie tous les enfants et leur famille qui ont accepté de participer aux études de ce travail de thèse.

Je remercie mes parents, mes frères et sœurs qui m'ont permis d'entreprendre. Patricia, je vous remercie pour votre curiosité pour mon travail, votre soutien moral et technique. Enfin, Emilie et Alix, je vous réserve ces dernières lignes, votre présence au quotidien a rendu possible la réalisation de mon projet de thèse.



# Table des matières

---

<b>INTRODUCTION GENERALE .....</b>	<b>1</b>
<b>CHAPITRE 1 CONTEXTE THEORIQUE.....</b>	<b>5</b>
1.1 NEUROANATOMIE FONCTIONNELLE DES SYSTEMES SOMATOSENSORIEL ET MOTEUR.....	6
1.1.1 <i>Neuroanatomie du système colonnes dorsales – lemnisque médian.....</i>	7
1.1.2 <i>Contrôle de la motricité volontaire : cortex moteur et voie descendante corticospinale.....</i>	12
1.1.3 <i>Développement du système nerveux central chez le nourrisson (plasticité adaptative naturelle) 15</i>	
1.1.4 <i>Systèmes somatosensoriel et moteur ou système sensorimoteur ?.....</i>	19
1.2 EVALUATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE DU SYSTEME SENSORIMOTEUR .....	20
1.2.1 <i>EEG et sources du signal.....</i>	22
1.2.2 <i>EEG et artefacts.....</i>	24
1.2.3 <i>Localisation des sources .....</i>	28
1.2.4 <i>Oscillations corticales du cortex sensorimoteur.....</i>	30
1.2.5 <i>Cohérence cortico-cinématique.....</i>	33
1.2.6 <i>Connectivité fonctionnelle de repos .....</i>	35
1.3 PARALYSIE CEREBRALE (PC) .....	36
1.3.1 <i>Définition et épidémiologie de la PC.....</i>	36
1.3.2 <i>Physiopathologie de la PC .....</i>	37
1.3.3 <i>Diagnostic de la PC.....</i>	43
1.3.4 <i>PC et classification de la fonction motrice.....</i>	44
1.3.5 <i>Expression clinique de la PC.....</i>	48
1.3.6 <i>Interventions pour l'individu avec PC et preuves disponibles.....</i>	53
1.4 NEUROPLASTICITE DU SYSTEME SENSORIMOTEUR DE L'ENFANT AVEC PCU .....	55
1.4.1 <i>Neuroplasticité post-lésionnelle du système sensorimoteur .....</i>	55
1.1.1 <i>Neuroplasticité post-intervention.....</i>	59
<b>CHAPITRE 2 RYTHME MU : ETAT DE L'ART CHEZ L'ENFANT AU DEVELOPPEMENT TYPIQUE ET AVEC PC.....</b>	<b>61</b>
2.1 ARTICLE 1 : MU RHYTHM: STATE OF THE ART WITH SPECIAL FOCUS ON CEREBRAL PALSY.....	62
<b>CHAPITRE 3 DEVELOPPEMENT D'UN PARADIGME EXPLORATOIRE DE TROIS SIGNAUX NEUROPHYSIOLOGIQUES DU CORTEX SENSORIMOTEUR EN EEG-HD SPECIFIQUE AU JEUNE ENFANT PCU.....</b>	<b>78</b>
<b>CHAPITRE 4 ÉVALUATION DU TRAITEMENT PROPRIOCEPTIF SPINO-CORTICAL CHEZ L'ENFANT DE 1 A 4 ANS AVEC PCU A L'AIDE DE LA CKC, UNE ETUDE OBSERVATIONNELLE AVEC EEG-HD .....</b>	<b>90</b>
4.1 ARTICLE 2 : ASSESSING SPINO-CORTICAL PROPRIOCEPTIVE PROCESSING IN CHILDHOOD UNILATERAL CEREBRAL PALSY WITH CORTICOKINEMATIC COHERENCE.....	91

<b>CHAPITRE 5 DESCRIPTION PRELIMINAIRE DE LA REACTIVITE DES OSCILLATIONS CORTICALES SENSORIMOTRICES INDUITES PAR DES MOUVEMENTS PASSIFS DES DOIGTS CHEZ LE JEUNE ENFANT AVEC PARALYSIE CEREBRALE UNILATERALE.....</b>	<b>106</b>
<b>CHAPITRE 6 DISCUSSION GENERALE .....</b>	<b>122</b>
6.1 SYNTHESE DES RESULTATS OBTENUS.....	123
6.2 LIMITES ET PERSPECTIVES.....	126
6.2.1 <i>L'hémisphère contra-lésionnel de l'enfant avec PCU est-il non lésé ?</i> .....	126
6.2.2 <i>Fiabilité test-retest</i> .....	127
6.2.3 <i>Lien entre signal neurophysiologique et fonction sensorimotrice</i> .....	128
6.2.4 <i>Exploration de l'activité corticale sensorimotrice chez l'enfant avec PCB</i> .....	129
6.3 CONCLUSION .....	131
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>132</b>
<b>PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS.....</b>	<b>161</b>

## Liste des figures

---

FIGURE 1-1. RESEAU AFFERENT COLONNES DORSALES – LEMNISQUE MEDIAN ADAPTE DE PURVES ET AL., 2018.....	9
FIGURE 1-2. ANATOMIE DU CORTEX SENSORIMOTEUR PRIMAIRE (SM1) D'APRES HAINES & MIHAILOFF, 2017. ....	10
FIGURE 1-3. ORGANISATION SOMATOTOPIQUE DU CORTEX SOMOTASENSORIEL PRIMAIRE (S1) D'APRES HAINES & MIHAILOFF, 2017. .....	11
FIGURE 1-4. HIERARCHIE DU SYSTEME MOTEUR D'APRES HAINES & MIHAILOFF, 2017. ....	12
FIGURE 1-5. CORTEX MOTEUR ADAPTE DE HAINES & MIHAILOFF, 2017.....	13
FIGURE 1-6. ORGANISATION SOMATOTOPIQUE DE L'AIRES MOTRICE PRIMAIRE D'APRES HAINES & MIHAILOFF, 2017.....	14
FIGURE 1-7. RESOLUTION SPATIALE EN FONCTION DE LA RESOLUTION TEMPORELLE DES DIFFERENTES TECHNIQUES D'EXPLORATION DU CERVEAU HUMAIN D'APRES LAUREYS ET AL., 2002.....	21
FIGURE 1-8. PROJECTION DE 256 ELECTRODES SUR UN CERVEAU HUMAIN NON LESE EN 3 DIMENSIONS D'APRES SEECK ET AL., 2017. .....	21
FIGURE 1-9. ORIENTATION DES DIPOLES SUIVANT LEUR POSITION DANS UN GYRUS OU UN SILLON D'APRES HARI & PUCE, 2017. ....	22
FIGURE 1-10. ILLUSTRATIONS DES COURANTS ELECTRIQUES SECONDAIRES ENREGISTRES PAR ELECTROENCEPHALOGRAMME D'APRES BEAR ET AL., 2020. ....	23
FIGURE 1-11. CHAMPS ELECTRIQUES PRIMAIRES ET SECONDAIRES CREEES AVEC UN POTENTIEL POST-SYNAPTIQUE DENDRITIQUE EXCITATEUR A L'ECHELLE DU NEURONE PYRAMIDAL (GLOOR, 1985) ET A L'ECHELLE DE LA TETE (HARI & PUCE, 2017).....	24
FIGURE 1-12. ARTEFACTS DUS AUX MOUVEMENTS DES YEUX ENREGISTRES AVEC DES ELECTRODES POSITIONNEES SUR LE VISAGE D'APRES HARI & PUCE, 2017. ....	26
FIGURE 1-13. MUSCLES DU VISAGE ADAPTE DE HARI & PUCE, 2017. ....	26
FIGURE 1-14. ELECTROCARDIOGRAMME TYPIQUE CHEZ L'HUMAIN D'APRES HARI & PUCE, 2017. ....	27
FIGURE 1-15. ASPECT DES ARTEFACTS D'ELECTRODES ENREGISTRES EN ELECTROENCEPHALOGRAMME ADAPTE DE HARI & PUCE, 2017. .....	28
FIGURE 1-16. SCHEMA RECAPITULATIF DE LA PROCEDURE POUR REALISER DE L'IMAGERIE DE SOURCES ELECTRIQUES (ISE) D'APRES HE ET AL., 2018. ....	29
FIGURE 1-17. EFFETS DES ACTIVITES EVOQUEES ET INDUITES SUR LE MOYENNAGE DU SIGNAL EEG D'APRES HARI & PUCE, 2017. ...	31
FIGURE 1-18. MODULATION DU RYTHME MU LORS DE L'EXECUTION D'UNE ACTION D'APRES BARDOUILLE ET AL., 2019. ....	32
FIGURE 1-19. PROCEDURE DETAILLEE PERMETTANT D'ETABLIR LA COHERENCE CORTICO-CINEMATIQUE D'APRES PIITULAINEN ET AL., 2018.....	33
FIGURE 1-20. PIC DE COHERENCE ENTRE DES MOUVEMENTS DE LA MAIN A 3 Hz ET DES OSCILLATIONS CORTICALES LOCALISEES DANS LE CORTEX SENSORIMOTEUR PRIMAIRE CONTROLATERALE D'APRES BOURGUIGNON ET AL., 2019. ....	34
FIGURE 1-21. EVOLUTION DES RESEAUX FONCTIONNELS DE REPOS ETABLIS CHEZ LE NOURRISSON D'APRES GAO ET AL., 2017. ....	36
FIGURE 1-22. ASSOCIATION ENTRE L'AGE GESTATIONNEL ET LA PREVALENCE DE LA PARALYSIE CEREBRALE D'APRES GRAHAM ET AL., 2016.....	38
FIGURE 1-23. PATTERN D'IMAGERIE PREDICTIF DE LA PARALYSIE CEREBRALE ET MOMENT DE SURVENU DE LA LESION D'APRES KRÄGELOH- MANN & HORBER, 2007. ....	40

FIGURE 1-24. PATTERN D'IMAGERIE RETROUVE D'APRES LA TOPOGRAPHIE DE L'ATTENTE MOTRICE DES INDIVIDUS AVEC PC D'APRES KRÄGELOH-MANN & HORBER, 2007.....	43
FIGURE 1-25. TOPOGRAPHIE DE L'ATTEINTE MOTRICE DE L'INDIVIDU AVEC PARALYSIE CEREBRALE SELON GRAHAM ET AL., 2016. ....	46
FIGURE 1-26. GROSS MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION SYSTEM (GMFCS) - EXPANDED AND REVISED (E&R) POUR LES ENFANTS DE 6 A 12 ANS. ILLUSTRATION ET DESCRIPTION DU CANCHILD.....	47
FIGURE 1-27. EFFET DU SYNDROME DU NEURONE MOTEUR SUPERIEUR OU SYNDROME PYRAMIDAL SELON GRAHAM ET AL., 2016. CENTRAL NERVOUS SYSTEM (CNS); LOWER MOTOR NEURONS (LMNs); UPPER MOTOR NEURON (UMN). ....	49
FIGURE 1-28. CLASSIFICATION DE LA FONCTION SOMATOSENSORIALE PROPOSEE PAR BRUN ET AL., 2021. ....	50
FIGURE 1-29. EVOLUTION DE LA GROSS MOTOR FUNCTION MEASURE (GMFM) CHEZ L'ENFANT ET LE JEUNE ADULTE AVEC PARALYSIE CEREBRALE SUIVANT LA CLASSIFICATION A LA GROSS MOTOR FUNCTION CLASSIFICATION SYTEM (GMFCS) D'APRES HANNA ET AL., 2009. LES LIGNES BLEUES INDIQUENT LES PICS DE CAPACITE SUIVANT LA GMFCS. ....	51
FIGURE 1-30. EVOLUTION DE L'ASSISTING HAND ASSESSMENT (AHA) CHEZ L'ENFANT AVEC PARALYSIE CEREBRALE UNILATERALE SUIVANT LA CLASSIFICATION A LA MANUAL ABILITY CLASSIFICATION SYSTEM (MACS) D'APRES KLEVBERG ET AL., 2021. LES LIGNES EN POINTILLEES VERTICALES DONNENT LES AGES D'ACQUISITION D'UN NIVEAU DE 90% DU NIVEAU FINAL SELON LA MACS. ....	52
FIGURE 1-31. EVOLUTION DU PEDIATRIC EVALUATION OF DISABILITY INVENTORY (PEDI) CHEZ L'ENFANT AVEC CP SUIVANT LA CLASSIFICATION A LA MANUAL ABILITY CLASSIFICATION SYSTEM (MACS) D'APRES BURGESS ET AL., 2020.....	53
FIGURE 1-32. PREUVES DISPONIBLES CIBLEES SUR LA FONCTION MOTRICE ET SUR LA PRISE EN CHARGE PRECOCE DE L'INDIVIDU AVEC PARALYSIE CEREBRALE ADAPTE DE NOVAK ET AL., 2020. LE DIAMETRE DES CERCLES RENSEIGNE LE NOMBRE D'ESSAI CONTROLE RANDOMISE REALISE ET LA COULEUR L'EFFET DES INTERVENTIONS. UN CERCLE VERT INDIQUE UNE INTERVENTION AYANT MONTREE UNE EFFICACITE AVEC UN HAUT NIVEAU DE PREUVE ET UN CERCLE ROUGE INDIQUE UNE INTERVENTION AYANT MONTREE SON INEFFICACITE AVEC UN HAUT NIVEAU DE PREUVE. ....	54
FIGURE 1-33. ZONES DE PROJECTION MEDULLAIRE DU TRACTUS CORTICOSPINAL (TCS) CHEZ LE CHAT D'APRES WILLIAMS ET AL., 2017. LE CHAT, AVANT 7 SEMAINES, A UNE PROJECTION BILATERALE DU TCS (A1). AVEC LA MATURATION, LE TCS A UNE PROJECTION QUASI-EXCLUSIVEMENT CONTROLATERALE LOCALISEE (A2). DANS LE CAS D'UNE INACTIVATION UNILATERALE PRECOCE DU TCS, LA PROJECTION DU TCS EST QUASI-ABSENTE AU NIVEAU MEDULLAIRE (B1). LE TCS CONTROLATERAL NON-INACTIVE GARDE UNE PROJECTION MEDULLAIRE BILATERALE (B2). ....	56
FIGURE 1-34. REORGANISATION DU TRACTUS CORTICOSPINAL (TCS) CHEZ L'INDIVIDU AVEC PARALYSIE CEREBRALE UNILATERALE ADAPTE DE DINOMAS, 2016. P, PARETIQUE ; SA, SEMAINE D'AMENOHREE. ....	58
FIGURE 2-1. NET OF 256 ELECTRODES PLACED OVER THE SCALP OF A 4-YEAR-OLD BOY. ....	65
FIGURE 2-2. ELECTROENCEPHALOGRAPHY SAMPLE ACQUIRED IN A 12-YEAR-OLD HEALTHY CHILD WHEN AWAKE. A MU RHYTHM AT A FREQUENCY OF 10 HZ WITH A COMB-LIKE SHAPE (MU ALPHA) IS VISUALLY IDENTIFIED OVER THE CENTRAL REGIONS (ARROW). NOTE THAT THE MU RHYTHM, CONTRARY TO THE OCCIPITAL ALPHA RHYTHM (ARROWHEAD), IS NOT MODULATED WITH EYES OPENING. YO = EYES OPEN; YF = EYES CLOSED. ....	66
FIGURE 2-3. . DYNAMICS OF THE MU BETA RHYTHM IN A YOUNG HEALTHY ADULT WHO PARTICIPATED IN A MAGNETOENCEPHALOGRAPHY (MEG) STUDY THAT COMPARED DIFFERENT METHODS AIMED AT LOCALISING THE SM1 CORTEX (BOURGUIGNON ET AL., 2013). THE PARTICIPANT WAS INSTRUCTED TO MAKE SINGLE BRISK EXTENSIONS OF HAND FINGERS IN RESPONSE TO AUDITORY STIMULI (ABOUT 200 AUDITORY STIMULATIONS, 1 KHZ PURE TONES, 100-MS DURATION, 60 DB ABOVE HEARING THRESHOLD, 2.5- TO	



3.5-SEC RANDOM INTER-STIMULUS INTERVAL) DELIVERED VIA EARPLUGS. MEG EPOCHS WERE EXTRACTED FROM -1.5 TO 3 SEC RELATIVE TO MOVEMENT ONSET. A MORLET WAVELET-BASED TIME-FREQUENCY DECOMPOSITION WAS APPLIED TO ALL EPOCHS WITH A STANDARD TIME-FREQUENCY COMPROMISE. THE FIGURE IS DERIVED FROM A MEG SENSOR PLACED OVER THE LEFT SM1 CORTEX AND AT ABOUT 20 HZ, SHOWING AN EVENT-RELATED DESYNCHRONISATION (DARK BLUE IN A, DECREASED POWER IN B) BETWEEN 0.1 AND 0.5 SEC, FOLLOWED BY AN EVENT-RELATED (RE-)SYNCHRONISATION (RED IN A, INCREASED POWER IN B) PEAKING AT ABOUT 0.7 SEC. ....	67
<i>FIGURE 3-1. ILLUSTRATION DES CONDITIONS ENVIRONNEMENTALES UTILISEES POUR EVALUER LA COHERENCE CORTICO-CINEMATIQUE ET LA REACTIVITE DU RYTHME MU INDUITE PAR UNE MOBILISATION DES DOIGTS CHEZ UN ENFANT DE 4 ANS. ....</i>	83
<i>FIGURE 3-2. ILLUSTRATION DES CONDITIONS ENVIRONNEMENTALES UTILISEES POUR ENREGISTRER L'ACTIVITE ELECTRIQUE DE REPOS CHEZ UN ENFANT DE 4 ANS. ....</i>	89
<i>FIGURE 4-1. EXPERIMENTAL DESIGN. AH = AFFECTED HAND; N-AH = NON AFFECTED HAND; ISI = INTER-STIMULI INTERVAL; <math>\leftrightarrow</math> = RANDOM ORDER. ....</i>	96
<i>FIGURE 4-2. ILLUSTRATION OF RESULTS OBTAINED IN THE SAME CHILD (PARTICIPANT 3) FOR THE AFFECTED AND NON-AFFECTED HANDS. A = INDIVIDUAL CORTICOKINEMATIC COHERENCE (CKC) SPECTRA. B = SENSORS LOCATION OF CKC PEAKS AT 4 HZ. C = SOURCE LOCATION OF CKC PEAKS AT 4 HZ, SHOWING THAT THE PEAK WAS LOCATED IN THE MESIAL CENTRAL CORTICAL AREA OF THE NON-LESIONED HEMISPHERE (BLUE REGION), AND IN THE LATERAL CENTRAL CORTICAL AREA OF THE LESIONED HEMISPHERE (RED REGION). ....</i>	100
<i>FIGURE 4-3. INDIVIDUAL COHERENCE SPECTRA FOR EACH PARTICIPANT. EACH GRAY TRACE REPRESENTS THE MAXIMUM COHERENCE BETWEEN THE ELECTROENCEPHALOGRAPHY (EEG) AND ACCELEROMETER SIGNALS FOR A SINGLE INDIVIDUAL. BLACK TRACES ARE GROUP AVERAGES. ....</i>	101
<i>FIGURE 5-1. MODULATIONS LIEES A L'EVENEMENT DE LA PUISSANCE DU RYTHME MU BETA CHEZ 22 ADULTES TYPIQUES. ERS = RESYNCHRONISATION ; ERD = DESYNCHRONISATION. LA COURBE NOIRE REPRESENTE LA MODULATION LIEE A UNE MOBILISATION PASSIVE DE L'INDEX. LA COURBE GRISE REPRESENTE LA MODULATION LIEE A UNE STIMULATION TACTILE PNEUMATIQUE DE L'INDEX. LA LIGNE HORIZONTALE CORRESPOND A LA PUISSANCE DE REFERENCE DU RYTHME MU DURANT LA PERIODE DE REPOS PRE-STIMULUS. TOUTES MODULATIONS SITUEES SOUS LA BARRE HORIZONTALE SONT DES DIMINUTIONS DE LA PUISSANCE (C.-A.-D. DES ERD). TOUTES MODULATIONS SITUEES AU-DESSUS DE LA BARRE DE REFERENCE SONT DES AUGMENTATIONS DE LA PUISSANCE (C.-A.-D. DES ERS). ADAPTE DE PARKKONEN ET AL., (2015). ....</i>	109
<i>FIGURE 5-2. ILLUSTRATION DES RESULTATS OBTENUS CHEZ LE MEME ENFANT (PARTICIPANT 5) POUR LA MAIN NON AFFECTEE. I = REPRESENTATION TEMPS-FREQUENCE D'UN SUJET AGE DE 4 ANS AU NIVEAU DE 4 ELECTRODES CENTRALES (54, 61, 78, 79) LORS LA MOBILISATION DE LA MAIN NON ATTEINTE. L'AXE DES X INDIQUE LE TEMPS EN MS APRES LE STIMULUS (LIGNE CONTINUE ROUGE), L'AXE DES Y INDIQUE LA FREQUENCE. L'ECHELLE DE COULEUR INDIQUE LA PUISSANCE RELATIVE A CHAQUE FREQUENCE PAR RAPPORT A LA PERIODE DE REPOS DE BASE, DE SORTE QUE LE BLEU FONCE INDIQUE UNE DESYNCHRONISATION LIEE AUX EVENEMENTS ET LE JAUNE-ORANGE UNE RESYNCHRONISATION LIEE AUX EVENEMENTS. A = FENETRE D'INTERET DANS LA BANDE ALPHA DURANT LE MOUVEMENT; B = FENETRE D'INTERET DANS LA BANDE BETA DURANT LE MOUVEMENT. II = CARTOGRAPHIE DES DESYNCHRONISATIONS (ERD) AU NIVEAU DES SENSEURS DANS LA BANDE DE FREQUENCE ALPHA (6 ET 10 HZ) DANS UNE FENETRE TEMPORELLE DE 150 A 1150 MS APRES LE DEBUT DU MOUVEMENT ; III = CARTOGRAPHIE DES ERD AU NIVEAU DES SENSEURS DANS LA BANDE DE FREQUENCE BETA (13 ET 22 HZ) DANS UNE FENETRE DE 150 A 1150 MS APRES LE DEBUT DU</i>	

MOUVEMENT ; IV = LOCALISATION DES PICS D'ERD DANS LES BANDES ALPHA (EN ROUGE) ET BETA (EN BLEU) SUR L'IRM  
STRUCTURELLE DE L'INDIVIDU 5 DANS LA FENETRE DE 150 A 1150 MS APRES LE DEBUT DU MOUVEMENT. .... 115

## Liste des tableaux

---

<i>TABLEAU 1-1. SIGNAUX BIOLOGIQUES ENREGISTRABLES PAR ELECTROENCEPHALOGRAMME (EEG) D'APRES HARI &amp; PUCE, 2017. ...</i>	25
<i>TABLEAU 1-2. FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES A LA PARALYSIE CEREBRALE D'APRES SHEPHERD ET AL., 2018. ....</i>	39
<i>TABLEAU 2-1. SUMMARY OF 16 ARTICLES WITH ORIGINAL DATA ON MU RHYTHM IN PATIENTS WITH CEREBRAL PALSY. ....</i>	71
<i>TABLEAU 4-1. DEMOGRAPHIC DATA .....</i>	95
<i>TABLEAU 4-2. MAXIMAL COHERENCE LEVEL AT CENTRAL AREA CONTRALATERAL TO FINGER MOVEMENTS .....</i>	102
<i>TABLEAU 5-1. DONNEES DEMOGRAPHIQUES .....</i>	111
<i>TABLEAU 5-2. DESYNCHRONISATIONS REPEREES DANS L'ESPACE DES SOURCES EN ZONE CENTRALE ENTRE 150 ET 1150 MS APRES LA MOBILISATION PASSIVE DES 4 DERNIERS DOIGTS. ....</i>	117
<i>TABLEAU 5-3. RESYNCHRONISATIONS REPEREES DANS L'ESPACE DES SOURCES EN ZONE CENTRALE ENTRE 1500 ET 2500 MS APRES LA MOBILISATION PASSIVE DES 4 DERNIERS DOIGTS. ....</i>	117

## Liste des abréviations

---

AHA	Assisting hand assessment
BEM	Boundary element method
CKC	Cohérence cortico-cinématique
CIF	Classification internationale du fonctionnement
EEG	Electroencéphalographie
EEG-hd	Electroencéphalogramme - haute densité
EPSP	Potentiel post-synaptique excitateur
ERD	Event-related desynchronisation
ERS	Event-related synchronisation
F0	Fréquence du mouvement
F1	Fréquence de la première harmonique du mouvement
FEM	Finite element method
GMs	General movements
GMFCS	Gross motor function classification system
GMFCS E&R	Gross motor function classification system expanded and revised
GMFM	Gross motor function measure
HABIT-ILE	Hand and arm bimanual intensive therapy including lower extremities
HINE	Hammersmith infant neurological examination
IC	Intervalle de confiance
ICA	Independent component analysis
ICC	Coefficient de corrélation intra-classe
IPSP	Potentiel post-synaptique inhibiteur
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMd	Imagerie par résonance magnétique de diffusion
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
IRMs	Imagerie par résonance magnétique structurale
ISE	Imagerie de sources électriques
ISI	Inter-stimuli interval
M1	Cortex moteur primaire
MACS	Manual ability classification system
MEG	Magnétoencéphalographie
MN	Norme minimale
MNE	Minimum-Norm-Estimates

PEDI	Pediatric evaluation of disability inventory
PC	Paralyse cérébrale
PCU	Paralyse cérébrale unilatérale
PCB	Paralyse cérébrale bilatérale
PE	Potentiel évoqué
S1	Cortex somatosensoriel primaire
S2	Cortex somatosensoriel secondaire
SEM	Standard error of the mean
SCPE	Surveillance of cerebral palsy in Europe
SEPs	Somatosensory evoked potentials
SM1	Cortex sensorimoteur primaire
SMT	Stimulation magnétique transcranienne
TCS	Tractus corticospinal

# Introduction générale

---

Le mouvement humain est la résultante d'une interaction dynamique entre la perception, la cognition et les systèmes d'action. L'action motrice humaine est ainsi supportée par les systèmes moteur et somatosensoriel qui ont historiquement été décrits comme indépendants. Ces deux systèmes impliquent de nombreuses structures neurologiques avec des entités fonctionnelles spécifiques. Chez le nouveau-né et le nourrisson, ces deux systèmes présentent une neuroplasticité naturelle très intense et une grande vulnérabilité.

Le développement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a rendu possible l'exploration in-vivo de cette neuroplasticité fonctionnelle et structurale chez l'enfant en apportant des informations sur l'organisation cérébrale in vivo avec une excellente résolution spatiale. Cependant, l'IRM présente des limitations du fait de sa mauvaise résolution temporelle. Au cours de la dernière décennie, l'électro-encéphalographie (EEG), qui mesure les variations de différences de potentiels électriques entre 2 électrodes posées sur le scalp au cours du temps, a regagné en intérêt grâce au développement de l'EEG haute densité (EEG-hd), qui enregistre les signaux en utilisant 64 à 256 électrodes, améliorant la résolution spatiale tout en garantissant une excellente résolution temporelle des phénomènes cérébraux étudiés. Cette technique permet d'estimer les sources cérébrales sous-jacentes aux distributions des signaux EEG avec une précision spatiale à l'échelle sublobaire. L'EEG, qui est un examen non invasif, répliquable et qui permet un suivi chronologique et dynamique des phénomènes cérébraux, a ainsi été utilisé pour investiguer le fonctionnement du système cérébral sensorimoteur chez le jeune enfant au développement typique.

La paralysie cérébrale (PC) est un tableau clinique dont la présence d'un trouble moteur permanent est par définition une constante, et est la conséquence d'une lésion cérébrale précoce fixée touchant un ou plusieurs systèmes cérébraux en développement, dont le système moteur. Même si cette lésion est non progressive, elle impacte le développement cérébral post-lésionnel. Une (ré)éducation motrice précoce des enfants présentant une PC, comprenant des interventions basées sur les théories de l'apprentissage moteur et l'entraînement spécifique à la tâche, est recommandée pour améliorer la fonction motrice, principalement à partir de preuves scientifiques indirectes.

Les études de plasticité cérébrale poursuivent les objectifs de mieux comprendre le développement cérébral typique et atypique post-lésionnel et d'identifier la neuroplasticité induite par les thérapies. La PC de forme unilatérale spastique (PCU), qui représente 30% des enfants avec PC, a ainsi été proposée comme modèle d'étude de la (ré)organisation cérébrale post-lésionnelle du système sensorimoteur.

Il existe peu d'études en EEG du système sensorimoteur chez le jeune enfant avec PCU. Ces données, en compléments des données en IRM, sont nécessaires pour comprendre les effets de la lésion cérébrale précoce et des thérapies motrices sur la plasticité. Ainsi, **l'objectif principal de cette thèse est de caractériser le fonctionnement du cortex sensorimoteur par EEG-hd chez le jeune enfant avec PCU. Pour proposer ce type d'analyse, il est nécessaire de développer les paradigmes de passation, d'enregistrement et de traitement du signal spécifique au jeune enfant avec PC.**

Dans le chapitre 1, le cadre théorique sur lequel s'appuie l'objectif principal de cette thèse est détaillé. Dans un premier temps, les systèmes somatosensoriel et moteur ainsi que leur développement sont décrits. Ensuite, les signaux électrophysiologiques renseignant la plasticité cérébrale ou l'activité du système sensorimoteur chez l'individu typique sont caractérisés. Enfin la population PC est définie et la plasticité cérébrale déjà identifiée chez cette population est précisée.

Le chapitre 2 investit dans une revue les connaissances disponibles sur les oscillations corticales sensorimotrices ou rythme mu chez l'enfant au développement typique et chez l'enfant avec PC. Les données acquises lors de cette investigation ont servi les développements du paradigme exploratoire et de la méthodologie du traitement du signal (Article 1).

Le chapitre 3 présente la conception du paradigme exploratoire de trois signaux neurophysiologiques du cortex sensorimoteur en EEG-hd spécifique au jeune enfant PCU. Ce chapitre synthétise l'ensemble des données sélectionnées pour concevoir un paradigme réaliste avec l'âge des enfants et ciblant la fonction sensorimotrice.

Le chapitre 4 explore le traitement proprioceptif cortical de l'hémisphère lésé et non lésé du jeune enfant PCU à partir de la cohérence cortico-cinématique (CKC). Ce chapitre apporte des éléments sur la faisabilité d'utiliser l'EEG-hd chez le jeune enfant et sur la validité de la CKC chez la population avec PC. Il renseigne aussi la méthodologie de pré-traitement du signal EEG choisie et celle de la reconstruction des sources (Article 2).

Le chapitre 5 décrit les résultats préliminaires de la réactivité des oscillations corticales sensorimotrices induites par une mobilisation passive chez le jeune enfant avec PCU. Ce chapitre apporte des informations sur la concordance des premiers signaux traités avec la littérature et précise la méthodologie retenue pour explorer les données (Article 3).



Dans le chapitre 6 (discussion générale), les implications et perspectives futures des principaux résultats de cette thèse sont discutées à partir des chapitres 2 à 5.

# Chapitre 1 Contexte théorique

---

## 1.1 Neuroanatomie fonctionnelle des systèmes somatosensoriel et moteur

Le mouvement est un aspect essentiel de la vie. Il est indispensable à notre survie en permettant entre autres les activités de jeux, de déplacement, d'alimentation et d'interaction sociale. Le contrôle moteur est défini comme la capacité à réguler ou diriger les mécanismes essentiels au mouvement (Shumway-Cook & Woollacott, 2016).

L'approche contemporaine des systèmes du contrôle moteur propose que le mouvement émerge d'une interaction entre l'individu, la tâche et l'environnement (Shumway-Cook & Woollacott, 2016). Le mouvement n'est donc pas uniquement le résultat de programmes moteurs spécifiques aux muscles ou de réflexes stéréotypés, mais il est la résultante d'une interaction dynamique entre la perception, la cognition et les systèmes d'action (Shumway-Cook & Woollacott, 2016).

Les informations auditives, visuelles et somatosensorielles à l'origine de la perception sont ainsi des sources sensorielles indispensables à l'exécution d'un mouvement dirigé vers un objectif dans un environnement donné (Schmidt et al., 2018). Ces afférences jouent un rôle prioritaire lors de l'élaboration du mouvement et lors du contrôle de sa réussite (D. A. Rosenbaum, 2009).

Lors de l'élaboration de la commande motrice du mouvement à effectuer, les afférences vont apporter des informations essentielles sur les conditions initiales dans lesquelles le mouvement sera exécuté. Le cerveau doit idéalement disposer des informations sensorielles provenant de l'environnement externe et de l'état interne du corps (Hooks, 2017). Les afférences proprioceptives apportent spécifiquement ces informations sur l'état interne du corps.

Lors de l'exécution du mouvement, le contrôle en ligne de l'action nécessite des rétroactions sensorielles qui renseignent les erreurs motrices. Lors d'une tâche de manipulation, les afférences proprioceptives et tactiles sont par exemple indispensables pour créer un modèle prédictif des conséquences du mouvement (modèle direct interne), pour comparer le résultat du mouvement à cette prédiction et si besoin pour réajuster la commande motrice pendant ou après le mouvement (Johansson et al., 2009).

Comme décrit ci-dessus, l'exécution d'un mouvement est dépendant des systèmes moteur et perceptifs et en particulier du système somatosensoriel. Ces deux systèmes, historiquement décrits comme indépendants (de Haan & Dijkerman, 2020), impliquent de nombreuses structures neurologiques avec des entités fonctionnelles spécifiques.

Ici, nous préciserons dans un premier temps, les corrélats entre neuroanatomie et entités fonctionnelles des deux systèmes impliqués spécifiquement dans les mouvements de la main. Ces données de neuroanatomie fonctionnelle sont décrites à partir des ouvrages suivants (Hudspeth et al., 2013) (Haines & Mihailoff, 2017) (Purves et al., 2018). Dans un second temps, nous détaillerons les changements développementaux précoces des deux systèmes. Enfin, nous discuterons la dichotomie entre système somatosensoriel et système moteur.

### 1.1.1 Neuroanatomie du système colonnes dorsales – lemnisque médian

Le système somatosensoriel ou somesthésique est le plus diversifié des systèmes sensoriels. Il transmet et analyse les informations tactiles, proprioceptives ainsi que la douleur provenant de sources internes et externes. Le système colonnes dorsales-lemnisque (lemniscus) médian, qui prend en charge la discrimination tactile et la proprioception, sera détaillé car spécifiquement étudié dans cette thèse.

#### *1.1.1.1 Les récepteurs somatosensoriels de la discrimination tactile et de la proprioception*

Pour être transmise au système somatosensoriel, l'information externe est convertie en un signal électrique grâce à des mécanorécepteurs. Cette conversion est appelée transduction.

Chaque type morphologique de mécanorécepteur répond à différents stimuli tactiles. Les récepteurs cutanés tactiles sont situés dans l'épiderme et le derme de la peau glabre et velue. 5 récepteurs sont distingués :

- le corpuscule de Meissner répond au déplacement de la peau et à des vibrations basses fréquences de 5 à 40 Hz ;
- le récepteur du follicule pileux renseigne l'orientation et la vitesse d'un mouvement ;
- le corpuscule de Pacini répond à des vibrations hautes fréquences (60-300 Hz) qui peuvent être transmises écologiquement par les objets ;
- la cellule de Merkel est sensible aux formes et textures des objets ;
- le corpuscule de Ruffini s'active à l'étirement de la peau.

Les récepteurs de la proprioception sont, eux, localisés dans les muscles, les capsules articulaires et les tendons. Le fuseau neuromusculaire signale le changement de longueur musculaire. Il est composé de fibres intrafusales à sac nucléaire et à chaîne nucléaire qui renseignent respectivement la vitesse ainsi que la direction des mouvements et la position statique des membres. De plus, les organes tendineux de Golgi situés au niveau des tendons

informent sur le niveau de tension de ces structures. Enfin, le corpuscule de Ruffini qui se situe au niveau articulaire précise la position du membre et les mouvements articulaires.

#### *1.1.1.2 Le réseau afférent somatosensoriel colonnes dorsales - lemnisque médian*

Les informations périphériques somatosensorielles tactiles et proprioceptives sont acheminées vers les centres supra-segmentaires par un réseau afférent colonnes dorsales – lemnisque médian qui comprend des voies distinctes mais parallèles. Seul le réseau spécifique aux informations somatosensorielles provenant des membres supérieurs sera détaillé ici du fait du sujet traité dans cette thèse.

Chaque voie de ce réseau est composée de 3 neurones. Les fibres des neurones de 1<sup>er</sup> ordre pénètrent dans la moelle par les racines dorsales et empruntent ensuite le faisceau cunéiforme dans la partie latérale de la colonne dorsale. Le neurone de premier ordre du réseau somatosensoriel assure ainsi le transport de l'information afférente du récepteur au neurone de deuxième ordre situé dans le bulbe caudal au niveau des noyaux cunéiformes ou de Burdach. Les neurones de second ordre décussent ensuite dans le bulbe rachidien et forment un gros faisceau appelé le lemnisque médian. Ces neurones intermédiaires font synapses dans le thalamus au niveau du noyau ventro-postérolatéral avec les neurones de troisième ordre. Enfin, ces neurones thalamiques se projettent en passant par la capsule interne vers le gyrus postcentral sur les aires somatosensorielles primaire et secondaire.

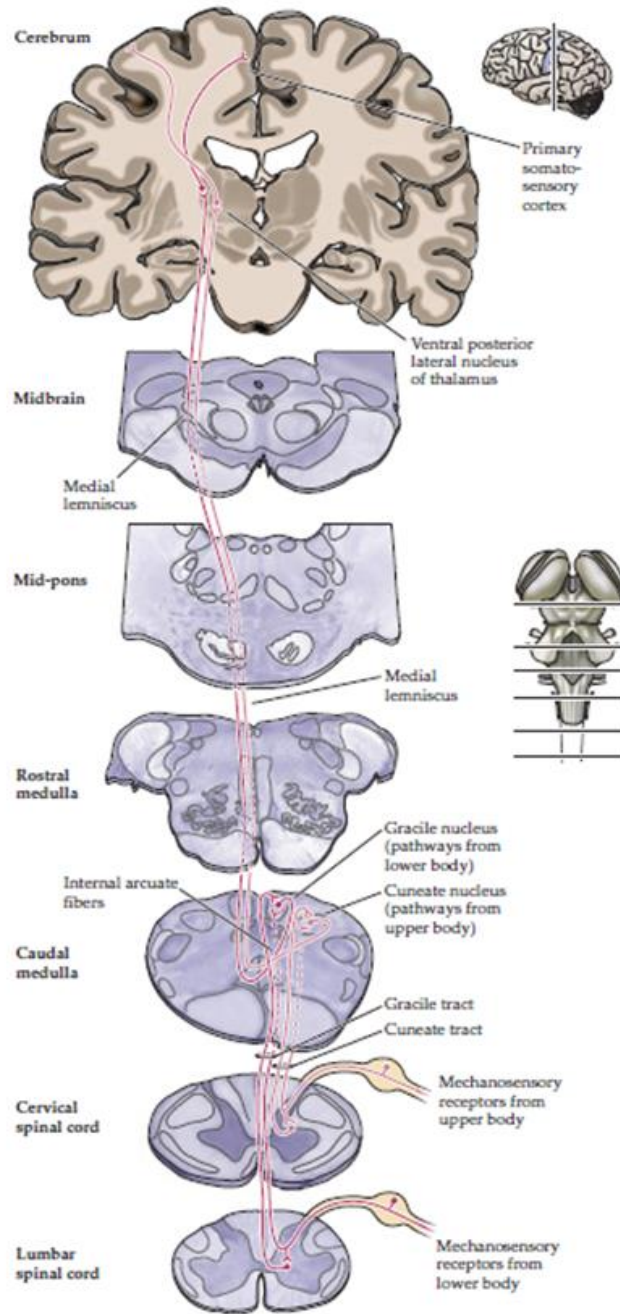


Figure 1-1. Réseau afférent colonnes dorsales – lemnisque médian adapté de Purves et al., 2018.

### 1.1.1.3 Le cortex somatosensoriel primaire

Le cortex somatosensoriel primaire ou S1 est bordé en avant par le sillon central et en arrière par le sillon postcentral. L'irrigation sanguine de cette zone est assurée par les artères cérébrales antérieure et moyenne. D'après les données histologiques, S1 peut être subdivisé en quatre champs corticaux distincts, d'avant en arrière, ce sont les aires de Brodmann 3a, 3b, 1 et 2.

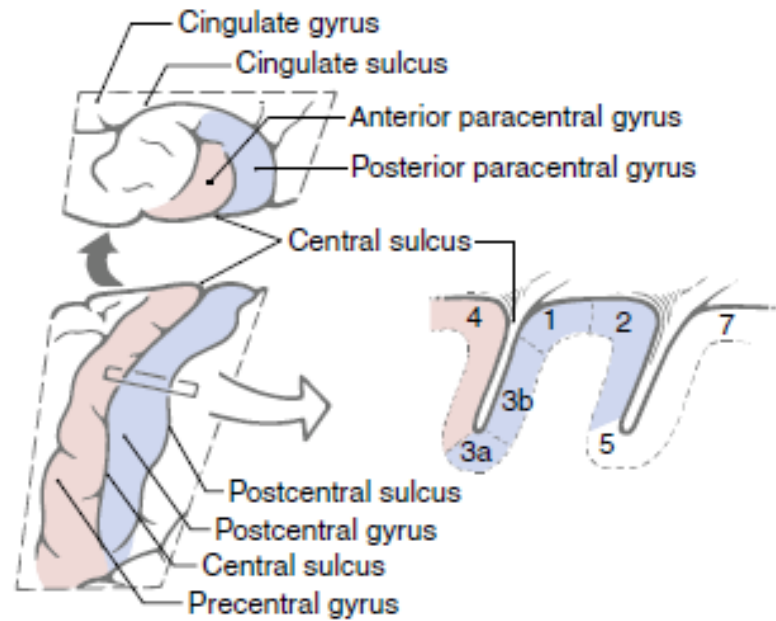


Figure 1-2. Anatomie du cortex sensorimoteur primaire (SM1) d'après Haines & Mihailoff, 2017.

Les 4 champs cytoarchitecturaux corticaux contiennent tous une représentation somatotopique de la surface corporelle ou homunculus. Ces cartes somatotopiques sont disposées selon un schéma du pied à la langue le long de l'axe médio-latéral. Cette représentation ne respecte pas les proportions corporelles véritables car elle est dépendante de la densité des récepteurs somatosensoriels. Ainsi, les régions du corps présentant une forte densité de récepteurs sensoriels, comme la main et les lèvres, ont une représentation corticale en S1 très importante et « disproportionnée ». À l'inverse, les régions à faible densité de récepteurs, comme le dos, ont une faible quantité de tissu cortical dédié.

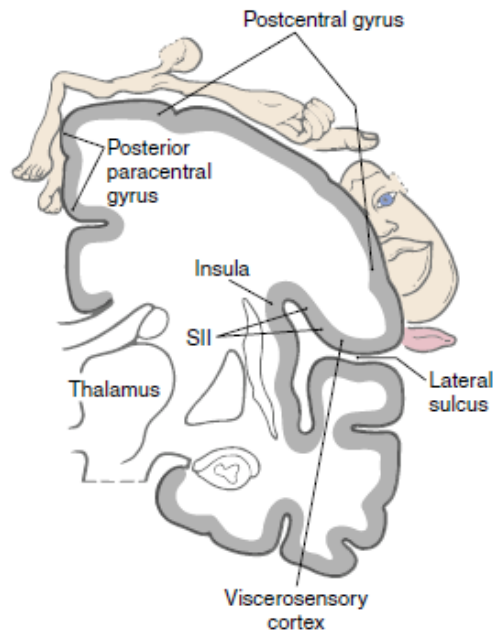


Figure 1-3. Organisation somatotopique du cortex somatosensoriel primaire (S1) d'après Haines & Mihailoff, 2017.

Chacune des quatre aires cytoarchitecturales de S1 reçoit des afférences spécifiques :

- les zones 3a et 2 réceptionnent des afférences proprioceptives provenant des fuseaux neuromusculaires (principalement la zone 3a) ainsi que des organes tendineux de Golgi et des afférences articulaires (principalement la zone 2) ;
- les aires 3b et 1 recueillent des afférences tactiles provenant de récepteurs tels que les corpuscules de Meissner et les cellules de Merkel.

#### 1.1.1.4 Le cortex somatosensoriel secondaire et le cortex pariétal postérieur

Le cortex somatosensoriel secondaire (S2) est situé en profondeur sur la berge supérieure du sillon de Sylvius. Il est alimenté par l'artère cérébrale moyenne. Il contient une représentation somatotopique grossière de la surface du corps. Il reçoit des afférences directes de toutes les subdivisions de S1 ipsilatéral et du noyau ventro-postérolatéral controlatéral. Cette zone joue un rôle important dans l'apprentissage et la mémoire tactile.

En arrière de l'aire 2, les régions corticales pariétales postérieures, plus précisément l'aire 5a et l'aire 7b, reçoivent également des entrées somatosensorielles. Ce chemin permet l'intégration des informations proprioceptives avec les systèmes visuels et auditifs. Il joue donc un rôle dans l'apprentissage et le contrôle de tâche nécessitant une coordination dans l'espace.



### 1.1.2 Contrôle de la motricité volontaire : cortex moteur et voie descendante corticospinale

Le contrôle des mouvements volontaires est complexe et multidimensionnel. Il implique de nombreuses zones du cerveau.

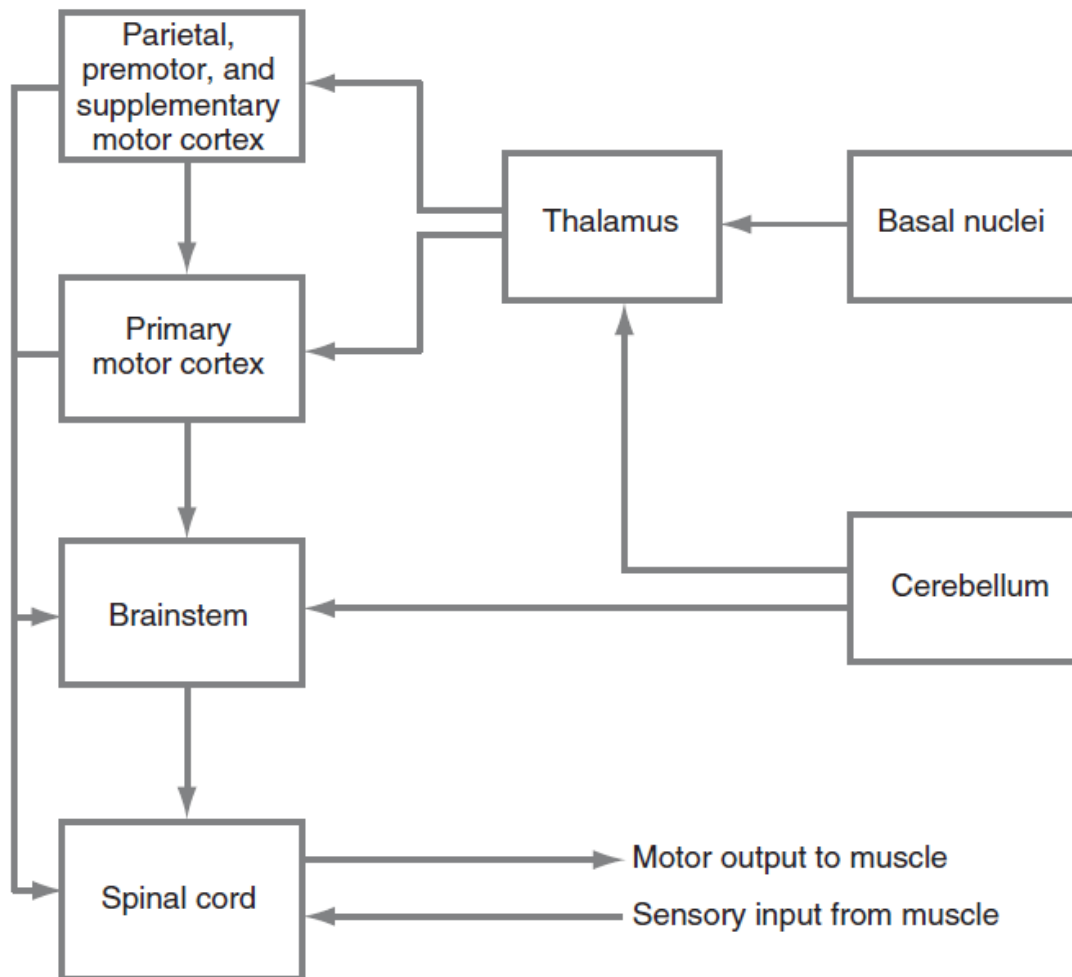


Figure 1-4. Hiérarchie du système moteur d'après Haines & Mihailoff, 2017.

Les centres de contrôle moteur du tronc cérébral sont directement impliqués dans le contrôle postural axial proximal, dans l'orientation vers des stimuli et dans la locomotion. Les systèmes de contrôle indirects situés dans les ganglions de la base et dans le cervelet sont directement impliqués dans le contrôle du mouvement et son apprentissage. Ces deux systèmes permettent respectivement de faciliter ou limiter l'initiation des mouvements, de les coordonner et de comparer le résultat réel de l'action au résultat prédit.

Les mouvements demandant de la précision et l'enchaînement de séquences complexes nécessitent un contrôle supra-spinal par le système corticospinal et le cortex moteur que nous détaillons dans le cadre de ce travail de thèse.

Ce système direct et principal du contrôle moteur est composé de zones corticales qui possèdent des projections directes vers la moelle épinière. Ces projections constituent le tractus corticospinal (TCS) ou faisceau pyramidal. Les neurones qui donnent naissance aux axones de 1<sup>er</sup> ordre corticospinaux sont situés dans les parties profondes de la couche V du cortex moteur. Ce cortex moteur est constitué de 6 aires corticales différentes :

- le cortex moteur primaire (M1) d'où partent environ 31% des fibres corticospinales ;
- les cortex prémoteur et moteur complémentaire d'où se projettent environ 29 % des fibres corticospinales ;
- le lobe frontal, plus précisément la zone précentrale et du gyrus paracentral antérieur ;
- le lobe pariétal, spécifiquement le gyrus postcentral et la zone 5, 7 du cortex pariétal supérieur.

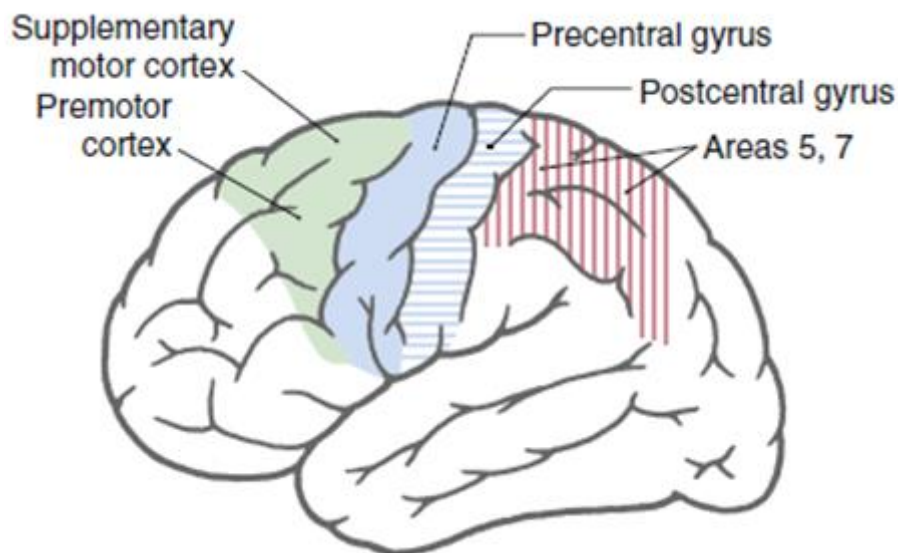


Figure 1-5. Cortex moteur adapté de Haines & Mihailoff, 2017.

Les fibres du TCS traversent la corona radiata et convergent pour entrer dans le bras postérieur de la capsule interne. Au niveau de la jonction médullospinale et de l'extrémité caudale du bulbe, 85% à 90% des fibres décussent pour pénétrer dans les cordons latéraux de la moelle controlatérale et former le faisceau corticospinal. Les fibres de ce faisceau se terminent principalement sur les parties latérales de la corne ventrale qui comprennent des neurones intermédiaires qui coordonnent l'activité des colonnes de motoneurones alpha. Ce sont ces motoneurones inférieurs qui relient le système nerveux central aux muscles squelettiques. Du fait de la décussation des voies descendantes corticospinales, l'activité motrice des membres est principalement contrôlée par le cortex moteur opposé.

### 1.1.2.1 Le cortex moteur primaire

M1 se situe dans l'aire 4 de Brodman. Il forme la partie postérieure du gyrus précentral et se prolonge en arrière dans le sillon central et en avant dans le gyrus paracentral antérieur. Cette zone est vascularisée par les artères cérébrales antérieure et moyenne. Au sein de M1, les neurones corticospinaux sont organisés de manière somatotopique. Une représentation corticale disproportionnée des parties du corps est aussi retrouvée dans cette aire corticale et a été décrite par un homunculus. Cette organisation est dépendante de la densité et de la distribution des neurones corticospinaux dédiés au contrôle des groupes musculaires dans chaque région du corps. M1 a longtemps été décrit comme une zone codant l'activité de muscles isolés mais cette zone code plutôt des caractéristiques de mouvement et aurait donc pour cible un ensemble de muscles. En plus de ce rôle direct sur la fonction motrice, cette aire joue aussi un rôle principal dans l'apprentissage moteur. Des représentations somatotopiques motrices complètes mais moins précises du corps sont également présentes dans d'autres régions corticales. Ainsi, l'activité d'un seul muscle ou groupe de muscles peut être influencée à partir de plusieurs zones du cortex cérébral.

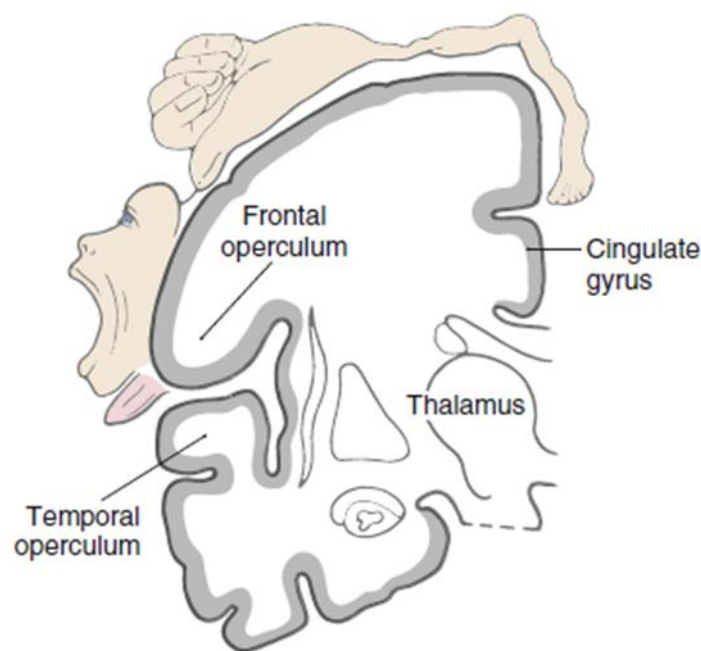


Figure 1-6. Organisation somatotopique de l'aire motrice primaire d'après Haines & Mihailoff, 2017.

### 1.1.2.2 Le cortex moteur supplémentaire et prémoteur

Le cortex moteur supplémentaire se situe dans la partie médiane de l'aire 6 en position antérieure par rapport à M1. Il s'étend sur la paroi médiane antérieurement aux gyri-

paracentraux. Il possède une organisation somatotopique du système musculaire. Il reçoit des informations du lobe pariétal et se projette vers M1, vers la formation réticulée et vers la moelle épinière. Cette aire est impliquée dans l'apprentissage moteur et dans la sélection de séquence motrice ou groupes de muscles servant à orienter le corps ou les membres dans l'espace sur la base d'indice interne.

Le cortex prémoteur se situe dans l'aire 6 en avant de la partie antérolatérale de M1. Cette région contient aussi une représentation somatotopique du système musculaire. Elle est connectée avec les zones sensorielles du cortex pariétal et se projette vers M1, le tronc cérébral et la moelle épinière. Le cortex prémoteur est impliqué dans l'apprentissage moteur et a un rôle spécifique dans l'organisation des ajustements posturaux des muscles proximaux en lien avec les mouvements volontaires.

### *1.1.2.3 Le cortex pariétal postérieur et mouvement volontaire*

Les régions motrices du cortex pariétal postérieur comprennent les aires 5 et 7, déjà décrites précédemment. Ces deux aires se projettent principalement vers les cortex moteur supplémentaire et prémoteur tandis qu'elles ont peu de projections spinales ou vers le tronc cérébral. Ces aires effectuent une partie des "calculs de fond" nécessaires à la réalisation de mouvements dans l'espace en intégrant l'ensemble des données provenant des divers systèmes sensoriels afin de créer une carte de l'espace et de calculer les trajectoires utiles à l'exécution motrice.

### 1.1.3 Développement du système nerveux central chez le nourrisson (plasticité adaptative naturelle)

Chez le nourrisson, une modification très rapide du système nerveux central qui supporte les systèmes de contrôle somatosensoriel et moteur permet à l'enfant dès les premiers mois de vie de réaliser des mouvements dirigés vers un but et adaptés à son environnement (Von Bernhardi et al., 2017).

Les changements fonctionnels et structurels du système nerveux qui se produisent en réponse à des stimuli externes et internes sont définis sous le terme générale de plasticité cérébrale ou neuroplasticité (Sampaio-Baptista et al., 2018).

La plasticité adaptative naturelle du système nerveux central dans la période gestationnelle et post-gestationnelle est détaillée ici en incluant des éléments spécifiques aux systèmes somatosensoriel et moteur.

### *1.1.3.1 Prolifération cellulaire et migration neuronale*

Le cerveau humain suit un modèle général de développement typique de tous les mammifères. Il commence par un tube neural qui acquiert progressivement les caractéristiques du cerveau adulte (Reynolds & Fletcher-Janzen, 2013). Le tube neural commence à se développer au cours de la 5<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée (SA). Ce tube entoure un ventricule unique dans lequel les cellules vont proliférer puis migrer vers leur emplacement (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006). Chez l'homme, environ  $10^9$  cellules sont nécessaires pour former le néocortex mature d'un seul hémisphère cérébral. La majorité des neuroblastes est formée entre les SA 5 et 25, et la majeure partie des cellules gliales est produite entre les SA 20 et 40 (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006).

Les premières cellules post-mitotiques migrent pour former la première couche corticale reconnaissable appelée préplaque. Chez l'homme, la préplaque est présente entre la 7<sup>ème</sup> et la 11<sup>ème</sup> SA. A partir de la préplaque, la plaque corticale se forme avec sur la face superficielle la zone marginale et sur sa face interne la sous-plaque (Super et al., 1998).

Une fois la génèse neuronale réalisée, les neurones migrent jusqu'à leur destination finale. Dans le cortex cérébral, les neurones corticaux migrent activement depuis la surface ventriculaire jusqu'à l'extérieur de l'hémisphère le long de fibres gliales spécialisées qui s'étendent sur toute l'épaisseur de l'hémisphère. Cette migration neuronale se fait dans un ordre intérieur-extérieur, les neurones générés plus tôt se déplacent vers les couches corticales les plus profondes et les neurones générés plus tard se positionnent dans des couches plus superficielles du cortex (Reynolds & Fletcher-Janzen, 2013). Cette migration corticale a lieu dès les premières phases du développement du cerveau. Elle atteint son apogée entre le troisième et le cinquième mois de gestation. La fin de la période de migration est discutée, elle pourrait se situer aux alentours de la 30<sup>ème</sup> SA (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006).

Dès la migration, les neurones commencent à se différencier. Mais une grande partie de la croissance des axones et des dendrites se produit lorsque les cellules ont atteint leur position finale. Le guidage de la croissance des axones dépend en grande partie de signaux chimiques et de marqueurs moléculaires provenant de cellules cibles et intermédiaires. La sous-plaque joue un rôle central dans l'acheminement des axones vers et depuis le cortex. Cette sous-plaque émerge au début de la vie fœtale, atteint son pic d'épaisseur vers 29 SA et disparaît à environ 38 SA. Elle fonctionne comme une salle d'attente et est une cible temporaire pour les fibres axonales afférentes qui se dirigent vers une destination corticale. Il est également probable que

la sous-plaque joue un rôle dans le guidage de certaines voies descendantes (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006).

### *1.1.3.2 Différenciation neuronale et formation des synapses*

Les neurones nouvellement créés produisent des axones. La longueur des axones est très variable et peut être très importante comme pour le TCS. Le rythme de développement des axones est extrêmement rapide, de l'ordre de 1 mm/jour (Reynolds & Fletcher-Janzen, 2013). Parmi les principaux systèmes de fibres descendantes, le TCS est le dernier à entrer dans la moelle épinière en atteignant la moelle épinière cervicale inférieure au plus tard à la 26ème SA (Eyre et al., 2000).

Les axones provenant du thalamus pénètrent dans le cortex après que les principales cellules cibles corticales aient terminé leurs migrations. Les axones thalamiques se développent à travers la sous-plaque entre la 17ème et la 26ème SA (Nevalainen et al., 2014). De la 26ème à la 34ème SA les axones se développent sur la plaque corticale et forment les premières connexions constituant ainsi la voie anatomique ascendante thalamo-corticales (Nevalainen et al., 2014).

Le développement dendritique des neurones corticaux commence précocement dans la vie fœtale et se déroule relativement lentement au cours des deux premiers trimestres de la gestation. Les arbres dendritiques des neurones dans la sous-plaque et les couches corticales profondes sont matures plus tôt que ceux des couches corticales plus superficielles. A partir du troisième trimestre, le développement dendritique s'accélère et reste très actif jusqu'à la fin de la première année postnatale (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006). La longueur des axones et des dendrites est multipliée de cinq à dix fois au cours des six premiers mois de vie. Cette croissance dendritique se poursuit jusqu'à l'âge de 5 ans environ.

Avec le développement des dendrites, le nombre de connexions synaptiques augmente. Dans le cortex cérébral les premières synapses sont décrites à partir de la 9-10ème SA. Dans le cortex et après la formation de la plaque corticale, la densité synaptique augmente à un taux d'environ 4 % par semaine jusqu'à la 24-26 SA. La densité synaptique corticale est ensuite multipliée par six entre la 28ème SA et le pic de densité synaptique. Dans les zones sensorielles primaires, la densité synaptique maximale est atteinte vers l'âge de 3 mois après la naissance. Dans le cortex préfrontal, la densité maximale est plus tardive et est atteinte à l'âge de 15 mois (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006).

### *1.1.3.3 Les cellules gliales et la formation de la myéline*

Les neurones corticaux sont dépendants des cellules gliales. Deux formes de cellules gliales sont définies : la macroglie et la microglie. Les cellules de la microglie sont des macrophages résidents dans le système nerveux central. Les cellules macrogliales sont présentes sous diverses formes, les oligodendrocytes et les astrocytes étant les plus répandus. Les oligodendrocytes sont responsables de la formation de la myéline dans le système nerveux central. Les fonctions des astrocytes sont plus diverses et comprennent la régulation de la composition de l'environnement extracellulaire, l'élimination de l'excès de neurotransmetteurs, la modulation de la formation et de l'efficacité des connexions synaptiques. Les types de cellules apparaissent dans un ordre distinct et successif : les neurones sont d'abord générés, suivis des astrocytes et enfin des oligodendrocytes (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006). Les oligodendrocytes immatures migrent sur des distances considérables jusqu'à leur destination finale. Les cellules progénitrices d'oligodendrocytes dans la substance blanche périventriculaire sont abondantes jusqu'à la 27<sup>ème</sup> SA, puis se transforment progressivement en cellules productrices de myéline plus matures. La myéline est une gaine isolante grasse. Elle entoure les axones et favorise une conduction rapide et efficace des impulsions électriques neuronales. La myélinisation commence dans la moelle épinière humaine à la 12<sup>ème</sup> SA, dans le télencéphale à la 14<sup>ème</sup> SA. Dans les gyri pré et post-centraux centraux ainsi que dans les voies optiques, la myélinisation est détectable vers la 35<sup>ème</sup> SA (Nevalainen et al., 2014). Au cours de la première année de vie, la myélinisation est un processus particulièrement actif. Elle se poursuit ensuite à un rythme plus lent. Il faut au moins quatre décennies avant que la myélinisation ne soit achevée, les connexions intracorticales étant parmi les dernières à être myélinisées (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006).

### *1.1.3.4 Eliminations cellulaires*

La mort cellulaire programmée ou apoptose est un mécanisme qui joue un rôle fondamental dans le contrôle du nombre final de neurones et de cellules gliales. Deux périodes de mort cellulaire sont distinguées. La première se produit au début de la neurogenèse et n'est pas liée à la formation de synapses. Le second processus est lié à la différenciation cellulaire et à la synaptogenèse. Dans le cortex cérébral, ce type de mort cellulaire atteint un pic entre 19 et 23 SA. L'apoptose dans les cortex moteur, préfrontal et cingulaire se poursuit jusqu'au terme et celle dans les zones sensorielles jusqu'à environ 44 SA (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006).

La rétraction des axones est un autre processus d'élimination important dans le système nerveux central qui commence dès que les neurones ont formé des axones. Peu d'informations sur la rétraction des axones chez l'homme sont disponibles. Le nourrisson au développement typique a une organisation bilatérale du TCS, c'est-à-dire que chaque hémisphère cérébral envoie des projections bilatérales au niveau médullaire. Au cours des 24 premiers mois de vie, une partie importante des projections ipsilatérales des axones corticospinaux est éliminée laissant environ 15 % de ces projections (Eyre et al., 2007).

Tout au long de la vie, la formation de synapses est associée à l'élimination de synapses. Au cours de la vie prénatale et du début de la vie postnatale, il y a une augmentation rapide de la densité synaptique dans le cortex cérébral. Les données humaines indiquent que la densité synaptique corticale atteint son maximum pendant la petite enfance, puis diminue progressivement jusqu'à ce que les niveaux adultes soient atteints vers la puberté (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006).

**La plasticité naturelle des systèmes sensoriel et moteur est extrêmement intense durant les deux premières années de la vie et permet l'émergence de réseaux neuronaux efficaces. Après la naissance, cette plasticité devient fortement dépendante de l'activité et de l'expérience du nourrisson dans son environnement (Kolb et al., 2017) (Von Bernhardi et al., 2017). Cette période de changements rapides du système nerveux central est aussi une période de grande vulnérabilité où toutes perturbations ou troubles pourront avoir des conséquences sur ce système et sa maturation (de Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006).**

#### 1.1.4 Systèmes somatosensoriel et moteur ou système sensorimoteur ?

Les systèmes somatosensoriel et moteur ont longtemps été proposés comme deux systèmes distincts et indépendants (Dan, 2020). Les deux cartes de Penfield représentent par exemple une cartographie corticale spécifique à chaque système en M1 et S1. Cette vision était liée et soutenait le concept simplifié de perception-cognition-action qui expliquait le comportement moteur humain comme ceci : un stimulus est initialement perçu, ensuite une réponse est organisée puis produite (Koziol et al., 2011). Néanmoins une dichotomie claire entre systèmes somatosensoriel et moteur ou systèmes perception-action semble être une distinction trop restrictive (de Haan & Dijkerman, 2020).

L'idée d'une "indépendance de traitement" des deux systèmes est largement questionnée par des preuves mettant en évidence une interférence forte entre les voies. En effet, il existe de nombreux exemples d'informations perceptives qui affectent la programmation de l'action et



vice versa comme dans le cas de la reconnaissance active d'objets à l'aide de mouvements exploratoires de la main où les deux voies fonctionnent ensemble (de Haan & Dijkerman, 2020). De plus anatomiquement, le cortex moteur primaire reçoit directement des afférences sensorielles de la main impliquées dans des interactions sensorimotrices complexes (Dan, 2020) (Hooks, 2017). Le TCS module aussi directement les afférences sensorielles au niveau de la moelle épinière (Dan, 2020). Enfin, comme décrit dans la partie précédente, de nombreuses structures du système nerveux central contribuent directement au contrôle moteur dans le cortex, les ganglions de la base et le cervelet (Haines & Mihailoff, 2017). Toutes ces structures sont dépendantes des informations sensorielles multimodales qui fournissent soit un retour d'information sur l'environnement et la performance, soit des représentations sensorimotrices pour le contrôle par anticipation (Schmidt et al., 2018).

La production d'un comportement moteur adapté à une tâche et à un environnement n'est pas issu du fonctionnement indépendant des systèmes somatosensoriel et moteur mais est la résultante d'une interaction sensorimotrice continue et en temps réel (Cisek & Kalaska, 2010). Afin de reconnaître le rôle central de la perception dans le contrôle moteur, il paraît donc plus approprié de parler de système de contrôle sensorimoteur (Cisek & Kalaska, 2010) (Wolpert et al., 2011) (Gallivan et al., 2018) (de Haan & Dijkerman, 2020).

## 1.2 Evaluation électrophysiologique du système sensorimoteur

Au cours du 20<sup>ème</sup> siècle, de nouvelles technologies ont été développées et ont permis l'exploration in-vivo de la neuroplasticité fonctionnelle et structurelle chez l'enfant. La plasticité structurelle a été évaluée en caractérisant l'épaisseur corticale à partir d'IRM structurelle ou en étudiant les fibres de la substance blanche par IRM de diffusion (IRMd) et tractographie (Reid et al., 2015). Les méthodes de neuro-imagerie fonctionnelle sont utilisées pour étudier les réseaux cérébraux et leurs dynamiques via l'analyse des signaux neurophysiologiques captés par électroencéphalographie (EEG) ou magnétoencéphalographie (MEG) qui reflètent directement l'activité neuronale, ou plus indirectement via le couplage neurovasculaire à l'origine des signaux dépendants du taux d'oxygène dans le sang (BOLD) détectés en IRM fonctionnelle (IRMf) (Reid et al., 2015).

Les techniques utilisées en neuroimagerie sont complémentaires et présentent toutes des limitations du fait de leur résolution. L'IRMf présente une excellente résolution spatiale de l'ordre du millimètre et une résolution temporelle médiocre de l'ordre du dixième de seconde (Laureys et al., 2002). Au contraire, l'EEG et la MEG présentent une excellente résolution

temporelle de l'ordre de la milliseconde mais une résolution spatiale allant de plusieurs millimètres à 1 centimètre (M. Hämäläinen et al., 1993) (Laureys et al., 2002).

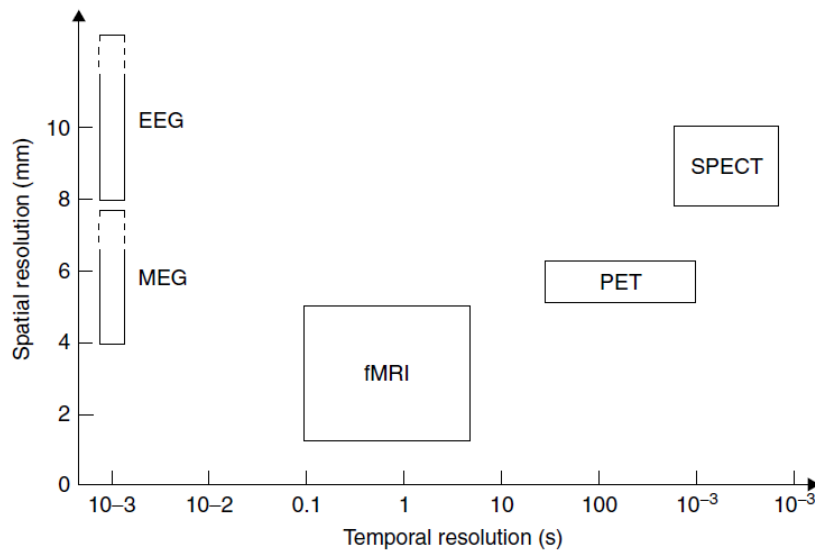


Figure 1-7. Résolution spatiale en fonction de la résolution temporelle des différentes techniques d'exploration du cerveau humain d'après Laureys et al., 2002.

L'EEG a été largement documenté comme ayant une mauvaise résolution spatiale, inférieure à celle de la MEG et de l'IRM. Au cours de la dernière décennie, des systèmes d'enregistrement avec un grand nombre d'électrodes ont été développés, l'EEG a ainsi regagné en intérêt grâce au développement de l'EEG haute densité (EEG-hd), qui enregistre les signaux en utilisant 64 à 256 électrodes sur le cuir chevelu (Hedrich et al., 2017).

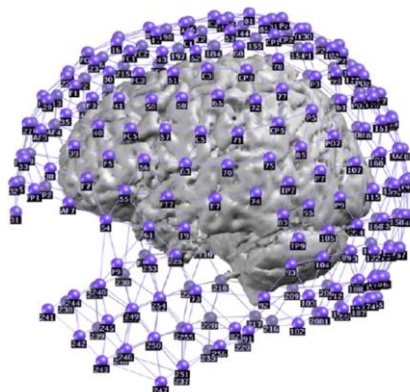


Figure 1-8. Projection de 256 électrodes sur un cerveau humain non lésé en 3 dimensions d'après Seeck et al., 2017.

Cette configuration permet d'estimer les sources cérébrales sous-jacentes aux distributions des signaux EEG avec une précision sub-lobaire (Seeck et al., 2017). L'EEG et la MEG doivent être considérées comme des techniques complémentaires car elles ne sont pas exactement sensibles

aux mêmes sources néocorticales. La MEG présente une sensibilité accrue aux sources tangentielles, alors que l'EEG est sensible aux sources radiales et tangentielles (M. Hämäläinen et al., 1993).

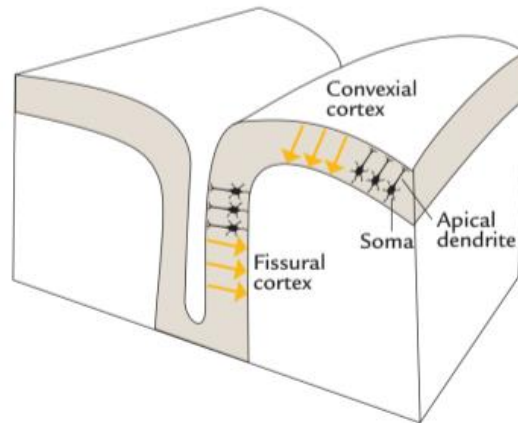


Figure 1-9. Orientation des dipôles suivant leur position dans un gyrus ou un sillon d'après Hari & Puce, 2017.

La MEG offre également un rapport signal/bruit plus élevé que l'EEG pour la plupart des sources néocorticales focales (Goldenholz et al., 2009). La dynamique spatio-temporelle des signaux neurophysiologiques peut donc être différente lorsqu'elle est étudiée par MEG ou EEG (Hari et al., 2018).

### 1.2.1 EEG et sources du signal

L'EEG est une technique déjà ancienne, non invasive, qui mesure les variations de différences de potentiels électriques entre 2 électrodes posées sur le scalp au cours du temps. Le 1<sup>er</sup> EEG a été décrit chez l'être humain en 1929 par Hans Berger (Niedermeyer & Silva, 2005). Les différences de potentiels mesurées au niveau du scalp sont de l'ordre de 50 à 100 microvolt ( $\mu\text{V}$ ) et ont donc besoin d'être amplifiées (Hari & Puce, 2017).

Il y a au moins  $10^{10}$  neurones dans le cortex cérébral. Ces cellules sont les unités actives d'un vaste réseau de traitement des signaux qui comprend  $10^{14}$  interconnexions ou synapses. (M. Hämäläinen et al., 1993). Ce sont les potentiels post-synaptiques dendritiques des neurones pyramidaux, qu'ils soient excitateurs (EPSPs) ou inhibiteurs (IPSPs), qui sont principalement à l'origine des signaux enregistrés par l'EEG (Gloor, 1985). Par exemple et dans le cadre d'un EPSP, l'arrivée de glutamate (neurotransmetteur) libéré par un neurone présynaptique va augmenter la perméabilité de la membrane dendritique aux ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  entraînant une dépolarisation et un courant intracellulaire actif. Pour assurer le rééquilibrage des charges au

niveau extracellulaire, le milieu devient légèrement négatif à cette localisation et un courant secondaire est créé. Le courant intracellulaire diffuse à partir de la dendrite (pôle dendritique) vers le soma du neurone (pôle somatique) et l'extérieur de la cellule, faisant alors que le milieu extracellulaire (courant secondaire) est à ce niveau légèrement positif. Les polarités sont inversées en cas de courant hyperpolarisant (IPSP) (Olejniczak, 2006) (Hari & Puce, 2017).

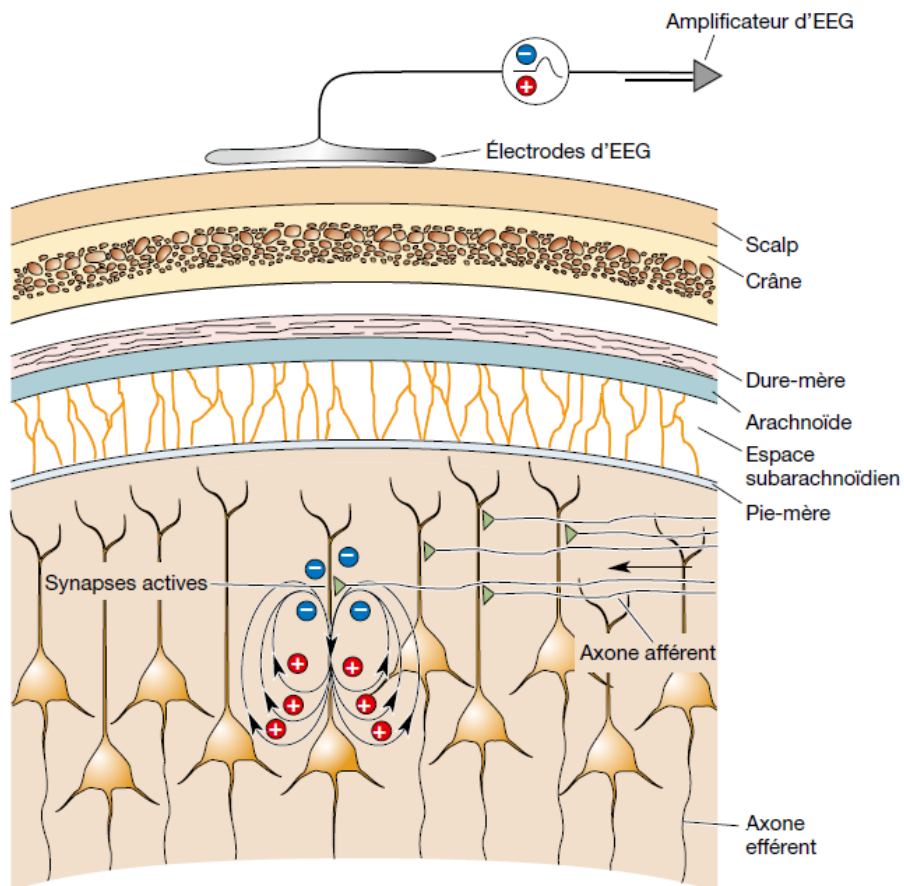


Figure 1-10. Illustrations des courants électriques secondaires enregistrés par électroencéphalogramme d'après Bear et al., 2020.

Des différences locales de charges électriques sont mises en mouvement au niveau du dipôle constitué par le neurone pyramidal créant ainsi un champ électrique secondaire. Ce champ électrique peut-être représenté par des lignes isopotentielles perpendiculaires au courant

primaire. Ce sont ces lignes de courant secondaires qui peuvent traverser les différents tissus cérébraux et qui seront enregistrées au niveau du scalp par l'EEG (Gloor, 1985).

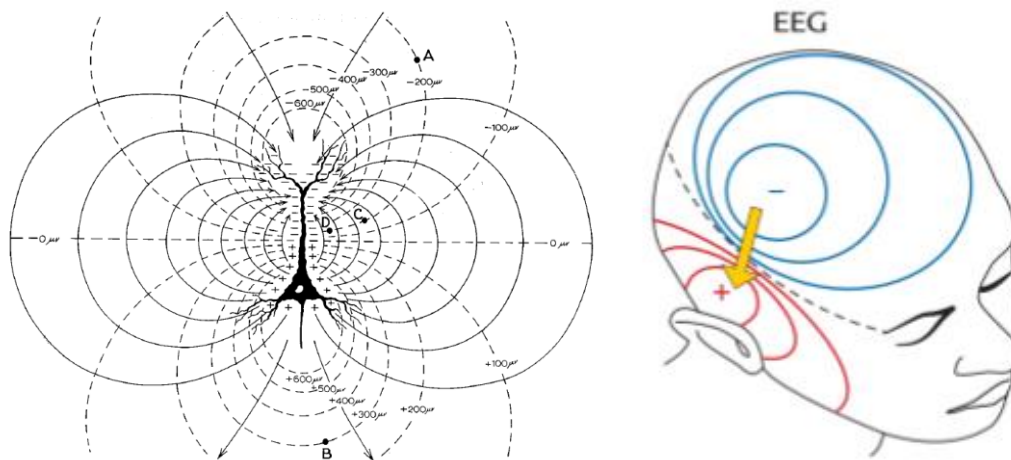


Figure 1-11. Champs électriques primaires et secondaires créés avec un potentiel post-synaptique dendritique excitateur à l'échelle du neurone pyramidal (Gloor, 1985) et à l'échelle de la tête (Hari & Puce, 2017).

Le courant secondaire produit par l'excitation d'un seul neurone pyramidal n'est pas détectable à l'EEG, il faut une mise en synchronie de plusieurs milliers de neurones dans un temps et un territoire donné pour que le signal soit détecté (Hummel et al., 2002). En effet, en raison des propriétés atténuantes du crâne, une sommation spatiale tridimensionnelle (concordance temporelle et spatiale) des courants secondaires est essentielle pour produire un champ de tension enregistrable sur le cuir chevelu (Olejniczak, 2006). Cette sommation additive des courants est possible du fait de l'organisation en colonnes parallèles des neurones pyramidaux (van Wijk et al., 2012) (Garnero et al., 1998). Le courant enregistré en surface par l'EEG résulte donc de l'ensemble des courants post-synaptiques à n'importe quelle profondeur du cortex à un moment donné, et il n'est pas possible de distinguer à partir de cette sommation les courants provenant de EPSPs ou de IPSPs (Hari & Puce, 2017).

### 1.2.2 EEG et artefacts

Des signaux indésirables ou artefacts d'origine biologique ou non biologique sont inévitablement enregistrés en EEG. Pour limiter l'impact de ces artefacts, 3 étapes sont proposées (Hari & Puce, 2017) :

- Limiter l'apparition d'artefacts ;
- Rejeter les segments contaminés ;
- Supprimer et compenser les artefacts restant en prétraitement.

Pour réaliser ces étapes, une connaissance des principaux artefacts est nécessaire.

Les artefacts biologiques ou physiologiques proviennent des yeux, du cœur ainsi que des muscles striés du cou et de la tête car ces organes génèrent des courants qui pourront être enregistrés par l'EEG. Bien que ces signaux aient généralement une amplitude plus élevée, leurs fréquences peuvent se chevaucher avec les signaux EEG.

*Tableau 1-1. Signaux biologiques enregistrables par électroencéphalogramme (EEG) d'après Hari & Puce, 2017.*

<b>Partie du corps</b>	<b>Type de signal</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Amplitude</b>
Cerveau	Electroencéphalogramme	0.5-75 Hz	50-100 $\mu$ V
Cœur	Electrocardiogramme	0.5-100 Hz	1 mV
Muscle	Electromyogramme	10-5000 Hz	0.3-1 mV
Yeux	Electro-oculogramme	Variable	0.5-1 mV

Les artefacts oculaires surviennent car l'œil est un dipôle électrique où la cornée est chargée positivement par rapport à la rétine à l'arrière du globe oculaire. Lors des mouvements oculaires, le globe se déplace modifiant ainsi la direction du flux de courant. Pendant les clignements des yeux, qui se produisent en moyenne 15 à 20 fois par minute, les mouvements des paupières fournissent une voie conductrice pour le flux de courant en raison de leurs surfaces internes humides.

Ainsi, lors des mouvements verticaux des globes et des clignements des yeux, des signaux de déflexion monophasique stéréotypés de 0.5mV sont enregistrés entre les électrodes au-dessus et en dessous de l'œil (Urigüen & Garcia-Zapirain, 2015). Les artefacts de clignement durent environ 200 à 400 ms et augmentent avec la somnolence. Les mouvements latéraux vont aussi entraîner des déflexions de l'ordre de 0.5mV localisées aux niveaux des électrodes latérales des yeux (Hari & Puce, 2017).

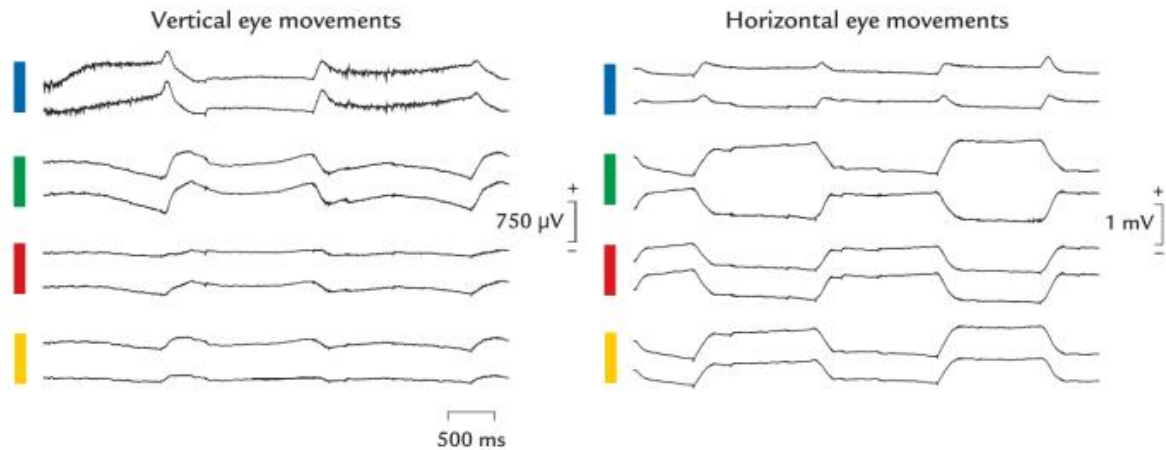


Figure 1-12. Artefacts dus aux mouvements des yeux enregistrés avec des électrodes positionnées sur le visage d'après Hari & Puce, 2017.

De nombreux muscles striés sont présents au niveau du visage, de la tête et du cou. Or, les contractions des muscles striés sont régulées par des impulsions électriques qui arrivent du motoneurone alpha aux plaques motrices où elles initient des potentiels d'action musculaires et la contraction musculaire. Les artefacts musculaires peuvent donc avoir plusieurs origines et présentent une amplitude comprise entre 100  $\mu\text{V}$  et 1 mV, avec un large spectre dans les hautes fréquences allant d'une dizaine de hertz à quelques kHz (Hari & Puce, 2017). Les signaux myogéniques enregistrés sont principalement compris entre 20 et 80 Hz, ils se superposent donc avec les activités corticales bêta 15-30 Hz et gamma >30 Hz (Urigüen & Garcia-Zapirain, 2015). La bande alpha est dans une moindre mesure aussi vulnérable aux artefacts musculaires (Urigüen & Garcia-Zapirain, 2015). Les artefacts musculaires sont donc par nature variables en terme d'emplacement, de forme d'onde et de fréquence.

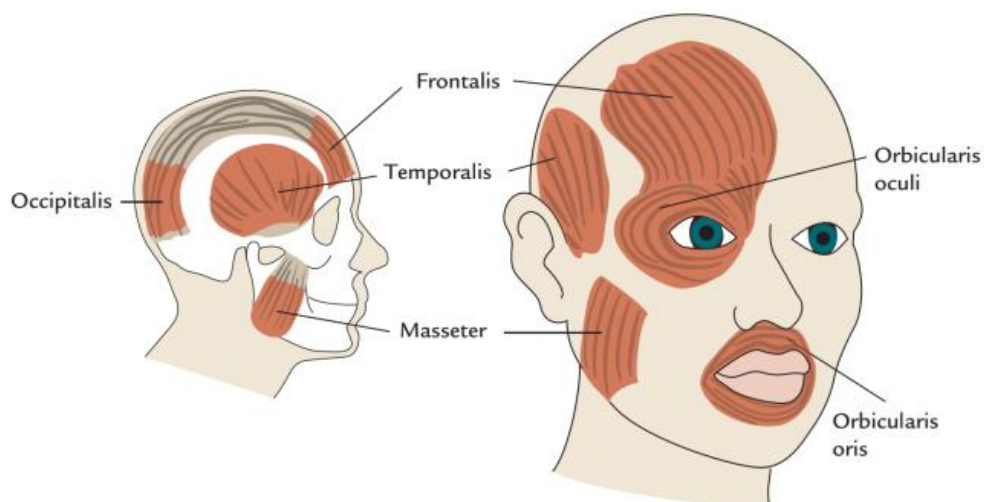


Figure 1-13. Muscles du visage adapté de Hari & Puce, 2017.

Le cœur est un muscle lisse qui comme les muscles striés produit de forts potentiels électriques à la surface du corps, habituellement enregistrés par électrocardiogramme. Cette activité électrique cardiaque typique correspond à un tracé informant les activités musculaires cardiaques successives de P à T. P reflète la dépolarisation ou contraction des oreillettes, alors que le complexe QRS représente la contraction des ventricules et T correspond à la repolarisation ou détente des ventricules (Hari & Puce, 2017).

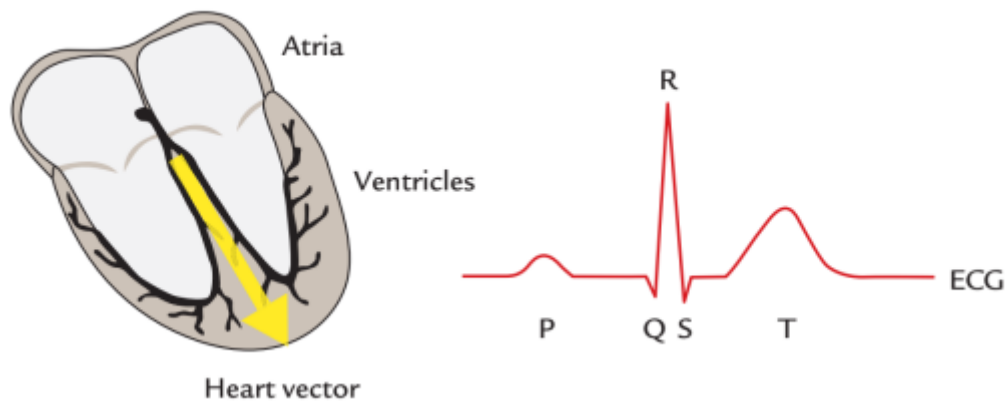


Figure 1-14. Electrocardiogramme typique chez l'humain d'après Hari & Puce, 2017.

En EEG, les artefacts cardiaques sont asymétriques et plus présents à gauche du cou et de la tête (Hari & Puce, 2017).

Les artefacts non physiologiques proviennent des sources qui ne se trouvent pas dans le corps mais dans l'environnement proche (chaise, vêtement, équipement) ou même à l'extérieur du laboratoire. Les plus courants de ces artefacts sont le bruit des lignes électriques et des équipements (Hari & Puce, 2017).

Le bruit de ligne provient du courant alternatif à 50 Hz fourni aux prises murales. Ce bruit est particulièrement accentué dans les paires d'électrodes qui ont un mauvais contact avec le cuir chevelu et une impédance élevée (Hari & Puce, 2017).

Des artefacts peuvent aussi résulter d'électrodes mal appliquées. Un artefact peut apparaître sous forme de dérive lente de l'amplitude lors d'un mauvais contact d'électrode. Le « pop » de l'électrode est lui un phénomène intermittent qui se présente sous la forme d'une augmentation brutale et soudaine suivie d'une baisse progressive du signal EEG en lien avec une électrode mal-appliquée. Ce « pop » apparaît plus fréquemment lorsque la solution conductrice se dessèche (Hari & Puce, 2017).



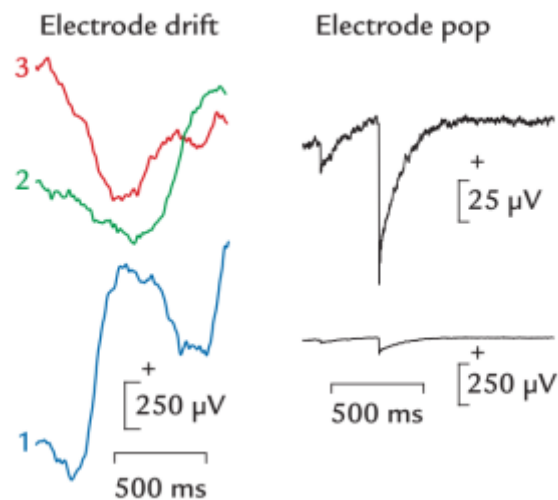


Figure 1-15. Aspect des artefacts d'électrodes enregistrés en électroencéphalogramme adapté de Hari & Puce, 2017.

### 1.2.3 Localisation des sources

A partir des mesures électromagnétiques directes et non invasives telles que l'EEG et la MEG, l'imagerie de sources électriques (ISE) permet d'estimer la localisation de l'activité neuronale à l'origine de ces signaux (He et al., 2018). L'estimation de cette localisation se fait classiquement en deux étapes : la résolution du problème direct puis la résolution du problème inverse (Michel & He, 2019).

La résolution du problème direct consiste à modéliser les mesures des champs électromagnétiques sur le cuir chevelu à partir des sources de courants neuroélectriques connues dans le cerveau. Il est possible de résoudre ce problème avec une solution unique. Les courants électriques qui se propagent dans les différents tissus cérébraux : cortex cérébral, liquide céphalo-rachidien, os de la voûte crânienne et scalp vont connaître des distorsions. Pour résoudre le problème direct, il est donc nécessaire de connaître la conductivité et la géométrie des tissus traversés par les courants. Initialement un modèle sphérique à 3 couches a été utilisé pour modéliser le cerveau (He et al., 2018). Depuis, des modèles réalistes numériques établis à partir de l'IRM structurelle ont été développés. Les deux modèles principaux sont la « boundary element method » (BEM) (Hamalainen & Sarvas, 1989), qui suppose une conductivité isotrope, et la « finite element method » (FEM) (Yan et al., 1991), qui suppose une conductivité anisotrope.

La résolution du problème inverse consiste à estimer la localisation des sources cérébrales (dipôles) à partir des signaux électromagnétiques au scalp. Contrairement au problème direct,

le problème inverse est classiquement considéré comme un problème « mal posé ». En effet, une configuration donnée de potentiel électrique enregistrée en EEG peut résulter d'une infinité de configurations de sources. Ce problème est en partie expliqué par le nombre de sources potentielles (environ 10000) qui est nettement supérieur au nombre de mesures (au maximum 256 électrodes en EEG) (Michel & He, 2019). Cependant, il existe de nombreuses solutions pour résoudre ce problème inverse. L'un des premiers modèles développés est celui du modèle de dipôle de courant équivalent (He et al., 2018). Dans ce modèle, l'activité de l'ensemble du cerveau est modélisée par un nombre limité de dipôle (Scherg & Von Cramon, 1985). Des modèles plus réalistes avec une modélisation de sources dites distribuées, c'est-à-dire estimant la distribution de la densité d'un grand nombre de dipôles répartis sur un volume cérébral tridimensionnel, ont été proposés. L'approche de la norme minimale (MN) a été la première solution au problème inverse de l'EEG avec des modèles de sources distribuées. Cette technique résout le problème inverse en conservant la configuration de source qui présente l'énergie minimale parmi toutes les configurations possibles (Michel & He, 2019). Cette approche qui comprend différentes variantes (par exemple, MNE (Dale & Sereno, 1993), LORETA (Pascual-Marqui, 2002) s'est maintenant imposée de par sa performance pour l'ISE en EEG (He et al., 2018).

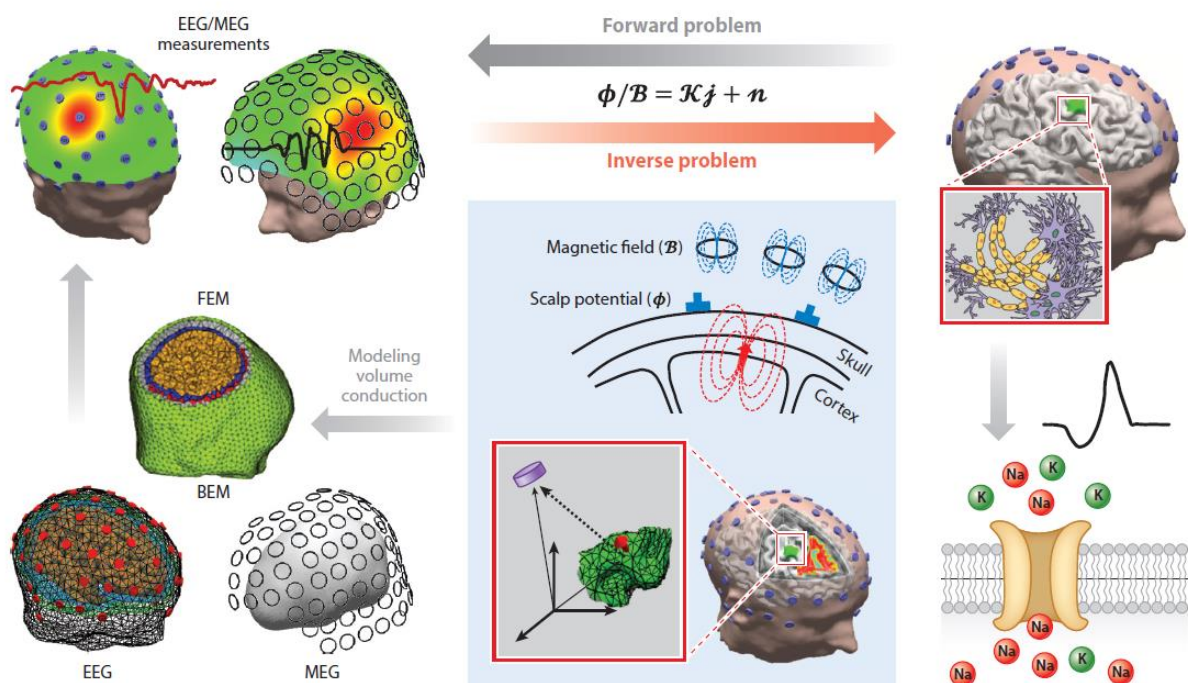


Figure 1-16. Schéma récapitulatif de la procédure pour réaliser de l'imagerie de sources électriques (ISE) d'après He et al., 2018.

**L'EEG enregistre directement l'activité électrique du cerveau ce qui permet un suivi chronologique et dynamique des phénomènes cérébraux avec une excellente résolution temporelle et une relativement bonne résolution spatiale sub-lobaire grâce à l'ISE associée à l'EEG-hd. Du fait des artefacts et des activités cérébrales multiples qui se produisent en même temps, des procédures d'exploration spécifiques à des activités cérébrales définies sont nécessaires. Le fonctionnement du contrôle sensorimoteur chez l'individu typique a ainsi été investigué par EEG ou MEG à partir de plusieurs signaux électrophysiologiques.**

#### 1.2.4 Oscillations corticales du cortex sensorimoteur

L'activité cérébrale est une activité rythmique auto-entretenu (van Wijk et al., 2012). En effet, les neurones dans le cerveau, en particulier dans le cortex cérébral, présentent des oscillations intrinsèques qui constituent probablement la base des rythmes enregistrables par EEG (Hari & Salmelin, 1997). La synchronisation des neurones est assurée par des boucles cortico-thalamiques qui régulent les réseaux et par des modifications locales des propriétés membranaires des cellules pyramidales (Pfurtscheller & Da Silva, 1999) (Buzsaki, 2006). La fréquence des activités rythmiques du cortex est de façon conventionnelle appelée selon l'une des 4 bandes de fréquence suivantes : delta (0.5–4 Hz), thêta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), beta (12–30 Hz) et gamma (> 30Hz) (Buzsaki, 2006).

Des stimuli internes ou externes peuvent entraîner des changements de l'activité des populations neuronales détectables par l'EEG. Si cette modification est "phase locked" et "time locked", alors on parle de potentiels évoqués (PE) (Hari & Puce, 2017). Cette activité évoquée est supposée être linéaire et est détectée par une procédure de moyennage permettant d'améliorer le rapport signal/bruit (da Silva, 2006). Les PE somatosensoriels sont utilisés en recherche et en clinique comme biomarqueurs du fonctionnement de la voie afférente somatosensorielle. Néanmoins, Berger a décrit - dès 1930 - que certains événements ou stimuli, comme l'ouverture des yeux, pouvaient désynchroniser le rythme occipital de la bande alpha enregistré par EEG. Ce type de changement est "time-locked" mais pas "phase-locked" à l'événement et ne peut être détecté que par une analyse fréquentielle (Pfurtscheller & Da Silva, 1999).

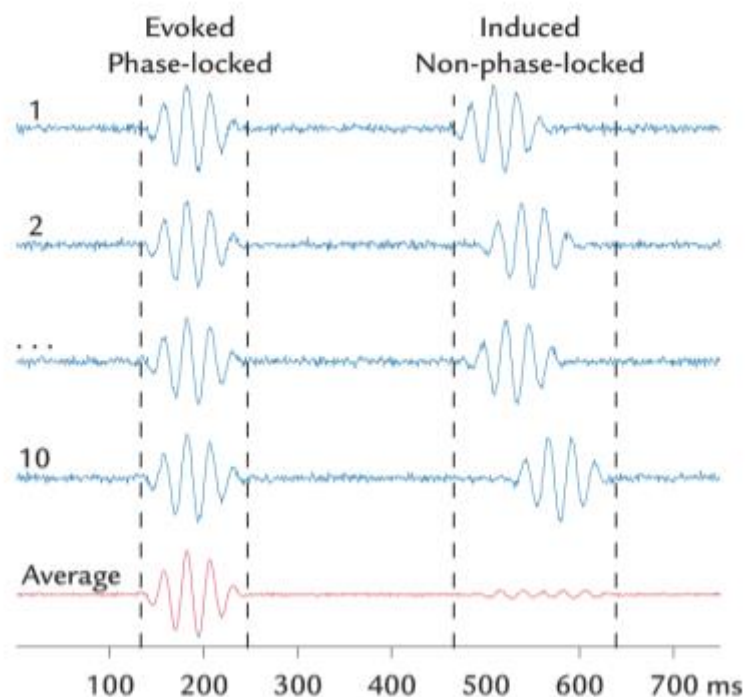


Figure 1-17. Effets des activités évoquées et induites sur le moyennage du signal EEG d'après Hari & Puce, 2017.

Ce phénomène représente une modulation spécifique à la fréquence, avec une augmentation ou une diminution de puissance dans des bandes de fréquences données. Cette réactivité corticale liée à l'évènement peut être quantifiée par différentes méthodes. L'Event-Related Desynchronisation/Synchronisation (ERD/S) est couramment retenue (Pfurtscheller & Aranibar, 1977). Cette méthode consiste à filtrer le signal dans une bande de fréquence d'intérêt, puis à estimer les valeurs de puissance du courant pour chaque essai (e.g., transformée de Fourier), à moyennner les puissances à travers les essais et enfin à calculer les diminutions et augmentations de puissance par rapport à une ligne de base de repos (Pfurtscheller & Da Silva, 1999).

Dans la zone fronto-pariétale, Gastaut a décrit dès 1952 le « rythme rolandique en arceau » aussi appelé rythme mu. Ce rythme est caractérisé par une forme en peigne, ce qui implique qu'il est composé de 2 composantes fréquentielles principales ayant une relation quasi harmonique (Hari & Salmelin, 1997), les bandes de fréquences alpha (10 Hz) et bêta (20 Hz). Ces 2 composantes fréquentielles du rythme mu sont appelées ci-après "mu alpha" et "mu beta" en fonction de leurs caractéristiques spectrales. Les composantes du rythme mu sont analysées en fonction de leur topographie précise, de leur fréquence intrinsèque et de leur réactivité spécifique aux stimuli (Hari & Salmelin, 1997). Contrairement au rythme alpha occipital, le

rythme mu n'est pas modulé par l'ouverture des yeux mais par des tâches mettant en jeu le cortex sensorimoteur : tâches d'exécution motrice, mouvements passifs ou imaginés, stimulations tactiles ou encore observations d'actions (Thorpe et al., 2016). Lors de l'exécution d'une action, une ERD commence généralement environ 2 secondes avant le début du mouvement sur le cortex SM1 controlatéral et devient bilatérale et symétrique immédiatement avant l'exécution du mouvement (Pfurtscheller & Da Silva, 1999). Cette ERD est suivie d'un rebond post-mouvement (c.-à-d., ERS) qui dépasse le niveau de base. Ce rebond apparaît environ 300 – 400 msec après la fin du mouvement et dure plus de 500 msec (D. O. Cheyne, 2013).

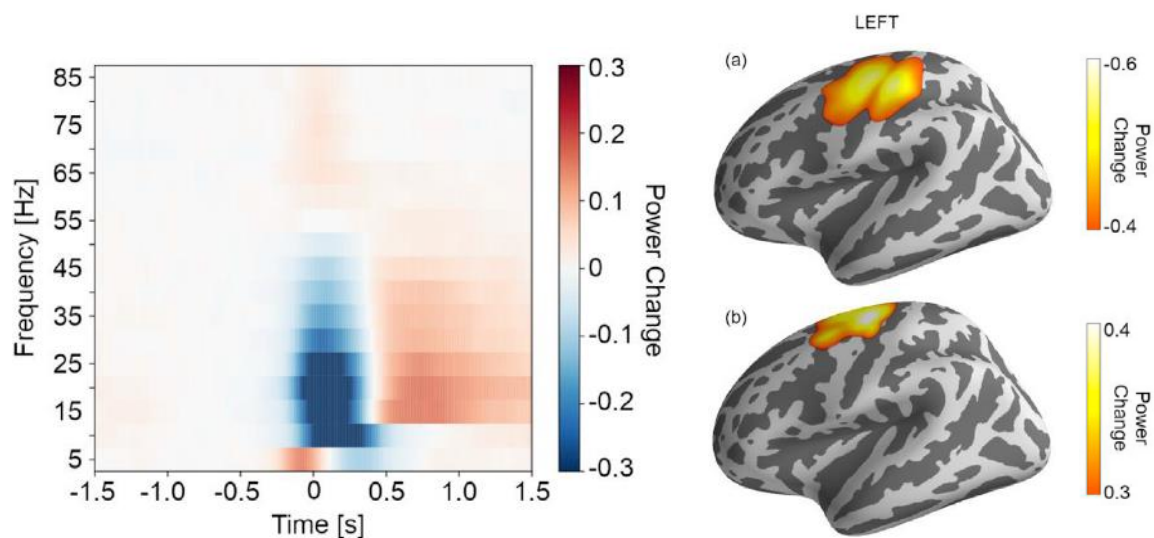


Figure 1-18. Modulation du rythme mu lors de l'exécution d'une action d'après Bardouille et al., 2019.

Des études suggèrent que ces deux rythmes, mu alpha et mu beta, sont indépendants et reflètent deux fonctions différentes : le rythme mu alpha, généré par le cortex postcentral, reflète principalement l'activité du cortex somatosensoriel alors que le rythme mu beta, localisé au niveau du cortex précentral est en lien avec la fonction du cortex moteur (Hari & Salmelin, 1997).

Les rôles fonctionnels de mu alpha et mu beta sont encore débattus. Au repos, ils pourraient refléter le maintien de l'état sensorimoteur (« statu quo ») ou un état fonctionnel au ralenti permettant au système de démarrer plus rapidement. Ils pourraient également avoir un rôle fonctionnel dans la coordination des activités neurales centrales et périphériques (Hari & Salmelin, 1997) (Engel & Fries, 2010). L'ERD du rythme mu (c'est-à-dire mu alpha et mu bêta) est traditionnellement interprété comme reflétant l'activation du réseau sensorimoteur, alors que l'ERS ou rebond post-mouvement reflèteraient des processus de contrôle inhibiteur descendants

(Klimesch et al., 2007). Cette vision est probablement trop simpliste, et de multiples facteurs associés aux aspects sensoriels et cognitifs du contrôle moteur contribuent probablement à l'ERD du rythme mu (Kilavik et al., 2013). La même considération s'applique au rebond du rythme mu bêta. Il reflète probablement non seulement une inhibition active du réseau moteur, mais aussi une « remise à zéro » du réseau moteur, pour se préparer à un mouvement ultérieur (D. O. Cheyne, 2013) (Kilavik et al., 2013).

Les études du rythme mu alpha, considérant ce rythme comme biomarqueur pour interroger les interactions entre les processus d'exécution et de perception d'action (Burzi et al., 2015), se sont multipliées en pédiatrie depuis le développement des théories sur le système des neurones miroirs par Rizzolatti et al. (1988). Un rythme central a été décrit chez l'enfant au développement typique dès 4 mois (Burzi et al., 2015). Des études du rythme mu ont aussi été menées dans des populations pédiatriques avec des pathologies aussi diverses que les troubles du langage, les troubles des interactions sociales et les troubles du spectre autistique (Hobson & Bishop, 2017). Le rythme mu beta reste encore peu étudié chez l'enfant (Cuevas et al., 2014).

### 1.2.5 Cohérence cortico-cinématique

Suite à la mise en évidence d'une relation robuste entre l'activité cérébrale et la vitesse de mouvement (O'Suilleabhain et al., 1999) (Jerbi et al., 2007) (Bradberry et al., 2009), la cohérence cortico-cinématique (CKC) a été proposée pour quantifier le couplage entre l'activité corticale oscillatoire, enregistrée par EEG ou MEG, et la cinématique du membre (c'est-à-dire l'accélération), enregistrée par un accéléromètre, pendant des mouvements continus et répétitifs (Bourguignon et al., 2011).

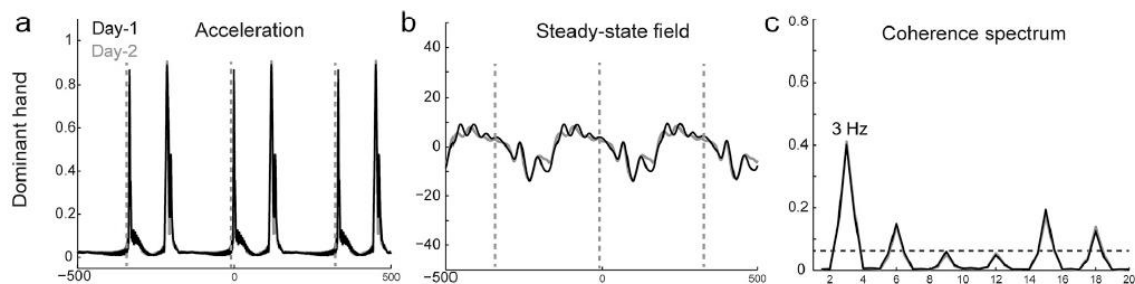


Figure 1-19. Procédure détaillée permettant d'établir la cohérence cortico-cinématique d'après Piitulainen et al., 2018.

Chez l'adulte typique, ce couplage assimilable à un coefficient de corrélation est retrouvé chez presque tous les sujets. Il atteint son maximum à la fréquence du mouvement ( $F_0$ ) et à sa première harmonique ( $F_1$ ) pour atteindre des valeurs situées entre 0,2 et 0,8 (Bourguignon et

al., 2019). Les sources corticales de cette synchronisation sont principalement localisées dans le cortex sensorimoteur primaire (SM1) controlatéral au membre déplacé. Dans cette population typique, la CKC a montré une excellente reproductibilité inter-sessions pour les deux mains aussi bien avec le MEG (ICC >0.86) (Piitulainen, Ilman, et al., 2018) qu'avec l'EEG (ICC >0.74) (Piitulainen et al., 2020).

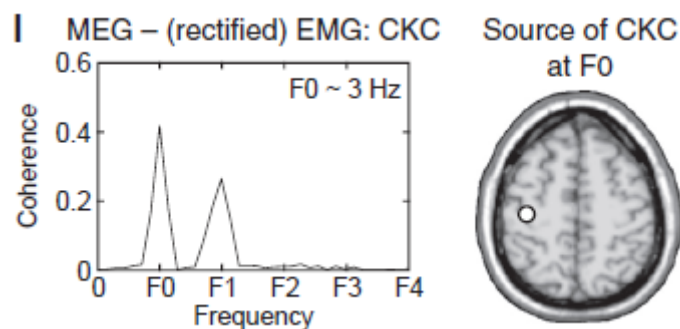


Figure 1-20. Pic de cohérence entre des mouvements de la main à 3 Hz et des oscillations corticales localisées dans le cortex sensorimoteur primaire controlatérale d'après Bourguignon et al., 2019.

La fréquence des mouvements (de 1 Hz à 4 Hz) n'affecte ni la force de la CKC, ni la localisation de la source principale (Marty, Bourguignon, de Beeck, et al., 2015). De plus, la CKC peut être estimée à partir de la force, de la pression et de signaux électromyographiques rectifiés. L'ensemble de ces données suggèrent que la CKC est principalement déterminée par le rythme/fréquence du mouvement (Bourguignon et al., 2019).

Un faisceau d'arguments suggère que la CKC est une méthode électrophysiologique étudiant spécifiquement le traitement cortical des afférences somatosensorielles proprioceptives (Bourguignon et al., 2019). En effet, le type de mouvements (actifs ou passifs) et l'ajout de stimulations tactiles n'impactent pas la force du CKC ni sa localisation (Piitulainen et al., 2013). De plus, des analyses de directionnalité ont montré que le couplage était dominé par une contribution afférente de la cinématique vers SM1 (Bourguignon et al., 2015). Enfin, une réduction de la CKC a été décrite chez des patients avec une ataxie de Friedrich qui présentent une dégénérescence spécifique des voies afférentes proprioceptives spino-corticales et cérébelleuses (Marty et al., 2019).

**À notre connaissance, une seule étude a été réalisée chez les enfants. Il s'agissait de nouveau-nés hospitalisés dans une unité de soins intensifs néonataux pour asphyxie à la naissance et suspicion de crises épileptiques (Smeds et al., 2017). Dans tous ces cas et pour les deux mains, des pics significatifs de CKC ont été observés à F1 sur la région centrale controlatérale à la main déplacée passivement.**

### 1.2.6 Connectivité fonctionnelle de repos

Durant la dernière décennie, l'étude *in vivo* de la connectivité fonctionnelle entre les différentes régions cérébrales s'est particulièrement développée. L'IRMf est souvent utilisée dans ces protocoles mais la connectivité fonctionnelle peut aussi être déduite à partir de l'activité oscillatoire cérébrale enregistrée par l'EEG ou par la MEG (Wens et al., 2014) (Rossini et al., 2019). Les réseaux fonctionnels coordonnés peuvent être explorés à l'état de repos ou « resting state » d'après le concept de base suivant : les neurones qui déchargent de façon synchrone participeraient au même système fonctionnel cérébral (Gao et al., 2017). L'état de repos est considéré comme un état comportemental caractérisé par un repos tranquille, avec les yeux fermés ou avec les yeux ouverts, avec ou sans fixation visuelle. Il s'agit donc d'un état où l'individu n'exerce aucune activité dirigée vers un but, qu'elle soit physique ou mentale (Raichle, 2010).

Un certain nombre de réseaux à l'état de repos impliqués dans les fonctions primaires (sensorimotrices, auditives, visuelles) et les fonctions d'ordre supérieur (mode par défaut, saillance, contrôle exécutif et attentionnel) ont été identifiés (Smith et al., 2009) (Yeo et al., 2011) (Gao et al., 2017). Les études du réseau fonctionnel sensorimoteur de repos ont établi un lien entre M1, S1, le cortex sensoriel secondaire (S2), le cortex moteur supplémentaire, le cortex prémoteur ventral, le putamen, le thalamus et le cervelet (Deco & Corbetta, 2011). Dès la naissance et chez le nouveau-né au développement typique, une synchronisation fonctionnelle est retrouvée dans les aires primaires sensorimoteur et visuels (Gao et al., 2015). Les réseaux des fonctions supérieures, supportés par les aires associatives notamment, sont à la naissance dispersées (c'est-à-dire non synchronisées dans le temps) et ne deviennent fonctionnellement connectées que pendant le développement ultérieur. Il existerait donc une maturation progressive des réseaux débutant par les réseaux primaires (aires primaires) et se terminant par les aires associatives supportant les réseaux des fonctions supérieures (Gao et al., 2017). Cette maturation, comme le reste de la plasticité des réseaux, sont impactées par l'apparition d'une lésion cérébrale précoce.



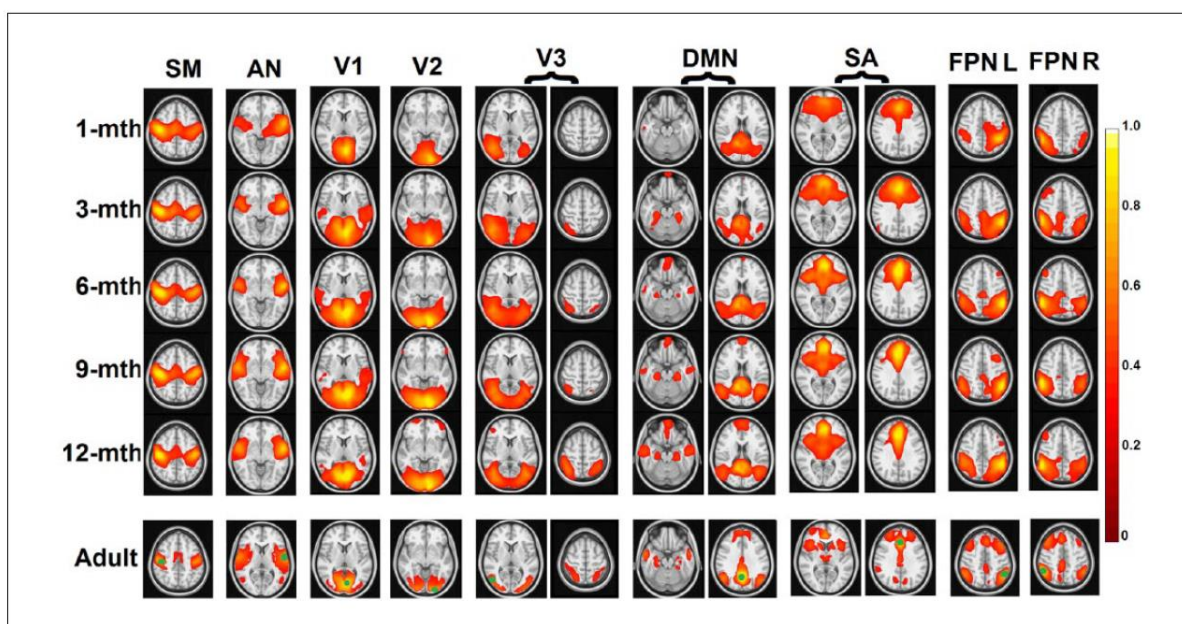


Figure 1-21. Evolution des réseaux fonctionnels de repos établis chez le nourrisson d'après Gao et al., 2017.

## 1.3 Paralysie cérébrale (PC)

### 1.3.1 Définition et épidémiologie de la PC

La PC est définie comme un ensemble de troubles permanents du développement du mouvement et de la posture, entraînant des limitations d'activité, et conséquent d'une lésion cérébrale non progressive touchant un cerveau en développement. (Chabrier et al., 2019).

Elle est la première cause de handicap moteur chez l'enfant avec une prévalence de 17 millions dans le monde (Graham et al., 2016). Dans les pays à revenus élevés, la prévalence est située entre 1.4 et 2.5 cas pour 1000 naissances (Morgan et al., 2021). En Europe et pour la première fois, la prévalence de la paralysie cérébrale a diminué entre 1980 et 2003 pour passer de respectivement 1.90 (99% IC ; 1.57 - 2.28) à 1.77 (99% IC ; 1.57 - 1.99) cas pour 1000 naissances avec une diminution annuelle de 0.7% (95% IC ; 0.3% - 1.0%). Cette diminution de la prévalence est principalement liée à une meilleure prise en charge périnatale des nouveaux nés avec des petits poids (1500 à 2499g) et des très petits poids de naissance (1000 à 1499g) (Sellier et al., 2016).

Les troubles moteurs de la PC sont souvent accompagnés de troubles de la sensation, de la perception, de la cognition, de la communication, du comportement, d'épilepsie et des atteintes musculosquelettiques secondaires (Rosenbaum et al., 2007).

L'importance des entrées somatosensorielles dans la production de comportements moteurs a été largement documentée par les études neuroanatomiques et neurophysiologiques comme décrit dans la partie 1.1.4. Par ailleurs, les atteintes de la fonction somatosensorielle sont communes chez cette population et seront détaillées par la suite. **Il est donc proposé de considérer la PC comme un trouble sensorimoteur et non pas uniquement moteur (Brun et al., 2021).**

### 1.3.2 Physiopathologie de la PC

La PC est une entité clinique qui implique une grande hétérogénéité en termes d'étiologie et de physiopathologie. Le chemin causal complet de la PC n'est pas clairement établi dans environ 80 % des cas, mais les facteurs de risque sont souvent identifiables à partir de l'anamnèse. Ce chemin causal complet serait une interaction complexe entre plusieurs facteurs de risque à plusieurs périodes, incluant dans 14 % des cas une composante génétique (Novak et al., 2017). Une seule exposition grave telle qu'une rupture utérine ou un décollement massif de l'utérus peut être suffisante pour provoquer une PC, mais bien plus souvent, il ne s'agit pas d'une cause unique, mais plutôt de multiples facteurs de risque concomitants qui précèdent la PC.

Par définition, la lésion cérébrale dans le cadre de la PC touche un cerveau en développement. Chez 94 % des individus avec PC, la lésion cérébrale est survenue pendant la grossesse, à la naissance ou au cours des 28 premiers jours de vie. Chez les 6% d'individus restant, la lésion est survenue lors d'un événement plus de 28 jours après la naissance (Shepherd et al., 2018).

#### 1.3.2.1 Facteurs de risque

La prématurité est le facteur de risque principal de PC. Chez les enfants nés avant 28 SA, le risque est multiplié par 50 par rapport à un enfant né à terme (Shepherd et al., 2018). Néanmoins, plus de la moitié des personnes atteintes de paralysie cérébrale sont nées à terme car le nombre d'enfant né à terme est supérieur au nombre de prématuré (Graham et al., 2016).

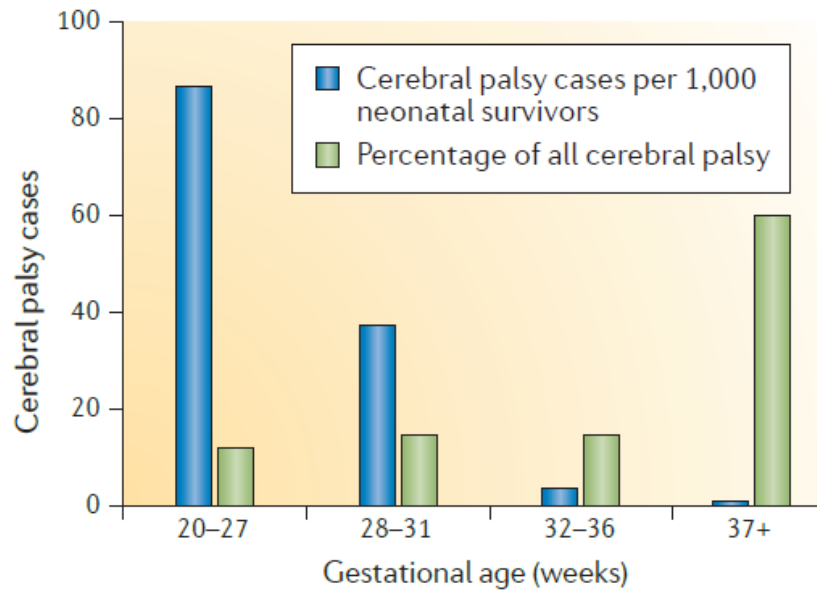


Figure 1-22. Association entre l'âge gestationnel et la prévalence de la paralysie cérébrale d'après Graham et al., 2016.

Les facteurs de risque couramment retrouvés peuvent être regroupés par périodes d'exposition et sont résumés dans le tableau ci-dessous (Shepherd et al., 2018) :

Tableau 1-2. Facteurs de risque associés à la paralysie cérébrale d'après Shepherd et al., 2018.

Pré-conception	Début de grossesse	Pendant la grossesse	Naissance	Post-natale
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Âge maternel faible ou avancé,</li> <li>• Parité élevée ou nulliparité</li> <li>• Intervalle d'inter-grossesse court ou long</li> <li>• Antécédents de fausses couches multiples, de décès néonatal ou de naissance prématurée</li> <li>• Antécédents familiaux de PC et autres prédispositions génétiques</li> <li>• Faible statut socio-économique</li> <li>• Pathologies maternelles préexistantes (épilepsie ou déficience intellectuelle)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sexe masculin,</li> <li>• Grossesse multiple</li> <li>• Malformations congénitales</li> <li>• Infections (TORCH - toxoplasmose, other infections, rubéole, cytomégalovirus, virus de l'herpès simplex)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maladie maternelle (troubles de la thyroïde)</li> <li>• Complications de la grossesse (prééclampsie, placenta praevia, décollement du placenta)</li> <li>• Infection ou inflammation intra-utérine et chorioamnionite</li> <li>• Retard de croissance intra-utérin</li> <li>• Autres précurseurs de la prématurité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Événements hypoxiques intrapartum aigus et encéphalopathie néonatale</li> <li>• Lésions cérébrales néonatales (hémorragie intraventriculaire, leucomalacie périventriculaire et hydrocéphalie)</li> <li>• Accidents vasculaires cérébraux ou crises d'épilepsie</li> <li>• Troubles cardiovasculaires (canal artériel persistant et hypotension)</li> <li>• Troubles respiratoires et ventilation prolongée associée (syndrome de détresse respiratoire ou dysplasie bronchopulmonaire)</li> <li>• Infection (septicémie et l'entérocolite nécrosante)</li> <li>• Troubles métaboliques ou endocriniens (hypoglycémie et hypothyroïdie)</li> <li>• Ictère néonatal</li> <li>• Syndromes particuliers ou anomalies chromosomiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infections (méningite/encéphalite, ou infection grave et déshydratation grave subséquente)</li> <li>• Traumatismes crâniens (accidents de la circulation, autres traumatismes ou blessures non accidentelles)</li> <li>• Episodes vasculaires (chirurgie cardiaque ou cérébrale)</li> <li>• Autres événements (quasi-noyade ou mort subite du nourrisson)</li> </ul>

### 1.3.2.2 Lésion structurelle prédictive

A partir des années 1990, le développement de l'IRM a permis d'améliorer les connaissances sur la pathogenèse de la PC (Krägeloh-Mann, 2004). Ainsi, trois principaux patterns prédictifs de PC objectivés par IRM et dépendants du moment de survenue de la lésion ont été identifiés (Krägeloh-Mann & Horber, 2007) : les malformations cérébrales, les atteintes de la substance blanche, les atteintes de la substance grise corticale et profonde.

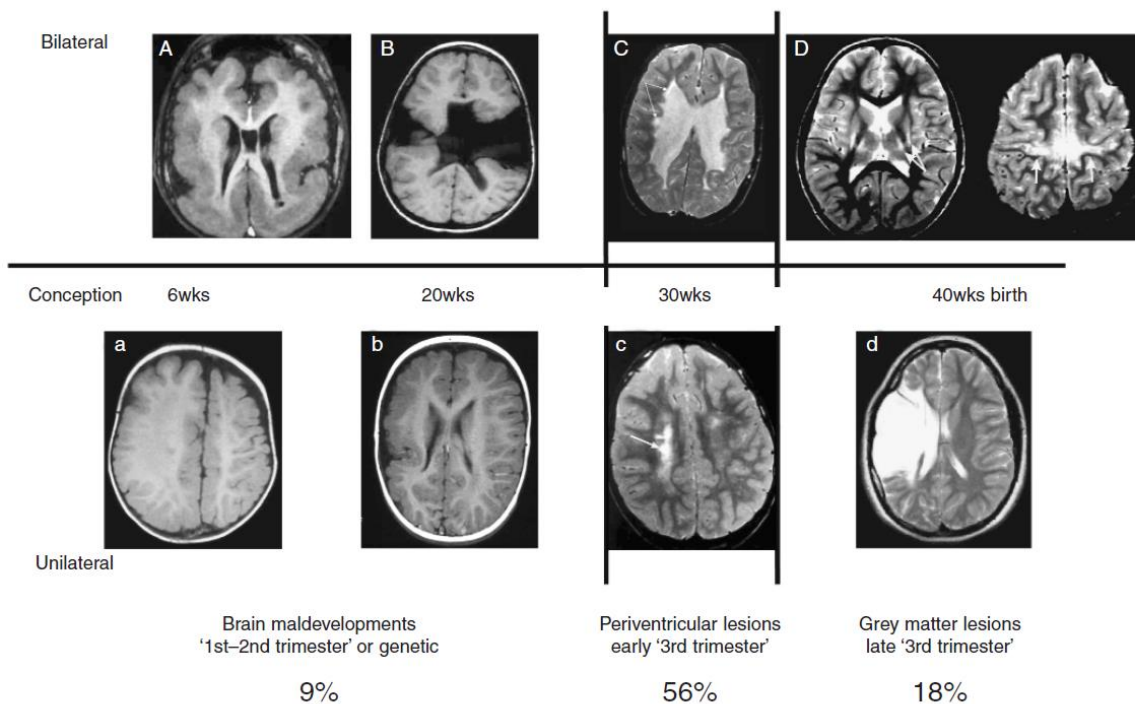


Figure 1-23. Pattern d'imagerie prédictif de la paralysie cérébrale et moment de survenu de la lésion d'après Krägeloh-Mann & Horber, 2007.

Les malformations cérébrales sont retrouvées chez environ 9 % des enfants avec PC (Krägeloh-Mann & Horber, 2007). Ces malformations du développement cortical, qui ont lieu principalement au cours du 1er et du 2ème trimestre, constituent un groupe important et hétérogène de troubles de la formation du cortex cérébral causés par diverses étiologies génétiques, infectieuses, vasculaires ou métaboliques (Severino et al., 2020). Elles se caractérisent par une structure corticale anormale ou la présence de matière grise hétérotopique, parfois associée à un volume cérébral anormal. Durant la neurogenèse corticale, des troubles de la prolifération, de la migration, de l'organisation des précurseurs neuronaux et de la migration tardive pourront entraîner respectivement des microcéphalies, des lissencéphalies et des polymicrogyries.

Les atteintes de la substance blanche sont retrouvées chez 56% des enfants avec PC (Krägeloh-Mann & Horber, 2007). La période la plus à risque pour les atteintes de la substance blanche est comprise entre les semaines 23 et 32 post-conception (Back, 2014). En effet, au cours du 3ème trimestre, lorsque l'architecture globale du cerveau est établie, les processus de croissance et de différenciation sont prédominants et persistent jusqu'à la vie postnatale (formation des axones, des dendrites et des synapses, myélinisation). A partir de cette période, les perturbations du développement cérébral se traduisent principalement par des lésions. Au début et au milieu du troisième trimestre, la substance blanche périventriculaire est particulièrement vulnérable (Krägeloh-Mann & Horber, 2007). Deux lésions de la substance blanche sont principalement identifiées : les leucomalacies périventriculaires kystiques et les infarctus hémorragiques périventriculaires (Novak et al., 2017).

Les leucomalacies périventriculaires seraient la conséquence d'un trouble de la différenciation des oligodendrocytes immatures causé par une ischémie ou une infection entraînant un trouble de la myélinisation (Back, 2014). Trois types de leucomalacies périventriculaires sont distingués (Kurimoto et al., 2020) :

- La forme kystique (kyste relativement grand) ;
- La forme non-kystique (microkystes de 1 mm ou moins) ;
- La gliose diffuse de la substance blanche (astrogliose étendue).

L'infarctus hémorragique périventriculaire est défini comme une hémorragie de la matrice germinale avant 34 semaines de gestation qui entraîne une compression des veines médullaires et un infarctus veineux focal de la substance blanche périventriculaire (Dunbar & Kirton, 2018). Ce processus hémorragique de la matrice germinale est courant chez les prématurés, avec une incidence globale d'environ 25 %. Environ 10 à 15 % de ces nourrissons présenteront des lésions hémorragiques de la substance blanche périventriculaire (Cizmeci et al., 2020).

Les atteintes de la substance grise, corticale et profonde, sont retrouvées chez 18 % des enfants avec PC (Krägeloh-Mann & Horber, 2007). Vers la fin du 3e trimestre, et chez l'enfant né à terme, la matière grise, qu'il s'agisse du cortex ou de la matière grise profonde semble être particulièrement vulnérable. En effet, les ganglions de la base, le thalamus et la région centrale sont les régions où le métabolisme du glucose est le plus élevé dans le diencephale et le télencéphale pendant la période néonatale. Ainsi des lésions dans cette région et durant cette période surviennent surtout en raison d'une défaillance aiguë et grave de la perfusion. Les enfants présentant des lésions pures et circonscrites des ganglions de la base et du thalamus ont

tendance à présenter une PC dyskinétique avec des problèmes moteurs graves mais des déficits cognitifs moins prononcés.

Une atteinte cortico-sous-corticale peut également suivre les zones frontières des territoires de perfusion des artères cérébrales majeures avec une distribution parasagittale. Elle est probablement la conséquence de défauts de perfusion plus chroniques ou répétés. Ces lésions étendues centrales provoquent souvent des PC spastiques bilatérales accompagnées d'un retard mental. Des lésions moins étendues peuvent ne concerner que les régions frontales ou pariéto-occipitales, n'entraînant pas de trouble moteur spastique mais plutôt des troubles cognitifs et visuels (Krägeloh-Mann & Horber, 2007).

La distribution de l'accident ischémique artériel néonatal suit typiquement l'artère cérébrale moyenne avec une prédominance du côté gauche (Dunbar & Kirton, 2018). Cette lésion est souvent identifiée suite à des crises épilepsie touchant l'enfant durant les premiers jours de vie. Le tableau clinique le plus couramment associé à cette lésion est la paralysie cérébrale de forme unilatérale (PCU) (Krägeloh-Mann & Horber, 2007).

Comme décrit dans la revue systématique de Krägeloh-Mann & Horber, 2007, les enfants avec PCU peuvent présenter des lésions de type malformation, de la substance blanche ou de la matière grise. Chez l'enfant avec PCU prématuré, la principale lésion retrouvée dans 86% des cas est une lésion de la substance blanche alors que chez l'enfant à terme avec PCU ce type de lésion n'est retrouvé que dans 20% des cas. Au contraire, les lésions de la substance grise sont décrites chez 41% des enfants né à terme avec PCU et chez aucun enfant PCU prématuré.

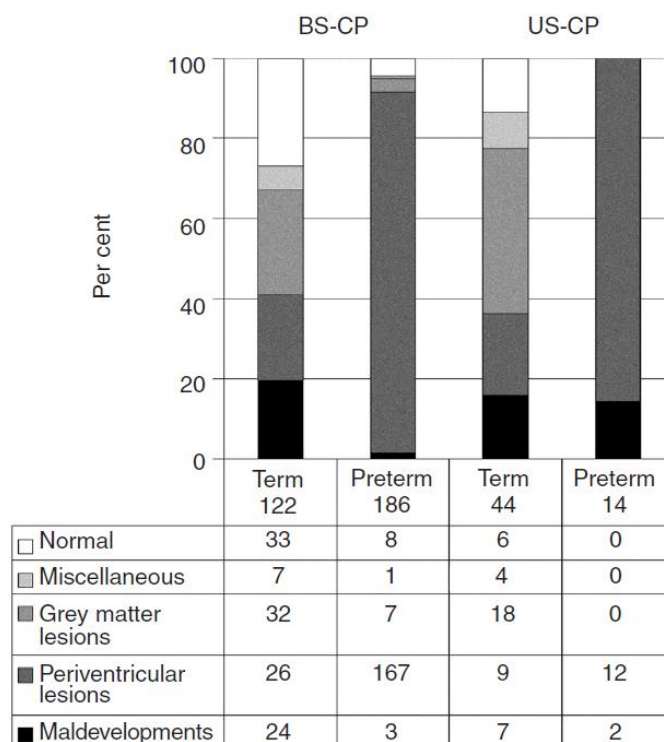


Figure 1-24. Pattern d'imagerie retrouvé d'après la topographie de l'attente motrice des individus avec PC d'après Krägeloh-Mann & Horber, 2007.

### 1.3.3 Diagnostic de la PC

Le diagnostic de la PC est un diagnostic clinique qui ne peut pas être posé précocement. En effet, la mise en évidence d'anomalies lors de l'examen neurologique du nouveau-né est associée à un haut risque de faux positif de diagnostic de PC étant donné les difficultés de diagnostic différentiel en particulier avec d'autres troubles neuro-développementaux, des situations éventuellement transitoires comme l'hypotonie, ou encore des pathologies neurologiques évolutives (métaboliques) (Bosanquet et al., 2013). Afin de limiter ce risque, le groupe « Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) » propose d'attendre 4 ans pour confirmer le diagnostic de PC (Cans, 2000), alors que, en pratique, le diagnostic de PC est généralement suspecté entre 12 et 24 mois de vie de l'enfant (Novak et al., 2017).

Afin d'améliorer le dépistage de la PC et la précocité de la prise en charge associée, le paradigme de diagnostic provisoire de haut risque de PC a été proposé lorsque le diagnostic est suspecté mais ne peut être encore confirmé en raison du jeune âge du patient. L'introduction de cette notion est justifiée par le bénéfice attendu de la mise en place d'une prise en charge précoce et spécifique de l'enfant avec PC. Ce diagnostic de haut risque de PC est proposé



lorsque l'enfant présente un critère essentiel et au moins un critère additionnel (Novak et al., 2017).

Le critère essentiel au diagnostic de la PC est l'objectivation d'une atteinte motrice. Pour ce faire l'évaluation des *General Movements* (GMs) et plus précisément l'absence de *Fidgetys* à 5 mois d'âge corrigé permet avec une sensibilité de 98% (95% CI ; 74 - 100%) et une spécificité de 91% (95% CI ; 83-93%) de diagnostiquer la PC (Bosanquet et al., 2013). Les *Fidgetys* sont des mouvements de faible amplitude, de vitesse modérée, avec des accélérations variables observés chez l'enfant éveillé de 9 à 20 semaines post-terme en âge corrigé et impliquant le tronc et les membres dans toutes les directions (Einspieler & Prechtl, 2005). Chez les enfants plus âgés, l'utilisation de *l'Hammersmith Infant Neurological Examination* (HINE) mais aussi les observations de la famille comme l'utilisation exclusive d'un seul membre supérieur permettra d'objectiver cette atteinte motrice.

En complément de ce critère essentiel, au moins un critère additionnel est attendu. Le premier critère additionnel recherché est une anomalie neuroanatomique prédictive de PC objectivé par Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (Novak et al., 2017). Les patterns d'imagerie les plus connus ont été décrits dans la partie consacrée à la lésion structurale prédictive. L'absence d'anomalie anatomique seule ne permet pas d'exclure le diagnostic de PC car la sensibilité de cet examen est comprise entre 86 et 89 % (Bosanquet et al., 2013). L'autre critère additionnel à rechercher est une histoire clinique renseignant un facteur de risque de PC. Les facteurs de risque identifiés sont à explorer suivant les cas dans les périodes de préconception, de grossesse, périnatale et postnatale. Ces facteurs de risque ont été détaillés dans la partie consacrée aux facteurs de risque.

Le développement des connaissances sur les outils de diagnostic de la PC permet de proposer des procédures qui devraient, à terme, permettre un diagnostic et donc une prise en charge plus précoce de ces enfants. Le développement de programme d'intervention précoce est donc un enjeu indissociable du diagnostic précoce.

#### 1.3.4 PC et classification de la fonction motrice

Par définition, la PC est un terme générique regroupant un large éventail de tableaux cliniques et de limitations d'activité. Pour répondre aux objectifs cités ci-dessous, des classifications en sous-groupes ont donc été développées (Rosenbaum et al., 2007) :

- Description : établir un niveau de détail clinique sur un individu avec PC permettant de délimiter clairement la nature et la sévérité de l'atteinte ;
- Prédiction : fournir des informations qui peuvent renseigner les professionnels de santé sur les besoins actuels et futurs en service de l'individu avec PC ;
- Comparaison : apporter des informations suffisantes pour permettre des comparaisons raisonnables de séries de cas d'individu avec PC provenant de différents lieux de vie ;
- Évaluation des changements : fournir des informations permettant de comparer le même individu avec PC à différents moments.

#### *1.3.4.1 Classification de la topographie et de la typologie des atteintes*

Les individus avec PC ont traditionnellement été classés par la typologie et la topographie prédominantes de l'atteinte motrice. La typologie qui reflète en partie la pathophysiologie de la PC est évaluée à partir du tonus et/ou des mouvements involontaires. Le manuel de référence et d'entraînement de la SCPE définit trois formes de PC :

- La forme spastique, retrouvée chez environ 90% des individus PC (Krägeloh-Mann & Cans, 2009). Elle est caractérisée par une augmentation du tonus, la présence de réflexes pathologiques (exagération des réflexes myotatiques et signes pyramidaux) en association avec un pattern de posture et/ou de mouvement anormal ;
- La forme dyskinétique, décrite chez environ 6% des individus PC (Krägeloh-Mann & Cans, 2009). Elle est caractérisée par des mouvements involontaires, incontrôlés, récurrents et parfois stéréotypés. Le tonus musculaire est fluctuant et une persistance des schémas réflexes primitifs est attendue ;
- La forme ataxique, retrouvée chez environ 6% des individus PC (Krägeloh-Mann & Cans, 2009). Elle est caractérisée par une perte de coordination musculaire ordonnée de sorte que les mouvements sont effectués avec force, précision et rythme anormaux.

Lorsqu'aucune forme ne prédomine sur l'autre, il est proposé d'utiliser le terme de forme mixte.

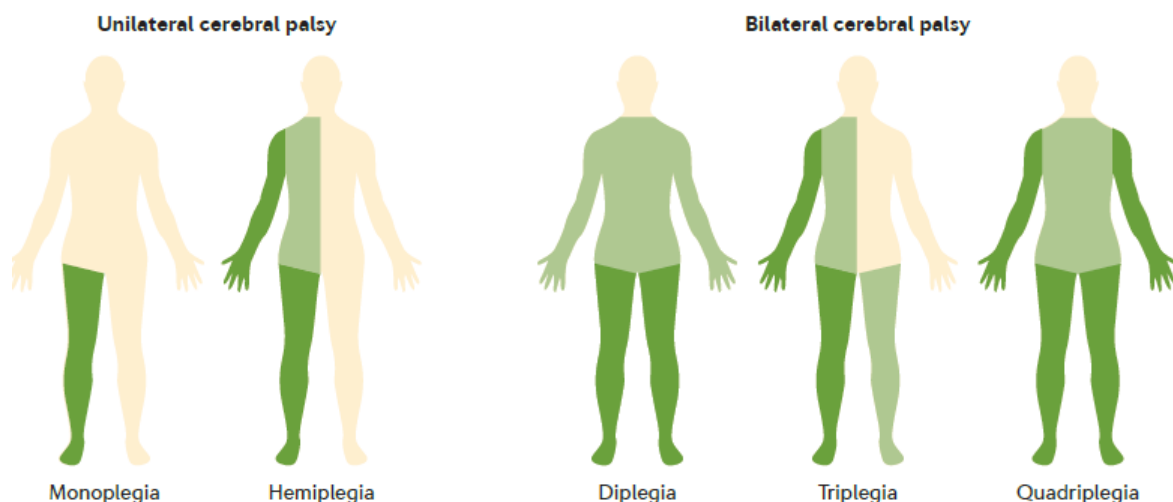


Figure 1-25. Topographie de l'atteinte motrice de l'individu avec paralysie cérébrale selon Graham et al., 2016.

Les formes dyskinétiques et ataxiques sont considérées comme affectant les 4 membres (Morgan et al., 2021). Pour la forme spastique, deux topographies sont différenciées :

- La forme unilatérale spastique (PCU) décrit une atteinte spécifique à un hémicorps et représente environ 30% des cas totales de PC. Les limitations du membre supérieur dans ce sous-groupe sont souvent plus prononcées que pour le membre inférieur (Sakzewski et al., 2014) ;
- La forme bilatérale spastique (PCB) décrit une atteinte touchant les deux hémicorps et représente environ 60% des cas totaux de PC.

Cette dichotomie entre atteinte uni et bilatérale est préférée aux termes hémiplégie, diplégie et quadriplégie car moins soumise à la variabilité inter-examineur.

#### 1.3.4.2 Classification de l'activité motrice

Pour compléter les classifications traditionnelles centrées sur les déficits de fonction, des échelles de classification spécifiques à l'activité ont été développées. Une activité signifie l'exécution d'une tâche ou le fait pour une personne de faire quelque chose (O.M.S, 2001).

La *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS) a ainsi été développée pour renseigner l'activité quotidienne de la fonction motrice globale. La version initiale de cette classification en 5 niveaux définissait cette activité pour quatre tranches d'âge (<2 ans, 2-4 ans, 4-6 ans et 6-12 ans) (R. Palisano et al., 1997). Une nouvelle version étendue et révisée (E&R) proposée en 2007 a élargi cette classification à une 5<sup>ème</sup> tranche d'âge correspondant aux adolescents de 12 à 18 ans (R. J. Palisano, 2007). La GMFCS E&R s'est imposée comme une

référence de par sa fiabilité et sa validité de construction (Piscitelli et al., 2021). Cet outil est disponible en langue française. Il est à noter que chez les enfants de moins de 2 ans, la fiabilité inter-examineur de la GMFCS est modérée et elle devra donc être réinterrogée après l'âge de 2 ans (R. Palisano et al., 1997).

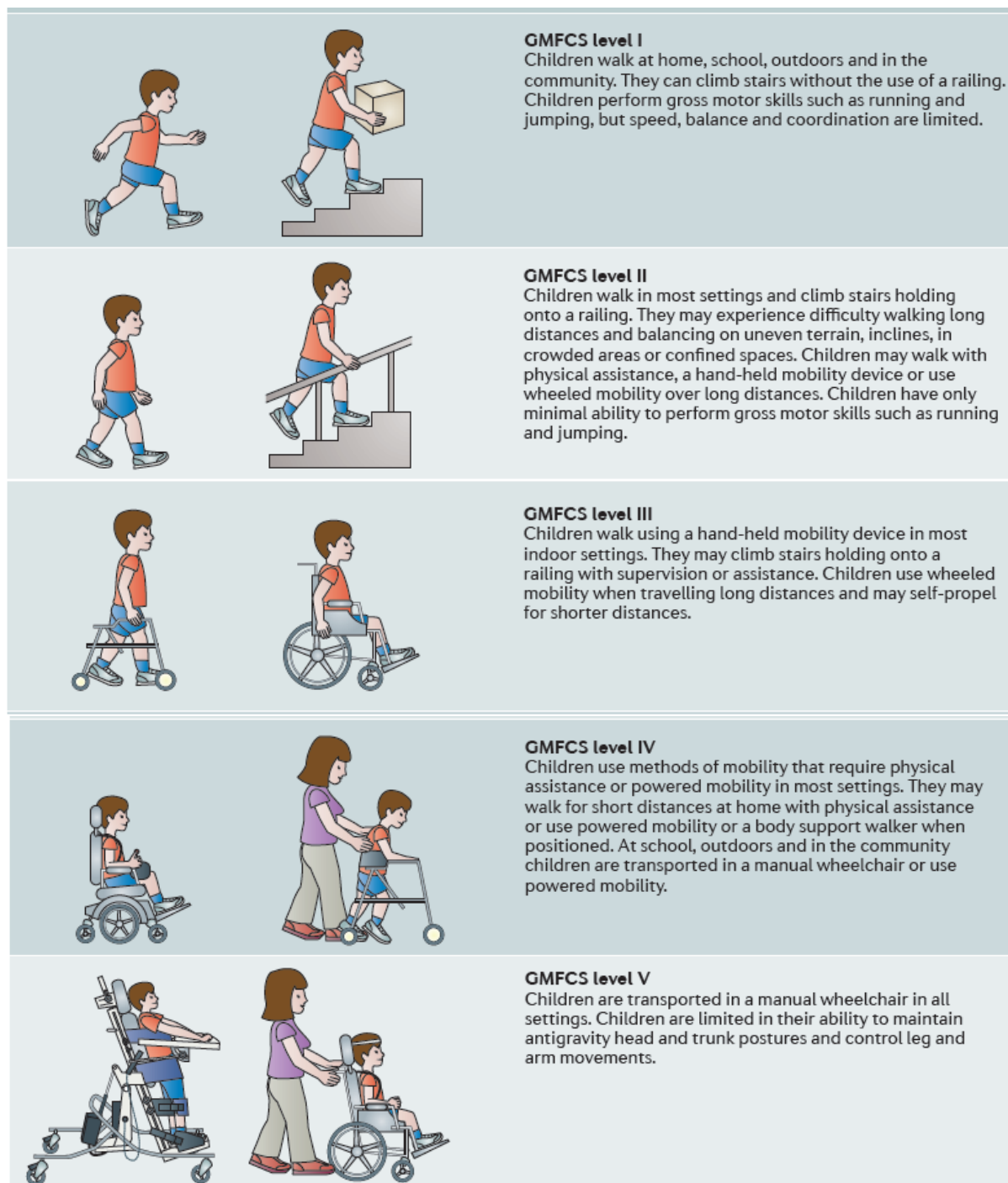


Figure 1-26. Gross Motor Function Classification System (GMFCS) - Expanded and Revised (E&R) pour les enfants de 6 à 12 ans. Illustration et description du CanChild.

La *Manual Ability Classification System* (MACS) a été développée pour renseigner l'habileté manuelle à manipuler des objets de la vie quotidienne des enfants avec PC de 4 à 18 ans

(Eliasson et al., 2006). Elle s'est aussi imposée par ces hautes qualités psychométriques (Piscitelli et al., 2021). La mini-MACS est une version plus récente qui renseigne la même activité mais cette fois chez les enfants de 1 à 4 ans (Eliasson et al., 2017). Ces trois échelles utilisent un système de classification en 5 niveaux, le niveau 1 renseignant une performance élevée et le niveau 5 une limitation sévère.

### 1.3.5 Expression clinique de la PC

En modifiant l'état de santé des individus, la PC peut impacter leur fonctionnement et restreindre leur participation.

#### 1.3.5.1 Déficiences de fonction

Les individus avec PC présentent des déficiences des fonctions organiques, en particulier, des déficits primaires du contrôle moteur qui dépendent en grande partie de la localisation de la lésion. Des déficits de planification, de coordination, de régulation de force, d'apprentissage moteur et de motricité fine sont couramment retrouvés. De plus, des perturbations de la voie descendante motrice ou tractus cortico-spinal peuvent entraîner un syndrome pyramidal ou syndrome du neurone moteur supérieur. Ces perturbations produisent une parésie plus prononcée en distal et une hypertonie qui serait causée par une baisse de l'inhibition corticale sur les activités réflexes médullaires. Les effets « positifs » ou majorants de ce syndrome comme la spasticité, l'hyper-réflexie ou les co-contractions ont été historiquement explorés alors que les effets « négatifs » ou péjoratifs comme la perte de contrôle moteur, la diminution de la force, la pauvreté des coordinations n'ont été investigués que plus récemment (Graham et al., 2016).

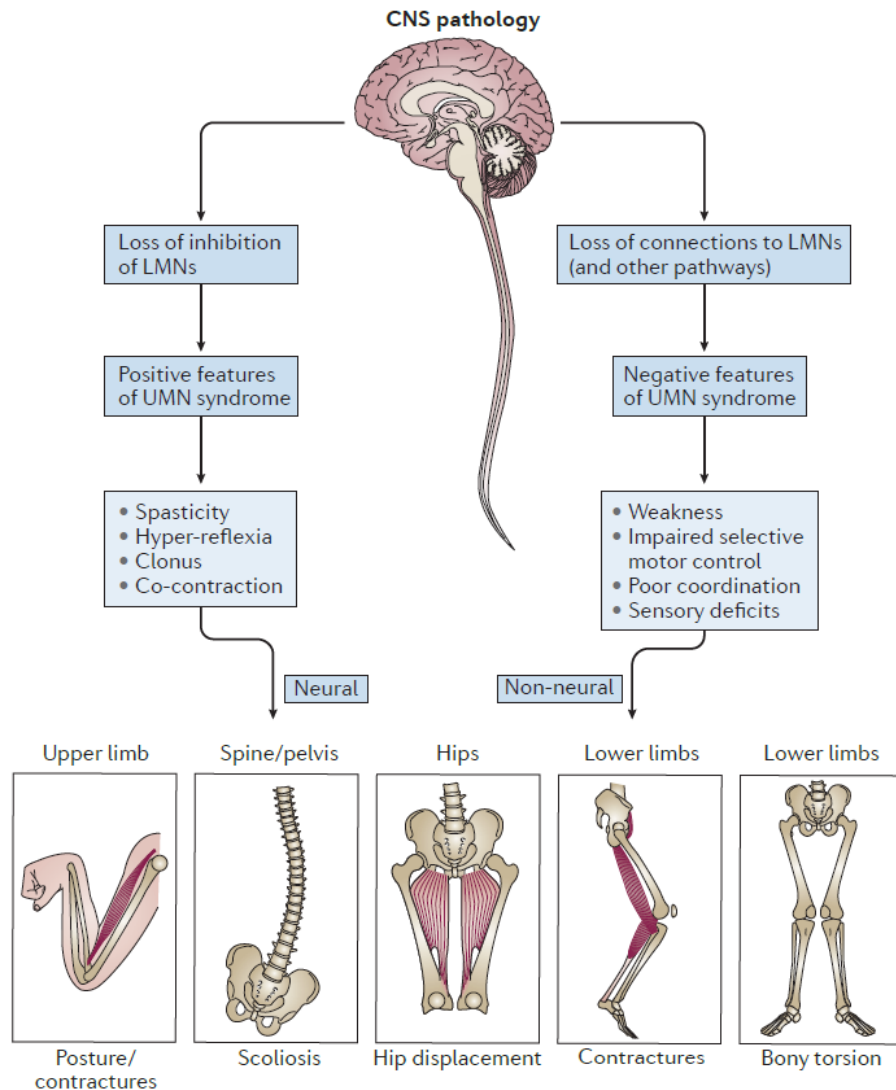


Figure 1-27. Effet du syndrome du neurone moteur supérieur ou syndrome pyramidal selon Graham et al., 2016. Central Nervous System (CNS); Lower Motor Neurons (LMNs); Upper Motor Neuron (UMN).

**Des déficits primaires de la fonction somatosensorielle sont aussi retrouvés chez une proportion significative de cette population. Les principales fonctions du système somatosensoriel sont la douleur, la proprioception et la fonction tactile.** Pour mieux comprendre les altérations de ce système, il est proposé de préciser deux sous-composantes pour chacune des modalités somatosensorielles (Auld & Johnston, 2018) :

- La détection ou « *registration* » désignant la prise en compte du stimulus par le système somatosensoriel ;
- La perception désignant le processus de compréhension et d'interprétation des stimuli sensoriels.

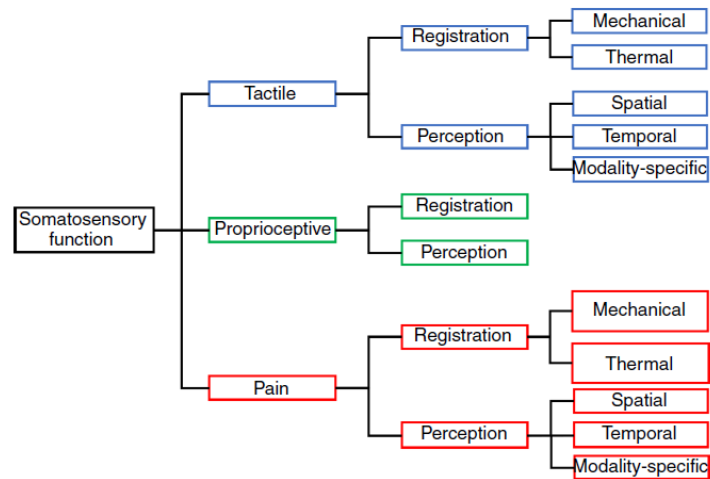


Figure 1-28. Classification de la fonction somatosensorielle proposée par Brun et al., 2021.

Chez les enfants avec PCU, une étude récente retrouve une atteinte de la détection tactile chez 77 % des enfants associée chez 40 % d’entre eux à une atteinte perceptives (Auld et al., 2012). Concernant la proprioception, des déficits de la détection et de la perception ont été rapportés dans de nombreuses études (Brun et al., 2021). **Une revue systématique conclut que 90 % des enfants avec PCU présentent une dysfonction d’au moins une fonction somatosensorielle (Bleyenheuft & Gordon, 2013). Le lien entre fonction motrice et fonction somatosensorielle, même s’il est largement accepté dans les théories du contrôle sensorimoteur, reste à ce jour controversé pour la population PC (Bleyenheuft & Gordon, 2013) (Poitras et al., 2021).**

### 1.3.5.2 Limitation d’activités et restrictions de participation

L’individu avec PC présente une lésion qui entraîne des déficits, qui limite ses activités motrices et restreint sa participation

Une limitation de l’activité motrice globale est par définition retrouvée chez cette population. Le suivi d’une population de 657 enfants atteints de PC (369 garçons, 288 filles) âgés de 16 mois à 21 ans, évaluée jusqu’à 10 fois avec la *Gross Motor Function Measure* (GMFM) apporte des précisions sur cette limitation (Hanna et al., 2009). La GMFM (EFMG en français) est composée de 66 ou 88 items suivant la version utilisée (Russell et al., 2000), chacun des items étant coté sur une échelle de Likert en 4 points allant de 0 à 3 (Bjornson et al., 1998). Cette échelle évalue cinq dimensions de l’activité motrice globale et plus précisément les activités allongées et de retournement ; assises ; de rampé et à genoux ; debout ; de marche, de course et de saut (Bjornson et al., 1998). La limitation de l’activité motrice globale chez l’enfant avec PC est d’autant plus importante que le niveau de GMFCS est haut et elle évolue avec le

développement de l'enfant. Les enfants avec une GMFCS III, IV et V atteignent un pic de capacité de l'activité motrice globale respectivement à l'âge de 7 ans et 11 mois, de 6 ans et 11 mois et de 6 ans et 11 mois avant de voir cette capacité diminuer significativement jusqu'à l'âge adulte (Hanna et al., 2009).

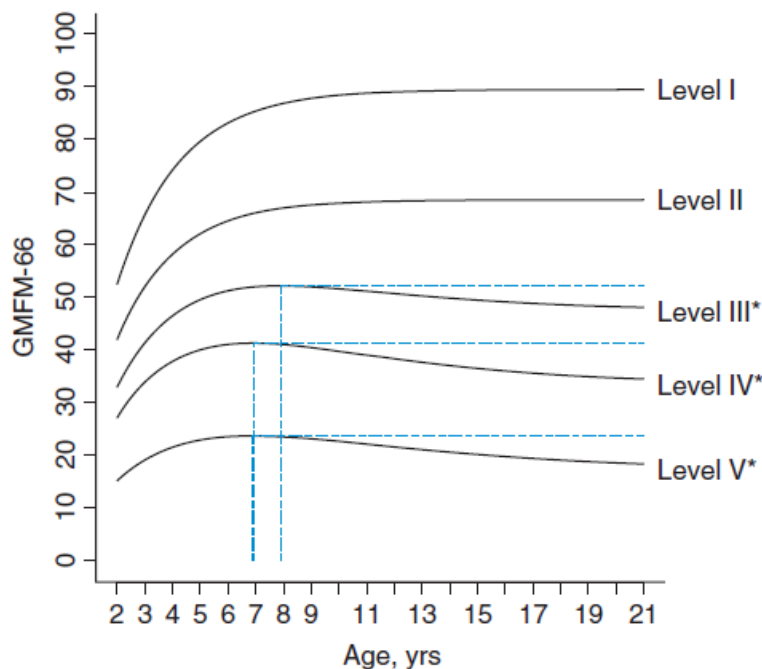


Figure 1-29. Evolution de la Gross Motor Function Measure (GMFM) chez l'enfant et le jeune adulte avec paralysie cérébrale suivant la classification à la Gross Motor Function Classification System (GMFCS) d'après Hanna et al., 2009. Les lignes bleues indiquent les pics de capacité suivant la GMFCS.

Des limitations dans les activités bimanuelles sont décrites chez les enfants avec PCU. Le développement durant l'enfance de cette activité évaluée par la *Assisting Hand Assessment* (AHA) a été étudié par le suivi d'une cohorte de 166 enfants (79 filles, 87 garçons) (Klevberg et al., 2021). La AHA est basée sur la mesure de la performance de l'individu PC lors de la réalisation de tâches bimanuelles usuelles standardisées. A partir de la session d'évaluation filmée, 20 items renseignant l'activité bimanuelle sont cotés avec une échelle à 4 points. Le score brut ordinal est ensuite converti à partir d'un modèle de RASCH en un score continu sur 100 (Krumlinde-Sundholm et al., 2007). La limitation de l'activité bimanuelle chez l'enfant avec PCU est dépendante du niveau de MACS et sera d'autant plus importante que le niveau de cette classification est élevé. De plus, 75 % des enfants atteindront 90% de leur performance bimanuelle à 5 ans et 10 mois ou avant. Comme illustré ci-dessous sur la figure, plus le niveau de MACS est haut et plus le temps pour atteindre ce niveau de 90% sera long. Les enfants



classés MACS 1 atteignent un niveau de 90% de leur performance bimanuelle en moyenne à l'âge de 35,5 mois alors que les enfants classés II et III accèdent à ce niveau respectivement à 48,3 mois et à 92,1 mois (Klevberg et al., 2021).

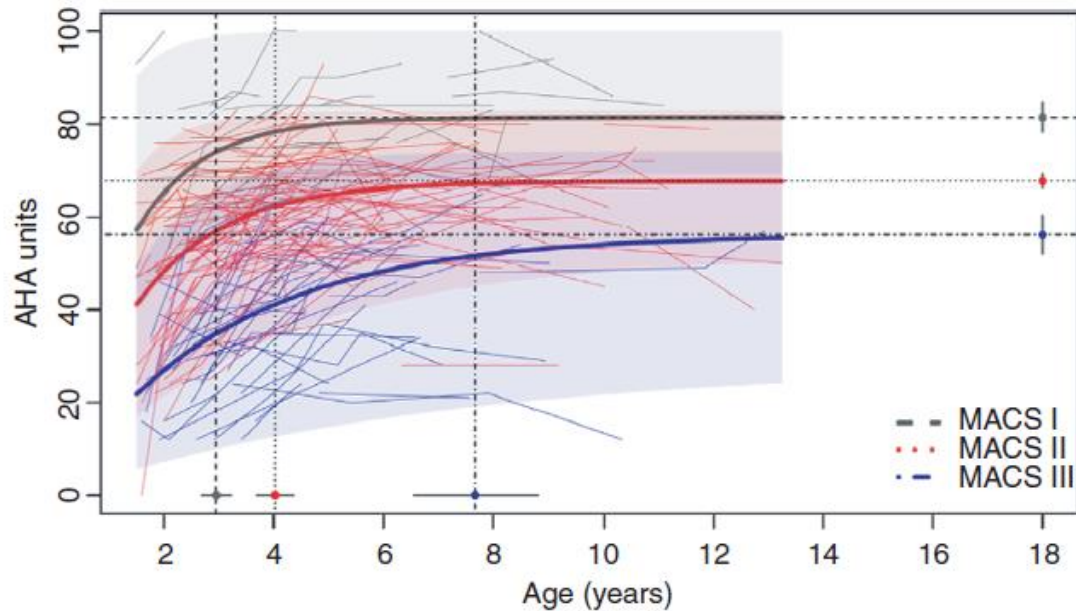


Figure 1-30. Evolution de l'Assisting Hand Assessment (AHA) chez l'enfant avec paralysie cérébrale unilatérale suivant la classification à la Manual Ability Classification System (MACS) d'après Klevberg et al., 2021. Les lignes en pointillées verticales donnent les âges d'acquisition d'un niveau de 90% du niveau final selon la MACS.

Les enfants avec PC présentent aussi des limitations à réaliser des activités de la vie quotidienne. Le suivi de 71 enfants, âgés de 2,5 ans à 12 ans (24 filles, 47 garçons) pendant 8 à 12 ans, évalué par le *Pediatric Evaluation of disability Inventory* (PEDI) et sa version informatisée PEDI-CAT montrent qu'entre 5 et 12 ans les enfants classés dans les niveaux I à III de la MACS ont continué à progresser dans le développement des soins personnels (Burgess et al., 2020). Chez les enfants classés dans le niveau IV de la MACS, aucune évolution significative n'a été retrouvée. Chez les enfants avec un niveau V à la MACS, un déclin significatif de l'autogestion des soins apparaît. De plus, il est intéressant de souligner que le modèle de prédiction des limitations à réaliser des activités quotidiennes à partir de l'habileté manuelle évalué par la MACS s'est montré supérieur au modèle réalisé à partir de données renseignant l'activité motrice globale évaluée par la GMFCS (Burgess et al., 2020). Le PEDI est une évaluation standardisée et rapportée par les parents qui mesure les soins personnels, la mobilité et la fonction sociale. Le domaine des soins personnels se concentre sur les compétences en matière d'alimentation, d'hygiène, d'habillement et de toilette (Burgess et al., 2020)

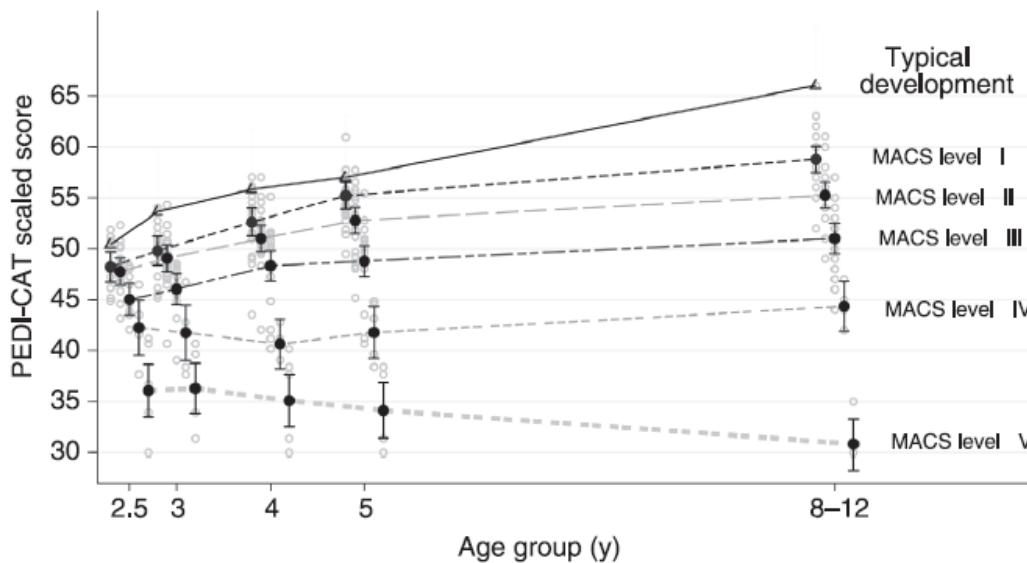


Figure 1-31. Evolution du Pediatric Evaluation of disability Inventory (PEDI) chez l'enfant avec CP suivant la classification à la Manual Ability Classification System (MACS) d'après Burgess et al., 2020.

Enfin, des restrictions de participation sont rapportées chez les populations d'individus PC par rapport à des populations d'enfant au développement typique et cela dans plusieurs domaines de participation : les soins personnels, la mobilité dans la communauté, les loisirs à haute demande, les loisirs à faible demande, l'intégration sociale, les domaines domestiques et d'éducation (Abu-Dahab et al., 2021). Néanmoins, même si ce niveau de participation est aussi dépendant du niveau de GMFCS, il est relativement stable dans le temps (Chiarello et al., 2021).

### 1.3.6 Interventions pour l'individu avec PC et preuves disponibles

Pour les individus avec PC acquise en période anténatale ou néonatale, le taux de survie à 20 ans est estimé à 90 %, ainsi la plupart des individus survivront jusqu'à l'âge adulte, et certaines études suggèrent que l'espérance de vie des individus PC peut être similaire à celle de la population générale (Colver et al., 2014). Néanmoins, les individus avec PC peuvent présenter des déficits, limitations et restrictions comme décrit précédemment. Ainsi et dans le but d'augmenter l'intégration sociale des individus PC, un certain nombre d'interventions ont été développées spécifiquement en réponse à ces atteintes.

Le développement des sciences de la réadaptation a permis un essor de l'évaluation des interventions proposées aux individus PC durant les 10 dernières années. Pour illustration, la revue systématique de référence évaluant l'ensemble des interventions proposées à la population PC réalisée en 2013 par (Novak et al., 2013) à partir de 166 articles a été mise à jour en 2020 avec 247 articles, ce qui représente une augmentation d'environ 50% des articles disponibles (Novak et al., 2020).

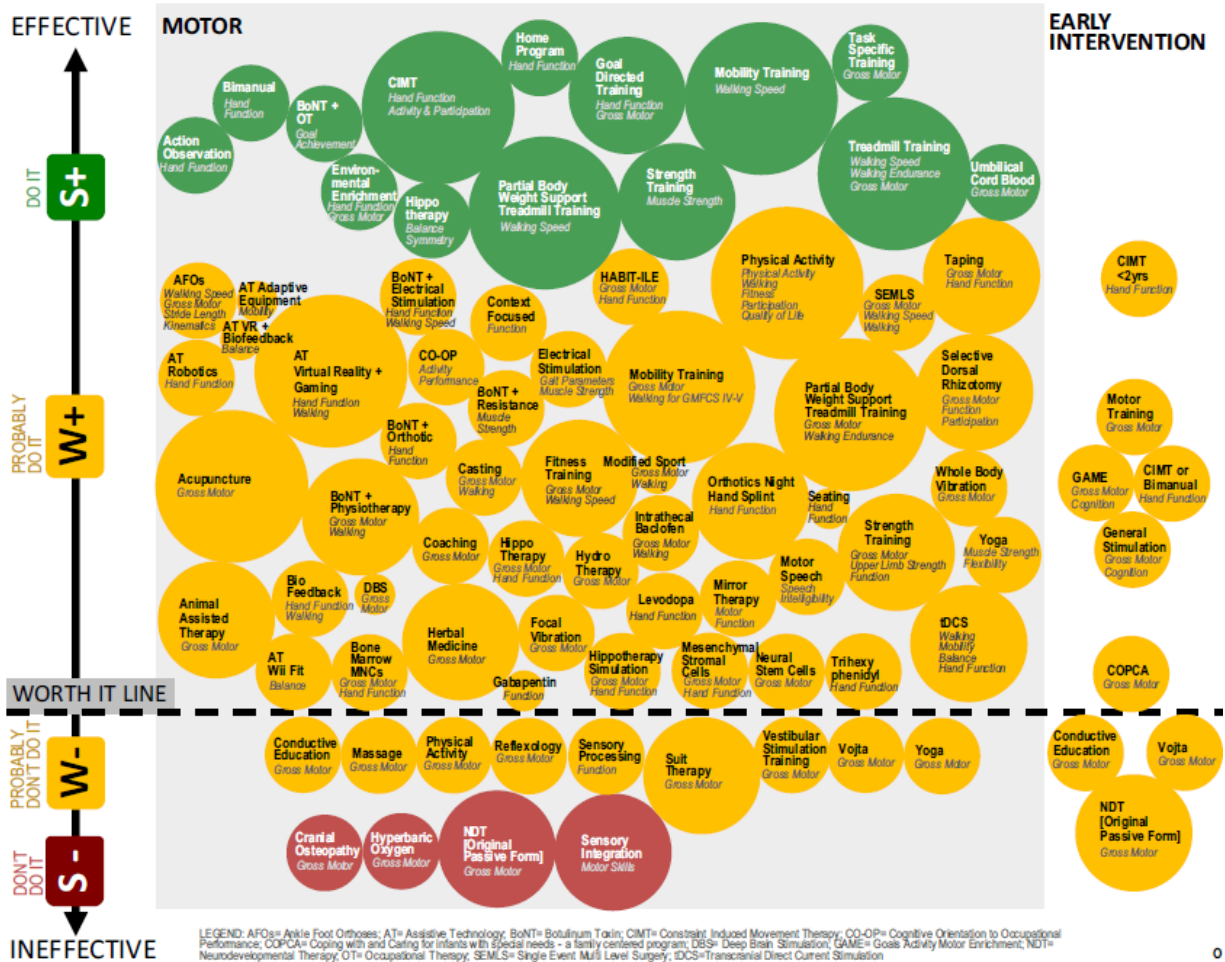


Figure 1-32. Preuves disponibles ciblées sur la fonction motrice et sur la prise en charge précoce de l'individu avec paralysie cérébrale adapté de Novak et al., 2020. Le diamètre des cercles renseigne le nombre d'essai contrôlé randomisé réalisé et la couleur l'effet des interventions. Un cercle vert indique une intervention ayant montrée une efficacité avec un haut niveau de preuve et un cercle rouge indique une intervention ayant montrée son inefficacité avec un haut niveau de preuve.

Cette revue confirme que des interventions avec un haut niveau de preuve scientifique existent et impactent positivement les individus avec PC. Il n'existe pas de traitement unique pour l'ensemble des troubles de l'individu PC mais des traitements spécifiques à des composantes prioritaires ciblées. Cette revue confirme que la prise en charge des individus PC ne peut se limiter à une intervention unique et encourage la construction d'un programme individualisé évolutif centré sur les besoins prioritaires et les souhaits de l'enfant et sa famille dans une perspective d'intégration sociale (Novak et al., 2020).

Des programmes de réadaptation principalement évalués chez des enfants avec PCU d'âge scolaire ont montré, entre autres, leur efficacité sur l'activité manuelle et l'activité motrice globale (Novak et al., 2020). A contrario, alors que des preuves indirectes et issues du modèle animal soutiennent l'importance d'une prise en charge précoce pour améliorer durablement la

fonction motrice (Reid et al., 2015), les preuves directes disponibles sur les interventions précoces restent limitées (Novak et al., 2020).

**Dans cette population d'enfant PC d'âge préscolaire, des études sont donc encore nécessaire pour définir des thérapies et leur impact aussi bien sur les aspects cliniques et fonctionnels (Novak et al., 2017), que sur les aspects de la plasticité cérébrale (Reid et al., 2015).** Deux axes de recherche complémentaires de la plasticité cérébrale se développent. Le premier axe de recherche est spécifique à l'étude des modèles du développement cérébral typique et atypique post-lésionnel. Le deuxième axe de recherche a pour objectif d'identifier la neuroplasticité induite par les traitements. La combinaison de ces deux axes devrait non seulement permettre d'identifier les structures et réseaux qui sont couramment altérés ou inadaptés dans la PCU mais aussi aider à comprendre l'impact des différentes atteintes initiales sur la capacité de réponse du cerveau à la réadaptation (Reid et al., 2015).

## 1.4 Neuroplasticité du système sensorimoteur de l'enfant avec PCU

La PCU est proposée comme modèle d'étude de la réorganisation et du développement cérébrale post-lésionnel du système sensorimoteur (Krägeloh-Mann & Cans, 2009) (Kirton et al., 2021). En effet, la connaissance des lésions, moment de survenue et localisation précise, ainsi que la préservation relative des autres régions neurologiques permettent une étude privilégiée de la plasticité de ce système (Kirton, 2013). Pour étudier la plasticité chez l'individu avec PCU, des études in-vivo et précliniques sur modèle animal sont utilisées (Craig et al., 2021).

### 1.4.1 Neuroplasticité post-lésionnelle du système sensorimoteur

L'un des premiers principes établis à partir des études sur le modèle animal est le principe de Kennard qui propose que la plasticité est âge ou développement dépendant. En effet, en 1936 une étude réalisée sur des primates a montré que les singes plus jeunes avaient une meilleure récupération que les singes plus âgés avec une lésion de taille égale et de localisation identique (Kennard, 1936). Ce principe, même s'il est discuté (Dennis, 2010), a encouragé les recherches sur la plasticité (Craig et al., 2021).

Le développement de modèles d'étude de PCU sur le chat et les rongeurs sont venus préciser et éclairer des mécanismes de plasticité cérébrale de la voie corticospinale (Williams et al., 2017). Chez le chat, le développement du TCS décrit une phase initiale de connexions excessives, suivie par une phase d'élagage en sous-ensemble qui reste stable dans la suite du

développement. Le TCS qui provient principalement du cortex moteur présente une organisation initiale bilatérale. Un affinage des connexions est observé vers l'âge de 7 semaines avec un changement vers une projection médullaire principalement controlatérale et régionalement plus dense (Williams et al., 2017). Lorsqu'une inactivation pharmacologique unilatérale d'un cortex moteur est réalisée chez cette population alors que le système TCS est bilatéral, la projection médullaire du TCS associée est considérablement réduite et spatialement aberrante. Le cortex moteur controlatérale resté actif développe lui un TCS bilatéral aberrant et étendu. Les animaux avec cette inactivation montrent une atteinte motrice unilatérale dans les mouvements qualifiés. Une stimulation électrique du TCS endommagé peu de temps après la lésion permet de rétablir les connexions et améliorer les résultats comportementaux (Williams et al., 2017).

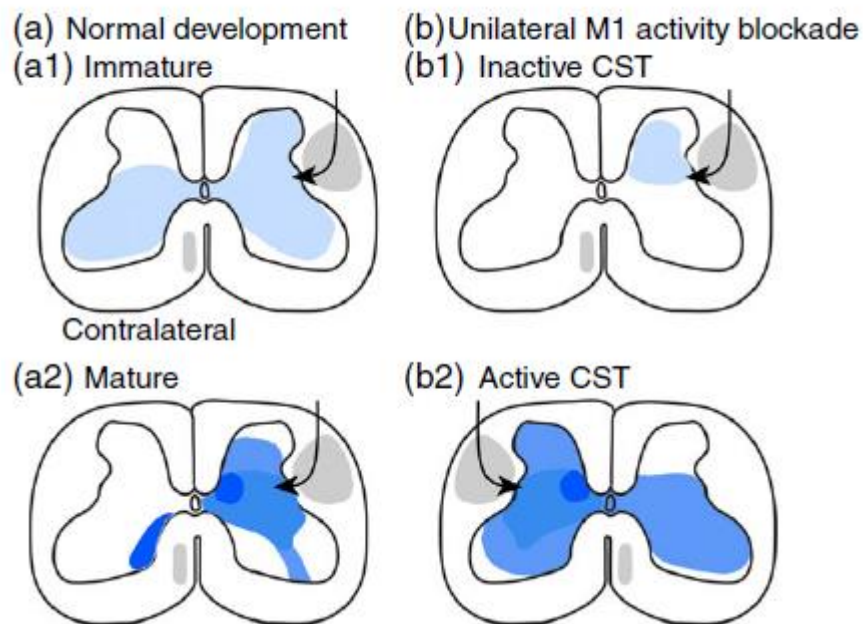


Figure 1-33. Zones de projection médullaire du tractus corticospinal (TCS) chez le chat d'après Williams et al., 2017. Le chat, avant 7 semaines, à une projection bilatérale du TCS (a1). Avec la maturation, le TCS a une projection quasi-exclusivement controlatérale localisée (a2). Dans le cas d'une inactivation unilatérale précoce du TCS, la projection du TCS est quasi-absente au niveau médullaire (b1). Le TCS controlatéral non-inactivé garde une projection médullaire bilatérale (b2).

D'après ces études, le processus d'affinage du TCS est le résultat d'une compétition synaptique dépendant de l'activité neuronale. Plus le TCS est actif et plus les connexions synaptiques sont créées et renforcées. Au contraire, les neurones inactifs sont éliminés. La compétition décrite ci-dessus est entre les deux tractus corticospinaux, mais d'autres phénomènes de compétition ont été proposés entre le TCS et les afférences somatosensorielles musculaires au niveau de la moelle ainsi qu'entre le TCS et la voie rubrospinale (Williams et al., 2017). Enfin, il est

important de noter que ces études sur modèle animal ont aussi montré qu'une intervention précoce activant le TCS permet des modifications au niveau des TCS eux-mêmes et une amélioration clinique au contraire des interventions plus tardives (K. Friel et al., 2012) (Williams et al., 2017).

Ce modèle soutenant que le développement du système moteur est affiné par l'activité, la compétition synaptique et l'expérience motrice précoce semble aussi se valider chez l'être humain. Chez le nourrisson au développement typique, une organisation bilatérale précoce du TCS aboutissant à une organisation controlatérale avec la maturation est aussi retrouvée. Il est proposé que le TCS mature rapidement au cours des deux premières années de vie, laissant environ 15 % de projections ipsilatérales (Eyre et al., 2007). Expérimentalement, il a été démontré que les réponses musculaires provoquées par une Stimulation Magnétique Transcranienne (SMT) controlatérale deviennent plus fortes que celles ipsilatérales après l'âge de 6 mois environ chez le nourrisson humain (Williams et al., 2017).

De plus chez l'individu avec PCU, où une lésion unilatérale précoce modifie l'activité du TCS, il est possible d'étudier les projections du TCS par SMT ou IRMf. Ainsi, il est retrouvé chez cette population avec PCU des degrés d'implication très variés du TCS dans le contrôle des membres supérieurs allant d'un modèle où les deux mains sont contrôlées via un seul TCS provenant de l'hémisphère non lésé (contrôle ipsilatéral de la main la plus atteinte) à des cas où la main la plus atteinte est contrôlée exclusivement par le TCS controlatéral à la main provenant de l'hémisphère lésé (Staudt, 2010b) (Gaberova et al., 2018). Le système moteur en cas de lésion précoce principalement de la substance blanche au début du troisième trimestre peut donc présenter une plasticité interhémisphérique (Staudt, 2010b).

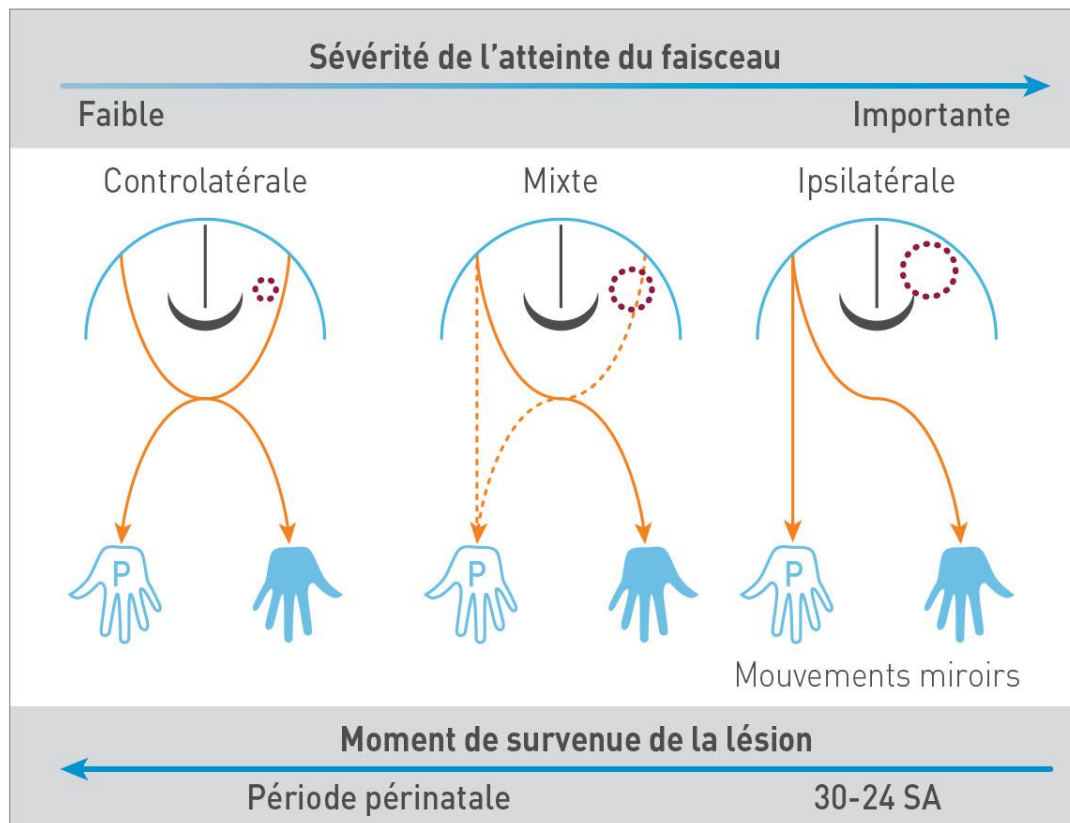


Figure 1-34. Réorganisation du tractus corticospinal (TCS) chez l'individu avec paralysie cérébrale unilatérale adapté de Dinomais, 2016. P, parétique ; SA, semaine d'aménorrhée.

Néanmoins, les enfants qui présentent des organisations ipsilatérales ont en moyenne des déficiences plus sévères que les enfants avec une organisation controlatérale, bien que la variabilité entre les individus soit élevée (Zewdie et al., 2017). La préservation du TCS ipsilatéral serait donc un exemple de plasticité maladaptative (Staudt, 2010a).

Chez les enfants PC, le type de lésion n'est pas prédictif de la fonction motrice globale (Franki et al., 2020). Chez l'enfant avec PCU, la taille et la localisation de l'atteinte sont eux prédictif de l'activité bimanuelle (Holmefur et al., 2013). Cette activité est principalement prédite par l'absence de lésion simultanée des ganglions de la base et du thalamus puis par le type de lésion ainsi que par l'étendue de l'atteinte de la substance blanche (Holmefur et al., 2013).

Contrairement au système moteur, une représentation ipsilatérale des fonctions somatosensorielles n'est pas retrouvée chez l'enfant avec PCU (Gaberova et al., 2018). Il n'y aurait donc pas de plasticité interhémisphérique dans le système somatosensoriel (Staudt, 2010b).

Durant le développement typique, les projections afférentes thalamo-corticales en développement atteignent leurs sites de destination corticale sur une période de temps

prolongée qui commence au début du troisième trimestre de la grossesse. Ainsi, en cas de lésion de la substance blanche durant ce troisième trimestre, les projections ascendantes semblent pouvoir contourner la zone lésionnelle pour se projeter dans le cortex au niveau du gyrus postcentral (Staudt, 2010b).

Pour les enfants présentant des lésions cortico-sous-corticales acquises à terme ou presque à terme dans le territoire vasculaire de l'artère cérébrale moyenne impactant directement le gyrus postcentral, une activation contralatérale à la main ou ipsilatérale est retrouvée avec une topographie plus variable. Néanmoins, ces enfants présentent un déficit somatosensoriel plus sévère (Wilke et al., 2009) (Kuczynski et al., 2016).

Les données sur la plasticité du système sensorimoteur de l'enfant avec PC sont issues essentiellement de données d'imagerie, peu à partir d'études électro-physiologiques. Chez les enfants avec PC, le rythme mu qui renseigne les processus d'activation et d'inhibition du cortex sensorimoteur primaire (SM1) a été étudié en utilisant l'EEG ou la MEG (Trevarrow et al., 2021). Les protocoles utilisés étaient hétérogènes et ont étudié ces modulations avec des stimuli sensitifs (Pihko et al., 2014), avec des tâches d'exécution motrice du membre supérieur (Inuggi et al., 2018) ou inférieur (Kurz et al., 2017) mais aussi avec des tâches d'observation d'action et d'imagerie mentale (Shin et al., 2012). Par ailleurs, les populations investiguées étaient principalement des adolescents avec PCU ou avec PCB prédominante sur les membres inférieurs.

Les réseaux fonctionnels neuronaux établis à partir de l'activité électrique oscillatoire cérébrale de repos et la CKC n'ont jamais été étudiés à notre connaissance chez cette population, or ces études pourraient apporter des informations sur la (ré)organisation des réseaux neuronaux et sur le traitement cortical de la proprioception.

### 1.1.1 Neuroplasticité post-intervention

Alors que de plus en plus d'interventions ont montré la preuve de leur efficacité sur des changements cliniques (Novak et al., 2020), les modifications neuroplastiques associées ou prédictives de réponse au traitement restent ignorées (Inguaggiato et al., 2013) (Gordon, 2016) (Kirton, 2017) (de Almeida Carvalho Duarte et al., 2017).

Chez les enfants PCU, des modifications cérébrales suites à des programmes d'entraînement spécifique à la tâche ont été trouvées au niveau de M1 (K. M. Friel et al., 2016), du TCS (Bleyenheuft et al., 2020), et des réseaux cérébraux (Araneda et al., 2021).



Dans la population d'enfant PC d'âge préscolaire, des études sont encore nécessaires pour définir des thérapies et leur impact aussi bien sur les aspects cliniques et fonctionnels, que sur les aspects de la plasticité cérébrale. Par ailleurs, la PCU est proposée comme modèle d'étude de la plasticité cérébrale post-lésionnelle du système sensorimoteur. Les études de plasticité cérébrale sont nécessaires dans cette population pour mieux comprendre le développement cérébral typique et atypique post-lésionnel et pour identifier la neuroplasticité induite par les thérapies.

L'émergence de nouvelles technologies a rendu possible l'exploration in-vivo de cette neuroplasticité fonctionnelle et structurelle chez l'enfant. Les techniques utilisées sont complémentaires et présentent toutes des limitations. En complément de l'IRM qui présente une résolution temporelle médiocre, les études des signaux électrophysiologiques semblent prometteuses pour renseigner la neuroplasticité du système sensorimoteur chez le jeune enfant PCU. En effet, ces signaux ont déjà été que partiellement étudiés chez l'enfant avec PC d'âge scolaire et chez l'enfant au développement typique d'âge préscolaire.

A partir des données présentées dans ce chapitre, **l'objectif principal de cette thèse a été défini ainsi : caractériser le fonctionnement du cortex sensorimoteur par EEG-hd chez l'enfant d'âge préscolaire avec PCU. Afin de répondre à cet objectif et après une revue de la littérature (voir ci-après), il apparaît nécessaire de développer des paradigmes robustes de passation, d'enregistrements et de traitement du signal spécifiques au jeune enfant avec PC, et impliquant le système sensorimoteur cérébral.**

## Chapitre 2 Rythme mu : état de l'art chez l'enfant au développement typique et avec

PC

---

*Manuscrit publié comme :*

**Démas, J.**, Bourguignon, M., Périvier, M., De Tiège, X., Dinomais, M., & Van Bogaert, P. (2020). Mu rhythm: State of the art with special focus on cerebral palsy. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 63(5), 439-446.

## 2.1 Article 1 : Mu rhythm: State of the art with special focus on cerebral palsy

### Résumé

Diverses stratégies de réadaptation précoce spécifiques sont proposées pour réduire les limitations fonctionnelles des patients atteints de paralysie cérébrale (PC). Il est supposé que ces stratégies favorisent les mécanismes de plasticité cérébrale qui se produisent après une lésion cérébrale. A ce jour et chez cette population, le niveau de preuve des prises en charge précoce est faible. L'étude des marqueurs de la plasticité cérébrale pourrait favoriser la validation des programmes de réhabilitation. Dans cet article, nous envisageons l'étude du rythme mu dans ce but en décrivant les caractéristiques du rythme mu chez les adultes et les enfants au développement typique, puis nous passons en revue la littérature actuelle sur le rythme mu dans la PC. Le rythme mu est composé d'oscillations cérébrales enregistrées par électroencéphalographie (EEG) ou magnétoencéphalographie (MEG) sur les aires sensorimotrices. Les oscillations corticales sont caractérisées par leur fréquence, leur topographie et leur modulation. La fréquence du rythme mu se situent dans la bande alpha (10 Hz, mu alpha) ou la bande bêta (20 Hz, mu bêta). Les analyses de localisation des sources suggèrent que le rythme mu alpha reflète les fonctions somatosensorielles, tandis que le rythme mu beta reflète les fonctions motrices. Une désynchronisation liée aux événements (ERD) suivie d'une (re)synchronisation liée aux événements (ERS) du rythme mu se produisent en association avec un mouvement ou une entrée somatosensorielle. Même si, le rôle fonctionnel des différentes composantes du rythme mu reste incomplètement compris, leurs trajectoires de maturation sont bien décrites. L'augmentation de l'âge, de l'enfance à l'adolescence, est associée à une augmentation de l'ERD et de l'ERS. Quelques études ont caractérisé le rythme mu chez des adolescents atteints de PC spastique et ont montré des schémas de modulation atypiques dans la plupart d'entre eux. Les résultats les plus fréquents chez les patients atteints de PC unilatérale sont une diminution de l'ERD et de l'ERS sur les électrodes centrales, mais une topographie atypique peut également être trouvée. Les schémas de modulation sont plus variables dans la PC bilatérale. Les données concernant les nourrissons et les jeunes enfants atteints de PC font défaut et les études n'ont pas abordé les questions de la fiabilité intra-individuelle des modulations du rythme mu chez les patients atteints de PC ni leur modification après l'apprentissage moteur. Une meilleure caractérisation du rythme mu dans la PC, en

particulier chez les nourrissons et les jeunes enfants, est nécessaire avant de considérer ce rythme comme un marqueur neurophysiologique potentiel de la plasticité cérébrale.

## 1. Introduction

Cerebral palsy (CP) is the most common cause of neurological physical disability in childhood, with an estimated prevalence of 17 million people in the world (Graham et al., 2016). It is a heterogeneous group of disorders of movement and posture that are due to nonprogressive brain injury that occurred during early development (foetal life or the first 2 years of life). Heterogeneity of the clinical picture is related to the complex interactions between the early brain damage (which varies from case to case in terms of location, nature, extent and timing), the individual child's specific genetic background, and subsequent epigenetic and environmental factors. Various interventions are proposed for rehabilitation of people with CP to stimulate the reorganisation of the sensorimotor networks after the early brain injury. Even if some interventions are considered effective (e.g., including child-initiated movement, task-specific training and environmental modification), the level of evidence for the effectiveness is low for most of them (Morgan et al., 2016) (Novak et al., 2017). To validate a specific modality of rehabilitation, the usual observational and behavioural approach will benefit from a complementary comprehensive approach to the mechanisms of brain plasticity that take place after rehabilitation. This combined approach is especially relevant in young children in whom the evaluation of a specific therapy may be puzzling because of the ongoing neurodevelopmental processes (Reid et al., 2015). In children with CP, brain plasticity may be imaged by using functional or structural brain imaging methods. Functional neuroimaging methods are used to study brain networks via analysis of neurophysiological signals captured by electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG) that directly reflect the neural activity, or more indirectly via the neurovascular coupling that leads to the blood oxygen level-dependent (BOLD) signals seen on functional MRI. Plasticity may also be assessed by changes in structural MRI images of the cortical mantle or the fibre tracts in white matter by using diffusion tensor imaging and tractography (Reid et al., 2015). EEG is the oldest technique and has many advantages, so this technique is very appropriate to study plasticity in infants and children with CP. It has a temporal resolution in the order of milliseconds, allowing for the study of events with high frequency such as brain oscillations, is inexpensive, and can be replicated multiple times in the subject without any sedation. This is a crucial point because plasticity is a longitudinal process that needs multiple measures to be evidenced. EEG has been widely documented to result in poor spatial resolution, poorer than that with MEG and MRI. During the last decade, EEG has regained interest because of the development of high-density EEG (hdEEG), which records signals by using 64 to 256 scalp electrodes (Fig. 1).



*Figure 2-1. Net of 256 electrodes placed over the scalp of a 4-year-old boy.*

This set-up allows for estimating brain sources underlying scalp distributions of EEG signals with even sub-lobar precision (Seeck et al., 2017). In other words, hdEEG allows for finding a plausible solution to the inverse electric problem. For that purpose, it is crucial to model accurately the propagation of volume conduction electrical currents through the cerebral tissues, skull and scalp based on a precise head model built from MRI structural images. EEG and MEG need to be considered complementary techniques because they are not exactly sensitive to the same neocortical sources. MEG features heightened sensitivity to tangential sources, whereas EEG is sensitive to both radial and tangential sources. MEG also provides higher signal-to-noise ratio than EEG for most focal neocortical sources (Goldenholz et al., 2009). Therefore, the spatiotemporal dynamics of neurophysiological signals may be different when studied by MEG or EEG (Hari et al., 2018). Among the neurophysiological signals that may be studied by EEG and MEG, the mu rhythm, first described by Henri Gastaut in 1952, is of particular interest in CP because it reflects the neural activity of the primary sensorimotor (SM1) cortex. Several review papers focused on the characteristics and functional roles of the mu rhythm in healthy adults (D. O. Cheyne, 2013) (Hari & Salmelin, 1997) (Kilavik et al., 2013) (Klimesch et al., 2007) (Engel & Fries, 2010) (van Wijk et al., 2012) (Pfurtscheller & Da Silva, 1999) and in typically developing infants (Cuevas et al., 2014). However, the review article of children did not include important studies published after 2014. Moreover, no review paper has been published on mu rhythm in CP. In this narrative review, we will first summarize the current

knowledge on this rhythm in the normal population including children, then on studies using EEG or MEG to characterize the mu rhythm in individuals with CP.

## 2. Mu rhythm in typically developing individuals

Cortical oscillations or rhythms recorded by EEG and MEG are related to the synchronous activity of thousands of anatomically aligned dendrites of neurons (van Wijk et al., 2012). Over SM1 areas, one particular brain rhythm called the “mu rhythm” can typically be recorded with MEG or EEG at rest (Fig. 2). This rhythm is characterized by a comb-like shape, which implies that it is composed of 2 main frequency components with a nearly harmonic relationship (Hari & Salmelin, 1997), the alpha (10 Hz) and the beta (20 Hz) frequency bands.

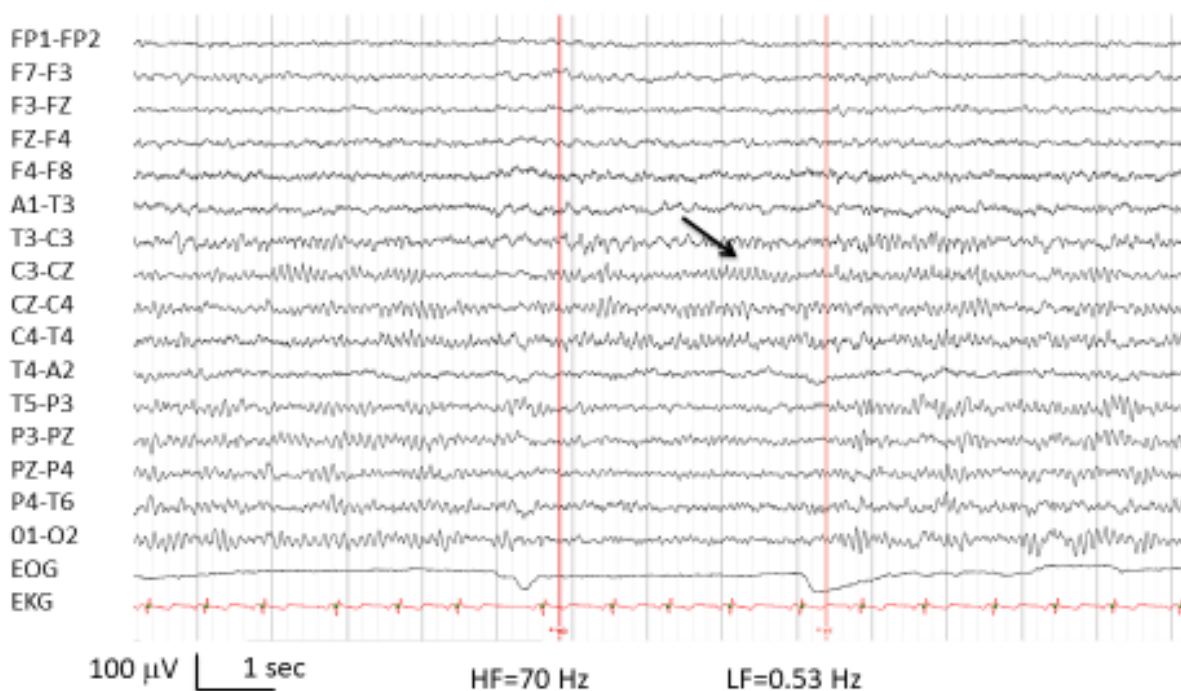


Figure 2-2. Electroencephalography sample acquired in a 12-year-old healthy child when awake. A mu rhythm at a frequency of 10 Hz with a comb-like shape (mu alpha) is visually identified over the central regions (arrow). Note that the mu rhythm, contrary to the occipital alpha rhythm (arrowhead), is not modulated with eyes opening. YO = eyes open; YF = eyes closed.

These 2 frequency components of the mu rhythm are hereafter called “mu alpha” and “mu beta” according to their spectral characteristics. Faster oscillations are also described (see below). Mu rhythm components are analysed according to their precise topography, intrinsic frequency, and modality-specific reactivity (Hari & Salmelin, 1997). The latter property relies on the study of event-related modulations of their spectral power by using time-frequency representations: transient increases of power are usually termed event-related enhancement or synchronization (ERS), and transient decreases are often termed event-related suppression or

desynchronization (ERD) (Pfurtscheller & Da Silva, 1999). Modulation of mu rhythm components occurs during motor execution tasks (e.g., a reach and grasp task), which are the most robust modulators of the mu rhythm. In such tasks, ERD typically starts about 2 sec before movement onset over the contralateral SM1 cortex and becomes bilateral and symmetrical immediately before movement execution. This ERD is followed by a post-movement rebound (i.e., ERS) that exceeds the baseline level (Pfurtscheller & Da Silva, 1999). Fig. 3 illustrates the typical sequence of ERD followed by ERS induced by a hand finger extension task in a healthy adult. The 2 frequency components of the mu rhythm are modulated by other types of stimuli or tasks: somatosensory stimulations, imagined movement, observed movement, shifting spatial attention and anticipation of attended stimuli (Thorpe et al., 2016). The time course of ERD and ERS are also modified by various movement parameters (strength, duration, frequency, complexity) (Kilavik et al., 2013) (van Wijk et al., 2012).

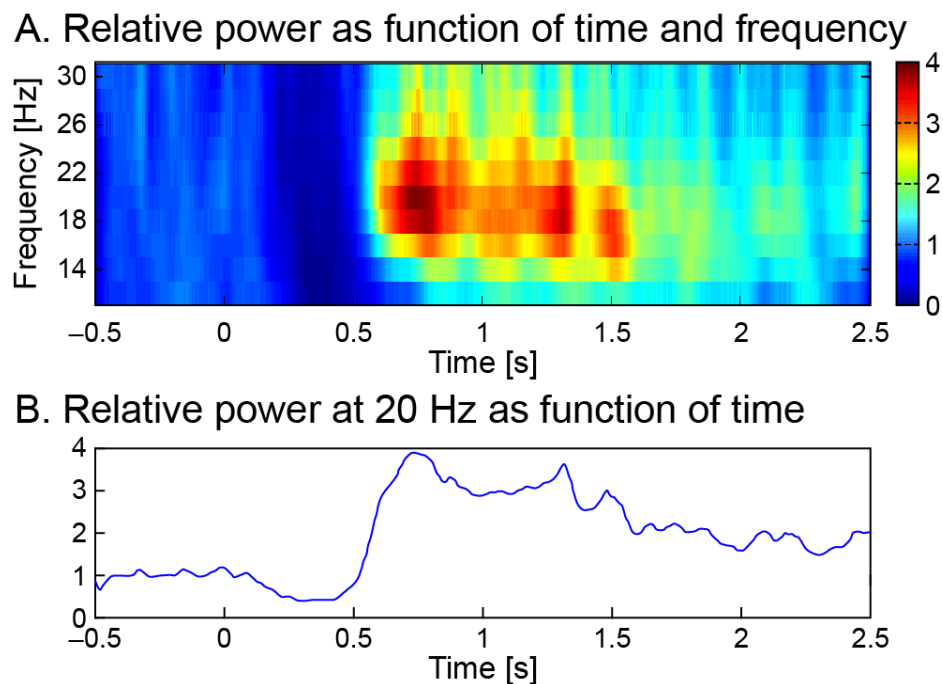


Figure 2-3. . Dynamics of the mu beta rhythm in a young healthy adult who participated in a magnetoencephalography (MEG) study that compared different methods aimed at localising the SM1 cortex (Bourguignon et al., 2013). The participant was instructed to make single brisk extensions of hand fingers in response to auditory stimuli (about 200 auditory stimulations, 1 kHz pure tones, 100-ms duration, 60 dB above hearing threshold, 2.5- to 3.5-sec random inter-stimulus interval) delivered via earplugs. MEG epochs were extracted from -1.5 to 3 sec relative to movement onset. A Morlet wavelet-based time-frequency decomposition was applied to all epochs with a standard time-frequency compromise. The figure is derived from a MEG sensor placed over the left SM1 cortex and at about 20 Hz, showing an event-related desynchronisation (dark blue in A, decreased power in B) between 0.1 and 0.5 sec, followed by an event-related (re-)synchronisation (red in A, increased power in B) peaking at about 0.7 sec.



Because mu rhythm is modulated by both action and observation of motor action, researchers have promoted using mu rhythm modulations as a valid tool to study the human mirror neuron system (Fox et al., 2016). The fact that mu alpha and mu beta may occur separately or simultaneously suggests that these 2 components might arise from different neural generators. This suggestion is further supported by source reconstruction studies showing that mu beta is generated at the precentral motor cortex, whereas mu alpha is located at the postcentral somatosensory cortex (Hari & Salmelin, 1997). Therefore, reported differences in mu alpha and mu beta modulation patterns are not surprising. The mu alpha ERD is spatially diffuse during the initial stages of movement execution. By contrast, mu beta ERD starts earlier, is more spatially focused, and is followed by a quicker and more marked ERS (van Wijk et al., 2012). The functional roles of mu alpha and mu beta are still debated. At rest, they could reflect the maintenance of the current sensorimotor state (“status quo”) or an idling functional state allowing the system to start more rapidly. They could also have a functional role in coordinating the central and peripheral neural activities (Hari & Salmelin, 1997) (Engel & Fries, 2010). Mu rhythm (i.e., mu alpha and mu beta) ERD is traditionally interpreted as reflecting activation of the sensorimotor network, whereas ERS or post-movement rebound would reflect top-down inhibitory control processes (Klimesch et al., 2007). This view is probably too simplistic, and multiple factors associated with sensory and cognitive aspects of motor control likely contribute to mu rhythm ERD (Kilavik et al., 2013). The same consideration applies to mu beta rebound. It probably reflects not only active inhibition of the motor network but could also reflect a “reset” of the motor system to prepare for a subsequent movement (D. O. Cheyne, 2013) (Kilavik et al., 2013). Crucially, several studies suggest that modulations of mu alpha and mu beta could be used as electrophysiological markers of the plasticity potential that may occur within the cortical sensorimotor system. First, the intra-individual test–retest reliability of mu modulations seems very high, as suggested by a study performed in healthy adults about power measures of movement-related mu beta, which supports that their measures reflect meaningful individual differences (Espenhahn et al., 2017). This is a prerequisite to consider these modulations as potential markers of response to therapy in patients with brain disorders. Second, studies have shown that these modulations are modified after motor learning but also predict performance for such a learning. A MEG study indeed showed event-related modulation of mu beta correlated with motor performance after the learning of a complex bimanual task (Boonstra et al., 2007). A EEG study showed that the power of mu alpha at baseline as well as the importance of the mu rhythm ERD induced by a repetitive sensory stimulation session predicted subsequent perceptual learning (Freyer et al., 2013). An MEG experiment performed

in young adults showed learning of a motor sequence associated with enhanced rebound for both mu alpha and mu beta, a finding that could reflect post-training plastic changes (Mary et al., 2015). Third, a study of adults after stroke showed that the connectivity of mu beta with frontal-premotor regions was a robust marker of motor status at baseline and was increased in parallel with motor gains across rehabilitation (Wu et al., 2015). Apart from mu alpha and mu beta modulations, cortical activities in the gamma band frequency range ( $> 30$  Hz), either in the low (30–60 Hz) or high (70–90 Hz) gamma frequency range, following movement or somatosensory stimulations have been described in the SM1 cortex (D. O. Cheyne, 2013). Movements are indeed associated with transient-induced (i.e., oscillations not phase-locked but time-locked to task onset) gamma band responses that generally start slightly before movement onset and sustained for about 200 msec after movement onset (van Wijk et al., 2012). Because these induced gamma band responses have been investigated by using EEG or MEG in the context of CP and results could bring interesting insights into the functional plasticity mechanisms in place following CP, we describe these results in the present review. These induced responses are hereafter called “transient gamma responses”. Paediatric studies showed that a central rhythm is still present with eyes open from the first months of life and that it shows strong event-related modulations to motor execution and observation of movement but not to visual stimulation (Cuevas et al., 2014). The frequency of mu alpha increases rapidly during the first year, from 2.75 Hz at 11 weeks to 8.25 Hz at 47 weeks (Berchicci et al., 2011). After the first year of life, the frequency increases very slowly through adolescence. Transient high gamma responses during motor tasks are recorded over the contralateral M1 cortex from age 6 years (Huo et al., 2011). Numerous studies recently detailed the developmental trajectory of mu rhythm modulations. One study analysed groups of 12-month-old and 4-year-old children and adults by using hdEEG and reactivity of mu rhythm to a voluntary reaching/grasp movement. The mu rhythm defined functionally by movement-related ERD was locked to an alpha component that peaked at 7 to 8 Hz at 12 months, 8.5 to 10 Hz at 4 years and 10 to 12 Hz in adults. Topographic analysis showed distributed frontoparietal patterns, which were consistent across age groups. This finding suggests that the infant/child central rhythm should be considered a developmental analogue of the adult mu rhythm with the same functional dependence on behaviour (Thorpe et al., 2016). Mu rhythm modulations by a manual motor task were studied by using MEG in young children (4–6 years) and adolescents (11–13 years) as compared to adults (Gaetz et al., 2010). The mean power of mu beta ERD increased with age and was consistently larger over the contralateral M1. This increasing power with age was hypothesized to be of multifactorial origin, including decreased distance from the cortex to the

MEG sensors with increasing head size with age and maturational changes. In addition, mu beta ERS showed increasing power with age. This finding was interpreted by the authors as reflecting reduced cortical inhibition, which could facilitate plasticity and motor learning in children (Gaetz et al., 2010). These findings were confirmed in a large cross-sectional MEG study in children and adolescents (9–15 years old), which also showed that the power of movement induced transient gamma responses decreased with age (Trevarrow et al., 2018). A MEG study of mu beta modulations during a knee motor task in 11- to 19-year-old individuals yielded similar conclusions; that is, the power of mu beta ERD during early isometric force production increases with age, which was associated with decreased reaction time with increasing age (Kurz et al., 2016).

### **3. Mu rhythm and CP**

We searched the databases MEDLINE via PubMed and Web of Science in June 2018 for studies on mu rhythm and its modulations in individuals with CP. The following MeSH and keyword combinations were used:

- cerebral palsy;
- keywords relative to cortical sensorimotor oscillations: alpha rhythm, beta rhythm, gamma rhythm, cortical activation, sensorimotor rhythm, mu rhythm, cortical oscillations, event related desynchronization, event-related synchronization, Rolandic alpha, cortical activity, sensorimotor oscillation, sensory oscillation, motor oscillation, and neural oscillation.

We then selected 16 relevant studies that are summarized in the Table 1.

Tableau 2-1. Summary of 16 articles with original data on mu rhythm in patients with cerebral palsy.

Reference	CP population studied	Stimulation used to modulate sensorimotor oscillations	Recording and localization (n of sensors)	Main findings
Alves-Pinto et al., 2017	N = 16 (9 adolescents and 7 adults) 9F, 7M Mean age of adolescents = 15 years Mean age of adults = 44 years Types of CP = 1 BCP(D); 7 BCP; 3UCP; 1 DyCP; 3ACP; 1 other Control group = Yes	Reach and press a button	EEG (13) SR = No	Mu alpha ERD described in most participants in the time window [0.5, 1.5] sec. No significant effect of a piano training session on ERD alpha.
Basu et al., 2010	N = 1 1M Age = 4 years Types of CP = 1 UCP Control group = Yes	Isometric contraction of first dorsal interosseous of the hand	EEG (13) SR = No	Contralateral Mu alpha ERD and mu beta ERD displaced in the non-affected occipital region of the lesioned hemisphere. Both ipsilateral and contralateral mu ERD induced by a movement of the paretic arm.
Guo et al., 2012	N = 6 2F, 4M Mean age (SD) = 8.8 (1.7) years Types of CP = 3 BCP(D); 1 BCP(Q); 2UCP(H) Control group = Yes	Electrical stimulation of index finger	MEG (275) SR = Yes	Higher incidence of ipsilateral transient high gamma response of the primary somatosensory (S1) cortex in patients compared to controls, thereby suggesting relative maintenance of the ipsilateral tracts in children with CP
Inuggi et al., 2018	N = 11 7F, 4M Mean age (SD) = 11.3 (1.2) years Types of CP = 11 UCP Control group = Yes	Reach and grasp a bottle	HD-EEG (64) SR = No	During paretic arm movement execution, a reduced ERD in the upper alpha band (10–12.5 Hz) over central electrodes, preceded by an increased fronto-central ERD in the lower alpha band (7.5–10 Hz) during movement preparation in children with CP.
Kukke et al., 2014	N = 11 3F, 8M Mean age (SD) = 18 (5) years Types of CP = 11 UCP Control group = Yes	Active extension of wrist	EEG (19) SR = No	Ipsilesional hemisphere power decrease over central electrode was significantly lower in children with CP during the paretic arm movement. These specific modulations correlated with motor deficits.

Tableau 2-1. (Continued)

Reference	CP population studied	Stimulation used to modulate sensorimotor oscillations	Recording and localization (n of sensors)	Main findings
Kurz, Becker, et al., 2014	N = 13 4F, 9M Mean age (SD) = 14.25 (0.75) years Types of CP = 9 BCP(D); 4 UCP(H) Control group = Yes	Knee extension	MEG (306) SR = Yes	Children with CP showed significantly stronger beta ERD in the postcentral gyri and superior parietal lobule. The children with TD exhibited significantly stronger gamma ERS in the medial post-central gyri and superior parietal lobule.
Kurz, Heinrichs-Graham, et al., 2014	N = 11 2F, 9M Mean age (SD) = 14.5 (0.7) years Types of CP = 8 BCP(D); 3 UCP(H) Control group = Yes	Tactile stimulation with airbladder of the first metatarsal of the foot	MEG (306) SR = Yes	Children with CP exhibited 4-14 Hz desynchronization in the contralateral postcentral gyrus and children with TD had strong synchronization in the same frequency band in the same area.
Kurz et al., 2015	N = 8 1F, 7M Mean age (SD) = 14.5 (0.7) years Types of CP = 4 BCP(D); 2 BCP(Q); 2 UCP(H) Control group = Yes	Tactile stimulation with airbladder of index finger	MEG (306) SR = Yes	In alpha band, ERS was not significantly different between the children with CP and TD children. In beta band, the modulations were significantly different between the 2 groups. TD children showed mu beta ERD and children with CP showed mu beta ERS.
Kurz et al., 2017	N = 13 5F, 8M Mean age (SD) = 15.5 (3) years Types of CP = 13 BCP(D) Control group = Yes	Isometric knee extension force with visual target	MEG (306) SR = Yes	During the motor planning period, the children with CP had significantly stronger alpha ERD and beta ERD in primary motor cortices, premotor area, inferior parietal lobule, and inferior frontal gyrus. Moreover in the same period, the strength of the alpha ERD in the primary motor cortices correlated negatively to the amount of error in matching the target. During the motor execution period, beta ERD for the children with CP were significantly stronger in the left premotor cortices and in the SMA.
N. G. Lee et al., 2012	N = 7 2F, 5M Mean age (SD) = 10.4 (1) years Types of CP = 3 BCP(D); 1 BCP(Q); 2 UCP(H); 1 ACP Control group = Yes	Reach and grasp motor task	EEG (32) SR = No	In children with CP, the mu alpha modulation was over the central electrodes and 3 other sites (F2, P1, P2, P5, PO2, PO3). However, in children with TD, the alpha modulation was mainly localized over the central electrodes.

Tableau 2-1. (Continued)

Reference	CP population studied	Stimulation used to modulate sensorimotor oscillations	Recording and localization (n of sensors)	Main findings
J. J. Lee et al., 2013	N = 4 3F, 1M Mean age (SD) = 10.25 (2.86) years Types of CP = 2 BCP(D); 1 BCP(Q); 1 UCP(H) Control group = Yes	Reach and grasp motor task	EEG (30) SR = No	In children with CP, the mu alpha modulation was found over the central electrodes and 3 other sites (F1, F2, FC2, CP3, CP4, P1).
Papadelis et al., 2014	N = 10 4F, 6M Mean age (SD) = 12.2 (3.9) years Types of CP = 10 UCP Control group = Yes	Skin stimulation with plastic membrane of D1, D2 and D5 of the hand	MEG (76) SR = Yes	From ~10 to ~120 ms after the stimulus, no beta or gamma ERS differences were observed between the less affected and the more affected hemisphere in S1 area, but ERS were weaker than TD children.
Pihko et al., 2014a	N = 12 7F, 5M Range age = 11 to 17 years Types of CP = 12 UCP(H) Control group = Yes	Electrical stimulation of median nerves	MEG (306) SR = Yes	All children with CP showed a mu alpha modulation over contralateral SM1, and an ipsilateral modulation except in one child. Mu beta was also detected in all children. However, modulations of mu beta on both hemispheres could not be evidenced in 3 children with CP after stimulations of the paretic arm. 2 of these 3 children had ipsilateral motor representation of the paretic arm. It should be noted that one normal control did not show any modulation of mu beta either.
Rigoldi et al., 2012	N = 21 ? Mean age (SD) = 10.33 (1.62) years Types of CP = 21 UCP(H) Control group = Yes	Pointing task	EEG (19) SR = No	Mu alpha ERS were obtained in all the children. Half of the children had a bilateral modulation pattern and the other half had a unilateral activation.

Tableau 2-1. (Continued)

Reference	CP population studied	Stimulation used to modulate sensorimotor oscillations	Recording and localization (n of sensors)	Main findings
Shin et al., 2012	N = 4 3F, 1M Mean age (SD) = 10.3 (3.3) years Types of CP = 2 BCP(D); 1 BCP(Q); 1 UCP(H) Control group = Yes	Reach and grasp motor task, kinesthetic-motor imagery, observation of movement, visual motor imagery	EEG (30) SR = No	Alpha modulation was found for the 4 tasks and for the 2 groups. Different modulation areas were observed among children with CP and with the TD children.
Weinstein et al., 2017	N = 15 4F, 11M Mean age (SD) = 9.4 (2.5) years Types of CP = 15 UCP Control group = No	Squeezing task	EEG (32) SR = No	During paretic arm movement, in 6/7 children had stronger “mu-restoration” over the contralateral hemisphere and in one child this modulation was over the ipsilateral hemisphere.

ACP, ataxic cerebral palsy; BCP, bilateral cerebral palsy; D, diplegia; DyCP= dyskinetic cerebral palsy; ERD, event-related desynchronization; ERS, event-related (re-)synchronisation; F= female; H, hemiplegia; M, male; MACS, Manual Ability Classification System; MHC, Modified House Classification scale; Q, quadriplegia; SR, Source Reconstruction; SMA, Supplementary Motor Area; TD, typical development; UCP, unilateral cerebral palsy,

All these CP studies focused on spastic CP. Some focused on children with unilateral spastic CP (UCP) and others studied a mixed population of UCP and bilateral spastic CP (BCP). Nearly all studies included CP patients > 5 years old. We found only 1 paper reporting a younger patient. This is a single case of UCP with extensive stroke studied by EEG at age 4 years, showing that both mu alpha and mu beta were displaced in the non-affected occipital region of the lesioned hemisphere (Basu et al., 2010). In UCP, the authors found mu alpha and mu beta in nearly all patients. Modality-specific reactivity was studied with tasks or stimuli that concerned the upper limb and was found abnormal in most patients over the lesioned hemisphere, with decreased power for both ERD and ERS. The topography of the effects could be assessed reliably only in MEG studies, because methods of source reconstruction were not used in any of the EEG studies. Those MEG studies detected mu rhythm modulations mainly over the SM1 cortex, but effects in other frontal and parietal areas (i.e., premotor cortex, supplementary motor area, parietal lobules) were also identified. Because individual patterns of mu rhythm modulations are quite variable among patients with UCP, group analyses are of interest to identify differences between patients and healthy controls at the group level. From this perspective, 2 studies deserve special comments. The first studied the reactivity of mu rhythm to median nerve stimulation by using MEG in 12 children with UCP aged 11 to 17 years and 12 age-matched controls (Pihko et al., 2014). At the group level, this study showed that in the lesioned hemisphere of patients with UCP;

- both ERD and ERS of mu alpha and mu beta to contralateral stimulations were smaller than in the intact hemisphere;
- the expected stronger modulation by contralateral stimulation compared to ipsilateral stimulation was not found;
- the frequencies for both suppression and rebound of mu beta were lower.

These data suggest that the somatosensory processing in the lesioned hemisphere is abnormal and contributes to the unilateral motor deficit of these children. The second study examined mu rhythm modulations to a reach-to-grasp task in 13 UCP patients aged 6 to 14 years and age-matched controls by using hdEEG with 64 electrodes (Inuggi et al., 2018). As compared with controls, UCP children showed increased contralateral mu alpha ERD during the planning of paretic arm movement and decreased contralateral mu alpha ERD during the execution of paretic arm movement. These changes were positively correlated with functional scores for the motor deficit. The frequency and topography of these 2 modulations of mu alpha [mu alpha ERD during movement planning (Mu1) and mu alpha ERD during movement execution (Mu2)]



were not identical. Mu1 had a frequency at 7.5 to 10 Hz and was localized in the fronto-central region. Mu2 had a frequency at 10 to 12.5 Hz and had a more central localization. From these findings, the authors hypothesized that they represent modulations of the activity of 2 different neuronal populations, in agreement with studies performed in healthy individuals (Neuper & Pfurtscheller, 2001). Increased ERD during movement preparation was interpreted by the authors as reflecting over-action of the premotor region within the lesioned hemisphere to compensate for a planning deficit. Of note, the authors did not perform any reconstruction of the source of these 2 mu ERD phenomena to support this hypothesis, which is a major limitation of this study. Concerning the study of BCP, the contribution from Kurz et al. is major and deserves special comments. These authors performed several experiments using MEG in adolescents, most with spastic diplegic, and age-matched healthy controls. In a first experiment, the authors studied the modulations of mu beta but also the transient gamma responses induced by a knee extension task. They showed increased mu beta ERD during planning and reduced transient gamma responses at the onset of movement in the children with CP versus the healthy controls (Kurz, Becker, et al., 2014). With the hypothesis that abnormal movement in CP is at least in part related to abnormal somatosensory processing, the authors then studied the effect of a unilateral tactile stimulation at the bottom of the foot on mu rhythm modulations (Kurz, Heinrichs-Graham, et al., 2014). They found contralateral post-central mu alpha ERD in children with CP but also ERS in healthy individuals in the 4- to 14-Hz band during the 25- to 275-msec time window. Of note, the normalized power of ERS was negatively correlated with patients' motor performance (Kurz, Heinrichs-Graham, et al., 2014). This finding suggests that BCP patients have aberrant synchrony in the somatosensory cortex that predicts motor performance. This dissociation of synchrony between CP patients and healthy individuals was not found after tactile stimulation of the hand, both groups showing ERS of similar amplitude (Kurz et al., 2015). To sum up, studies of mu rhythm modulations performed to date in CP by using MEG or hdEEG investigated mainly children > 5 years old and showed that decreased ERD, decreased ERS and atypical topographies of mu rhythm components as well as transient gamma responses are frequent findings. Still, studies did not address the questions of their predictive value for response to rehabilitation or their modification after rehabilitation.

#### **4. Conclusions**

Studies performed in adults have shown that measuring mu rhythm has high test–retest intra-individual reliability in the beta band and that changes after motor learning are proportional to the behavioural changes in healthy individuals and patients after stroke. The developmental

trajectory of the mu rhythm and transient gamma responses has been well characterized from infancy to adulthood, but studies on intra-individual reliability are missing in this lifespan. The few studies using MEG or hdEEG in children with spastic CP have shown these SM1 cortex activities recorded in most patients but with frequent variations in frequency, topography and task-induced modulations as compared with typically developing children. The functional relevance of these alternative (mal-adaptive?) patterns regarding the mechanisms of plasticity that take place after brain injury and after rehabilitation are still unknown. Moreover, data in young children with CP are missing. Additional studies are warranted to cover these gaps to better understand the CP-related functional reorganization mechanism and subsequently guide new motor rehabilitation strategies in early intervention approaches.

**Disclosure of interest**

The authors declare that they have no competing interest.

# Chapitre 3 Développement d'un paradigme exploratoire de trois signaux neurophysiologiques du cortex sensorimoteur en EEG-hd spécifique au jeune enfant PCU

---

## *Communication orale :*

Une partie de ce chapitre a fait l'objet d'une communication orale lors du *36ème Congrès national de la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SOFMER) 2021*.

**Démas, J.**, Bourguignon, M., De Tiège, X., Wens, V., Coquelet, N., Rovai, A., Bouvier, S., Bailly, R., Brochard, S., Dinomais, M. & Van Bogaert, P. Caractérisation de l'activité du cortex sensorimoteur par électroencéphalographie haute densité (EEG-hd) chez l'enfant de 1 à 4 ans avec paralysie cérébrale unilatérale spastique (PCU), paradigmes de passation et évaluation du traitement proprioceptif spino-cortical à l'aide de la cohérence cortico-cinématique (CKC).

## 1. Introduction

Ces dernières décennies, l'utilisation de l'EEG pour étudier le développement et la plasticité du cerveau des nourrissons et des jeunes enfants connaît une augmentation lente mais régulière (Noreika et al., 2020). Un problème commun aux chercheurs chez l'enfant est que la plupart du matériel et des méthodes d'analyse en EEG ont été développés pour la recherche chez l'adulte. Ainsi lorsque les études adultes sont adaptées chez le jeune enfant, il est souvent nécessaire de relever un certain nombre de défis méthodologiques sur la conception des paradigmes, la collecte des données et leur analyse (Noreika et al., 2020).

La plasticité du cortex sensorimoteur a été investiguée en neurophysiologie par l'étude du rythme mu (Pfurtscheller & Da Silva, 1999), la cohérence cortico-cinématique (CKC) (Bourguignon et al., 2019) et la connectivité fonctionnelle de repos (Wu et al., 2014). Ces trois signaux électrophysiologiques complémentaires, qui renseignent respectivement la réactivité du cortex sensorimoteur à un stimulus, le traitement cortical des afférences proprioceptives et la connectivité fonctionnelle du réseau sensorimoteur, sont établis à partir de paradigmes expérimentaux spécifiques à chaque signal et activité corticale ciblée. La définition précise de ces paradigmes de passation est indispensable pour harmoniser l'évaluation de ces signaux et est la condition première pour les considérer comme marqueur électrophysiologique utilisable dans des études longitudinales (Mayeux, 2004).

Pour les trois signaux cités ci-dessus, les paradigmes ont été initialement développés chez l'adulte puis ils ont été adaptés chez le jeune enfant au développement typique (Cannon et al., 2016) (Smeds et al., 2017). Néanmoins, les études restent peu nombreuses chez le jeune enfant au développement typique (Noreika et al., 2020) ou atypique. Ainsi et à notre connaissance, chez l'enfant d'âge préscolaire avec paralysie cérébrale unilatérale (PCU) qui présente par définition une atteinte du système sensorimoteur (Rosenbaum et al., 2007), ces trois signaux n'ont pas été étudiés et les paradigmes n'ont pas été adaptés.

**L'objectif de ce chapitre est donc de proposer chez le jeune enfant avec PCU : (i) les conditions générales d'enregistrement en EEG-hd pour réaliser de l'imagerie des sources électriques (ISE) ; (ii) un paradigme d'exploration de la CKC ; (iii) un paradigme d'exploration de la réactivité du rythme mu ; (iv) un paradigme d'exploration de la connectivité fonctionnelle de repos, afin d'obtenir un protocole robuste, reproductible et harmonisé.**

## 2. Conditions générales d'enregistrement en EEG-hd

### *Équipement requis*

L'EEG a une excellente résolution temporelle de l'ordre de la milliseconde (Laureys et al., 2002). L'enregistrement simultané d'un signal EEG avec un autre signal, comme par exemple un signal vidéo, exige alors un haut degré de synchronisation temporelle entre les deux signaux (Noreika et al., 2020). L'utilisation de signaux associés à l'EEG est indispensable pour contrôler les artefacts ou caractériser une activité motrice liée à une activité corticale. Dans notre cas, l'objectif a été fixé de monitorer le comportement moteur de l'enfant et de mesurer l'accélération des doigts, il était donc nécessaire d'enregistrer des signaux (vidéo et accélération) simultanément à l'EEG. Afin d'assurer un haut niveau de synchronisation, les signaux EEG et d'accélération ont été directement amplifiés par un amplificateur unique grâce au développement d'un accéléromètre connecté à cet amplificateur. De plus, une caméra vidéo compatible avec le système EEG et avec une connexion Ethernet a été utilisée.

Afin d'étudier le cortex moteur et le cortex somatosensoriel qui sont spatialement très proches, il a été décidé d'utiliser des conditions d'enregistrement permettant l'augmentation de la précision de l'ISE pour viser une haute résolution spatiale (échelle sublobaire). Pour améliorer la précision de l'ISE, il est indispensable de disposer d'un échantillonnage spatial adéquat des électrodes (Seeck et al., 2017) (He et al., 2018). Ainsi, la « International Federation of Clinical Neurophysiology » recommande dans son guide de bonnes pratiques l'utilisation minimale de 64 électrodes pour réaliser de l'ISE (Seeck et al., 2017). Pour positionner plus rapidement ce grand nombre d'électrodes, des bonnets ou réseaux d'électrodes ont été développés. Actuellement, il existe deux principaux systèmes d'enregistrement d'EEG-hd : des systèmes à base de solution saline et des systèmes à base de gel. Les électrodes des systèmes à base de solution saline contiennent une petite éponge qui est trempée dans l'électrolyte avant d'être appliquée sur la tête de l'enfant. Dans les systèmes à base de gel, un gel électrolytique est inséré dans chaque électrode un fois le réseau d'électrodes appliqué augmentant ainsi le temps d'installation comparativement aux systèmes à base de solution saline (Noreika et al., 2020). Chez le jeune enfant et afin de réduire le temps d'installation, l'utilisation des systèmes à base de solution saline est donc recommandée (Noreika et al., 2020). Néanmoins, l'inconvénient de ce système est que la connectivité entre les électrodes et le scalp dépend de la présence de la solution saline (Hari & Puce, 2017). Or, pendant l'enregistrement la solution s'évapore. Une procédure de réhydratation des éponges est donc nécessaire pendant l'acquisition des données et est détaillée plus loin. **Dans le but d'améliorer la précision de l'ISE et pour s'adapter à l'âge de notre population cible, nous avons choisi d'utiliser le réseau d'enregistrement à**

**solution saline HydroCel Geodesic Sensor Net, Electrical Geodesics, Inc., Eugene, USA qui comportent 129 canaux avec une référence en Cz.** Par ailleurs, l'utilisation d'un modèle de tête obtenu à partir d'une IRM structurelle (IRMs) individuelle est un autre paramètre qui permet aussi d'améliorer l'ISE (Brodbeck et al., 2011). De plus, dans la population d'enfant avec paralysie cérébrale les lésions sont hétérogènes en taille et en localisation, et peuvent modifier la géométrie des tissus cérébraux (Krägeloh-Mann & Horber, 2007). **L'utilisation d'un modèle direct généré à partir d'une IRM récente et individuelle à chaque enfant a donc été retenue pour faire de l'ISE chez le jeune enfant avec PC.**

### *Conditions environnementales*

De nombreux facteurs environnementaux affectent l'activité cérébrale et, par conséquent, les mesures neurophysiologiques des oscillations corticales. Il est donc nécessaire de contrôler au mieux ces facteurs (Jobert et al., 2012). L'enregistrement est préconisé dans une pièce calme, insonorisée, faiblement éclairée avec des murs peints d'une couleur claire et uniforme (Babiloni et al., 2020). Les événements perturbateurs intermittents doivent être limités et les interactions du sujet contrôlées. La position du sujet est aussi un élément clef à standardiser (Jobert et al., 2012). Pour notre exploration, les enfants devaient être éveillés dans une position sécurisée et avec une activité motrice minimale. Les enfants avec PC peuvent aussi présenter des troubles du contrôle postural assis. **Nous avons donc choisi d'installer l'enfant en position assise sur les genoux d'un aidant comme déjà décrit dans la littérature (Southgate et al., 2010) (Marshall et al., 2011) (Cannon et al., 2016) avec un espace visuel dégagé devant lui et dans une pièce dédiée à l'enregistrement EEG.**

### *Conditions d'enregistrement de l'EEG*

#### *Installation du réseau d'électrodes ou bonnet*

L'installation d'un réseau d'électrodes composé de 129 capteurs préalablement trempés dans une solution saline chez des enfants d'âge préscolaire est délicate mais déterminante pour la réussite de l'enregistrement. Afin d'augmenter la compliance des enfants et si l'enfant ne connaissait pas l'expérimentateur, un temps de jeu libre de 20 minutes était planifié avant le début du protocole EEG. Ce temps était aussi utilisé pour préciser le protocole aux parents et répondre à leurs interrogations éventuelles.

#### *Contrôle de l'impédance et utilisation d'un système d'enregistrement à base de solution saline*

Comme expliqué précédemment, chez le jeune enfant afin de réduire le temps d'installation, l'utilisation des systèmes à base de solution saline est préconisée (Noreika et al., 2020). L'inconvénient d'un système à base de solution saline est que cette solution s'évapore et que le signal se dégrade avec le temps limitant ainsi la durée des enregistrements continus (Hari & Puce, 2017). Il est donc recommandé de prévoir des paradigmes avec une durée relativement courte et de systématiser un protocole de vérification de la connectivité des électrodes (Noreika et al., 2020). Dans le cadre du protocole développé, le maintien d'une impédance inférieure à 50 k $\Omega$  comme recommandé par le constructeur pour toutes les électrodes était visé (Hari & Puce, 2017). **Pour ce faire une inspection visuelle du positionnement des électrodes et une vérification de l'impédance étaient effectuées avant de débiter l'enregistrement EEG. Ensuite, toutes les 15 minutes et jusqu'à la fin de l'enregistrement, de nouveaux contrôles d'impédance étaient réalisés.** Si l'impédance était supérieure à 50 k $\Omega$  pour une électrode, cette électrode était repositionnée, de la solution saline était réinjectée et l'impédance de nouveau évaluée.

#### *Taux d'attrition des données EEG chez le jeune enfant*

Pour réduire les effets du bruit aléatoire et améliorer le rapport bruit/signal des enregistrements EEG, il est nécessaire de multiplier le nombre d'essais (Cuevas et al., 2014). Or chez le jeune enfant le taux d'attrition des données EEG peut aller jusqu'à 50 % (Noreika et al., 2020). Pour chaque tâche retenue pour investiguer l'activité du cortex sensorimoteur, le nombre de répétitions ou temps d'acquisition a donc été majoré et est spécifiquement décrit dans la partie dédiée.

### **3. Paradigme d'exploration de la CKC**

#### *Conditions environnementales*

La CKC quantifie le couplage entre l'activité corticale oscillatoire, enregistrée par EEG ou magnétoencéphalographie (MEG), et la cinématique du membre (c'est-à-dire l'accélération), enregistrée par un accéléromètre, pendant des mouvements continus et répétitifs (Bourguignon et al., 2011).

Par rapport aux études EEG réalisées chez les adultes, les études chez l'enfant sont soumises à un risque de contamination du signal par des artefacts liés aux mouvements (Noreika et al., 2020). **Pour réduire cette contamination, des stimuli engageants sur écran (dessin animé) ont été proposés sur une tablette située au-delà du champ de préhension de l'enfant.**

La CKC a aussi été mesurée au niveau du cortex sensorimoteur primaire (SM1) lors de l'observation de mouvements continus et répétitifs réalisés par un acteur (Marty, Bourguignon, Jousmäki, et al., 2015). Pour contrôler les stimuli à l'origine de la CKC, il était donc nécessaire de limiter la possibilité pour l'enfant d'observer les mouvements répétés de sa main évaluée. De plus, des vibrations concomitantes aux mouvements de la main peuvent se transmettre par le support où cette dernière est posée et entraîner des stimulations corticales rythmiques non contrôlées. **Pour limiter ces deux facteurs confondants, la main évaluée de l'enfant était placée dans une boîte sur une table à hauteur réglable qui ne touchait pas l'enfant comme montré sur la figure 3.1.**

L'aidant, qui avait l'enfant sur ses genoux, recevait comme consignes de focaliser si besoin l'attention de l'enfant sur la tablette en lui donnant des instructions verbales et de limiter ses propres mouvements.

**Les conditions de passation ont été systématiquement enregistrées par une caméra vidéo synchronisée laissant la possibilité d'exclure a posteriori un essai non conforme aux protocoles.**



*Figure 3-1. Illustration des conditions environnementales utilisées pour évaluer la cohérence cortico-cinématique et la réactivité du rythme mu induite par une mobilisation des doigts chez un enfant de 4 ans*

### ***Paradigme de stimulations***

La fréquence des mouvements (de 1 Hz à 4 Hz) et le type de mouvement (passif ou actif) n'affectent ni la force de la CKC, ni la localisation de la source principale (Piitulainen et al., 2013) (Marty, Bourguignon, de Beeck, et al., 2015). Du fait du jeune âge de notre population



cible, de son manque de compliance et pour assurer une plus grande reproductibilité des stimuli, le choix de mouvements passifs a donc été posé. De plus, les enfants avec PC peuvent présenter de la spasticité qui est définie comme une augmentation vitesse-dépendante du tonus musculaire (Franki et al., 2020). Pour limiter la vitesse des mouvements et réduire le risque de déclenchement de la spasticité, une fréquence basse de mobilisation a été choisie. Néanmoins, diminuer la fréquence de mobilisation entraîne une augmentation de la durée d'expérimentation pour avoir le même nombre de stimuli. **Pour concilier un temps d'expérimentation acceptable avec une vitesse contenue de la main mobilisée, la fréquence de 2 Hz a été sélectionnée. Cette configuration avait déjà été utilisée avec succès chez des nouveau-nés (Smeds et al., 2017).**

Comme indiqué précédemment et pour réduire l'effet du bruit aléatoire, un grand nombre de mobilisations est nécessaire pour définir la CKC. La durée totale d'enregistrement est néanmoins limitée par la compliance de l'enfant et par le système d'enregistrement à base de solution saline. Pour rappel, avec une fréquence de 2 Hz, 120 mobilisations passives (flexion/extension complète) des doigts sont réalisées en 1 minute. **En accord avec les études déjà réalisées (Bourguignon et al., 2011) (Marty, Bourguignon, de Beeck, et al., 2015) (Smeds et al., 2017) (Piitulainen, Illman, et al., 2018), un nombre de 360 mobilisations, soit 3 minutes de mobilisations continues à 2 Hz, a donc été adopté pour évaluer chaque main.**

Afin de mobiliser les doigts de l'enfant à la fréquence établie, l'expérimentateur recevait un signal audio d'un métronome réglé sur 120 battements par minute via un casque audio. Ce signal n'était pas audible par l'enfant pour ne pas entraîner d'activité corticale auditive rythmique. L'accélération des doigts était monitorée par un accéléromètre positionné sur les doigts 2 et 3 avec une bande élastique auto-adhésive.

#### **4. Paradigme d'exploration de la réactivité du rythme mu**

##### *Conditions environnementales*

Dans la zone fronto-pariétale, Gastaut a décrit dès 1952, le « rythme rolandique en arceau » aussi appelé rythme mu qui a été depuis détaillé chez le nourrisson et l'enfant (Démas et al., 2019). Les composantes du rythme mu sont analysées en fonction de leur topographie, de leur fréquence intrinsèque et de leur réactivité spécifique aux stimuli (Hari & Salmelin, 1997). Le rythme mu est modulé par des tâches mettant en jeu le cortex sensorimoteur. La modulation du rythme mu se produit pendant les tâches d'exécution motrice (par exemple, une tâche d'atteinte et de saisie), qui sont les modulateurs les plus robustes du rythme mu, mais aussi lors de

mouvements passifs ou imaginés, stimulations tactiles ou encore observations d'actions (Thorpe et al., 2016). La réactivité du rythme mu induite par l'exécution d'action a été étudiée chez le jeune enfant au développement typique avec des protocoles utilisant des théâtres ou des pinces mécaniques pour présenter un objet à saisir tout en limitant l'observation d'action (Southgate et al., 2010) (Cannon et al., 2016). Dans ces études réalisées chez le jeune enfant, le nombre de répétitions utilisables était faible et situé entre 7 et 16 (Southgate et al., 2010) (Marshall et al., 2011) (Cannon et al., 2016) (Thorpe et al., 2016). Pour rappel, pour fournir des estimations plus fiables de la puissance spectrale, il est nécessaire d'augmenter le nombre d'essais moyennés afin d'augmenter le rapport signal/bruit autant que possible (Cuevas et al., 2014). Par ailleurs, les modulations de puissance des oscillations sensorimotrices induites par un même stimulus sont réduites chez le jeune enfant par rapport à l'adulte (Démas et al., 2019). Enfin, chez l'enfant d'âge scolaire avec paralysie cérébrale unilatérale (PCU) des protocoles utilisant des stimuli somatosensoriels ont été développés avec succès pour moduler le rythme mu (Guo et al., 2012) (Pihko et al., 2014) (Kurz et al., 2015) (Papadelis et al., 2018). **Ainsi, dans notre population d'enfant jeune avec PCU et pour améliorer la robustesse de l'étude, le modulateur du rythme mu sélectionné a été un mouvement passif pour augmenter le nombre d'essais de modulation réalisables.**

Le rythme mu est aussi modulé par l'observation d'action (Thorpe et al., 2016). Comme pour la CKC, il était nécessaire de limiter la possibilité pour l'enfant d'observer les mouvements de sa main mobilisée. La procédure de la boîte décrite pour la CKC a donc été aussi appliquée lors de l'évaluation de la modulation du rythme mu. L'environnement était aussi contrôlé pour que l'enfant n'ait aucun mouvement humain dans son champ visuel.

Les précautions prises pour réduire la contamination des artefacts liés aux mouvements détaillées dans la partie précédente ont aussi été utilisées pour cette condition.

### ***Paradigme de stimulations***

Pour calculer la modulation corticale induite par un événement l'Event-Related Desynchronisation/Synchronisation (ERD/S) est couramment utilisée (Pfurtscheller & Da Silva, 1999). Cette méthode consiste à filtrer le signal dans une bande de fréquence d'intérêt, puis à estimer les valeurs de puissance du courant pour chaque essai (e.g., transformée de Fourier), à moyennner les puissances à travers les essais et enfin à calculer les diminutions et augmentations de puissance par rapport à une ligne de base de repos (Pfurtscheller & Da Silva, 1999).

Dans ce calcul, la ligne de base de repos sert d'activité corticale de référence et sa définition est donc primordiale. Il est recommandé de contrôler le type d'activité de repos proposée, le moment de présentation de cette activité et sa durée (Cuevas et al., 2014).

Comme indiqué ci-dessus, notre objectif était de caractériser la réactivité du rythme mu induite par une tâche de mobilisation passive (flexion/extension) des doigts. Dans notre protocole, une activité de repos a donc été définie comme toutes activités n'engageant pas une activité sensorimotrice visible sur l'ensemble du corps, c'est-à-dire une exécution d'action, un stimulus somatosensoriel ou une observation d'action. L'observation d'un dessin animé sur tablette sans mouvement répondait à cette définition.

Par ailleurs, l'EEG est dynamique et l'activité de repos évolue donc au cours de la session expérimentale (Cuevas et al., 2014). Il est ainsi recommandé de positionner une période de repos qui sert de référence à la modulation évaluée juste avant l'événement inducteur de cette modulation (Cuevas et al., 2014). Par conséquent, un temps de repos était systématiquement proposé avant la mobilisation des doigts. Toutes les périodes de repos étaient monitorées à l'aide de la caméra vidéo. Toutes périodes qui ne répondaient pas à la définition de l'activité de repos décrite ci-dessus étaient rejetées à posteriori.

Le retour à une activité de repos de base du cortex sensorimoteur après l'arrêt d'un stimulus n'est pas immédiat et nécessite un intervalle de repos suffisamment long, de l'ordre de la seconde. Pour illustration, lors de la modulation du rythme mu induite par une mobilisation passive des doigts chez l'adulte typique d'une durée de moins de 1000 ms, une ERD a été observée à partir du début du mouvement sur le cortex sensorimoteur primaire (SM1) controlatéral. Cette ERD a été suivie d'un rebond post-mouvement (c.-à-d., ERS) qui dépasse le niveau de base et qui était à son maximum 1400 ms après le début du mouvement alors que celui-ci était terminé (Parkkonen et al., 2015). Ainsi, et en accord avec les études déjà réalisées sur la modulation du rythme mu (Parkkonen et al., 2015) (Mary et al., 2015) (Marshall et al., 2011) (Cannon et al., 2016), un intervalle inter-stimuli de 3.5 secondes a été défini.

Comme développé dans la partie précédente, il est recommandé d'augmenter le nombre d'essais ou répétitions pour améliorer la robustesse de l'étude. En accord avec le nombre de répétitions retrouvé dans la littérature ayant investigué la modulation du mu chez l'adulte (Parkkonen et al., 2015) (Mary et al., 2015) et l'adolescent (Trevarrow et al., 2018), un nombre de 85 répétitions a été choisi.

Une autre préoccupation méthodologique lors de l'évaluation de la réactivité du rythme mu concerne la durée du stimulus présenté. La présentation répétée de stimuli de courtes durées de l'ordre de la seconde a été montrée comme plus efficace et plus robuste pour moduler le rythme mu par rapport à des stimuli de l'ordre de la dizaine de seconde et cette configuration est donc recommandée (Cuevas et al., 2014). Un stimulus de 700 ms a donc été sélectionné (Parkkonen et al., 2015) (McClelland et al., 2021).

**En conclusion, afin d'évaluer la réactivité du rythme sensorimoteur chez des enfants d'âge préscolaire avec PCU, nous avons donc choisi d'appliquer pour chaque main 85 mobilisations passives des doigts. Chaque mobilisation durait 0.7 s et la fin de cette mobilisation était espacée de la suivante par un intervalle de 3.5 s. Chaque essai avait donc une durée de 4.2 s et l'ensemble de la session pour une main s'étendait sur 6 minutes ( $4.2*85 = 357$  s).**

Pour mobiliser les doigts de l'enfant en respectant la durée de mobilisation et la durée inter-stimuli, l'expérimentateur recevait un signal audio à partir d'un fichier au format .pptx préalablement configuré via un casque audio. Ce signal n'était pas audible par l'enfant pour ne pas entraîner de modulations corticales auditives rythmiques. Le début du mouvement de chaque essai était repérable grâce à l'accélération des doigts qui était monitorée par un accéléromètre positionné sur les doigts 2 et 3 avec une bande élastique auto-adhésive.

Pour contrôler les effets d'habituation liés à l'enchaînement des conditions expérimentales utilisant des stimuli répétés, l'ordre de passation des conditions CKC et modulation du mu a été randomisé pour chaque main (Nordt et al., 2016).

## **5. Paradigme d'exploration de la connectivité fonctionnelle de repos**

L'EEG permet l'étude de la connectivité fonctionnelle cérébrale (Rossini et al., 2019). Les réseaux fonctionnels coordonnés peuvent être explorés au repos ou « resting state » d'après le concept de base suivant : les neurones qui déchargent de façon synchrone sont connectés ensemble (Gao et al., 2017). L'état de repos est considéré comme un état comportemental caractérisé par un repos tranquille, avec les yeux fermés ou avec les yeux ouverts, avec ou sans fixation visuelle. Il s'agit donc d'un état où l'individu n'exerce aucune activité dirigée vers un but, qu'elle soit physique ou mentale (Raichle, 2010). Néanmoins, la connectivité fonctionnelle de repos est influencée par l'état de vigilance, l'ouverture ou la fermeture des yeux et l'environnement (Van Diessen et al., 2015). Ces trois variables ont donc été standardisées.

L'enregistrement de l'activité cérébrale à l'état de repos dans notre protocole était couplé avec l'enregistrement des autres conditions expérimentales précédemment décrites (CKC et modulation du rythme mu) où l'enfant était éveillé. Cette configuration imposait donc l'état de vigilance de l'enfant. Ainsi pour tous les enfants, l'état de repos a été obtenu éveillé et le moment de l'évaluation a été choisi autant que possible en dehors des périodes de sommeil habituelles. L'état de vigilance était monitoré en direct par lecture du signal EEG et utilisation du signal vidéo. En cas d'épisode de somnolence, le parent était prévenu et interagissait avec l'enfant. En cas de somnolence prolongée ou d'endormissement de l'enfant, les données ont été rejetées à posteriori.

L'obtention d'une fermeture des yeux sur demande pendant plusieurs minutes et chez tous les enfants évalués (Babiloni et al., 2020) ne paraissait pas compatible avec l'âge des enfants ciblés (1 et 4 ans révolus), il a donc été choisi de privilégier un état de repos avec les yeux ouverts.

Avec la possibilité pour l'enfant d'avoir les yeux ouverts, la standardisation de l'environnement a été primordiale. Ainsi et comme déjà décrit, l'enregistrement a été réalisé dans une pièce calme, insonorisée, faiblement éclairée avec des murs peints d'une couleur claire et uniforme (Jobert et al., 2012). **Durant cette condition, l'enfant en position assise sur les genoux d'un aidant regardait un espace visuel dégagé où aucun élément extérieur ne pouvait entrer comme illustré sur la figure 3.2.**

L'aidant qui avait l'enfant sur ses genoux recevait comme instruction de ne pas diriger l'activité de l'enfant vers un but. Il lui était donc demandé de ne pas parler avec l'enfant sauf besoin impérieux et de ne pas appliquer de stimuli sensitifs répétés (caresse).

Enfin, il est recommandé des durées d'enregistrement de l'état de repos d'une durée de 5 minutes avec au moins 2 minutes sans artefact (Jobert et al., 2012). **Du fait du jeune âge de notre population et du risque d'attrition de données, deux périodes d'enregistrement de 5 minutes ont été planifiées dans chaque session d'évaluation EEG.**



*Figure 3-2. Illustration des conditions environnementales utilisées pour enregistrer l'activité électrique de repos chez un enfant de 4 ans.*

## **6. Conclusion**

Nous proposons dans ce travail de thèse un protocole de passation standardisé visant l'exploration de 3 signaux électrophysiologiques enregistrés par EEG-hd avec ISE et spécifiques à l'activité corticale sensorimotrice (CKC, modulation du rythme mu et connectivité fonctionnelle) adapté au jeune enfant d'âge préscolaire avec PCU. Ce protocole expérimental, détaillé dans la figure 4-1, comprend 5 conditions : deux conditions de mouvement passif réalisées pour les deux mains séparément et un état de repos. La durée totale de ce protocole a été estimée à une heure avec une durée effective d'enregistrement de 28 minutes.

# Chapitre 4 Évaluation du traitement proprioceptif spino-cortical chez l'enfant de 1 à 4 ans avec PCU à l'aide de la CKC, une étude observationnelle avec EEG-HD

---

*Manuscrit actuellement en révision :*

**Démas, J.**, Bourguignon, M., De Tiège, X., Wens, V., Coquelet, N., Rovai, A., Bouvier, S., Bailly, R., Brochard, S., Dinomais, M., & Van Bogaert, P. (2021). Assessing spino-cortical proprioceptive processing in childhood unilateral cerebral palsy with corticokinematic coherence. Manuscript currently under first review in *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology (NCCN)*.

## 4.1 Article 2 : Assessing spino-cortical proprioceptive processing in childhood unilateral cerebral palsy with corticokinematic coherence

### **Résumé**

#### **Objectif**

Développer un marqueur électrophysiologique de l'intégrité des voies spino-corticales proprioceptives basé sur la CKC chez les jeunes enfants atteints de PCU, chez qui les mesures comportementales ne sont pas applicables.

#### **Méthodes**

Les signaux d'EEG de 12 enfants avec PCU âgés de 19 à 57 mois ont été enregistrés à l'aide de 128 canaux pendant que leurs doigts étaient mobilisés à 2 Hz lors de sessions distinctes pour les deux mains. La cohérence entre la cinématique des doigts et les signaux EEG (c'est-à-dire la CKC) a été calculée au niveau des senseurs et des sources. Les pics de CKC obtenus pour les mains affectées et non affectées ont été comparés en termes de localisation et d'intensité. La relation entre l'intensité du CKC, le côté de la lésion, le type de lésion et le niveau d'habileté manuelle a aussi été étudiée.

#### **Résultats**

Au niveau individuel, un pic significatif de CKC dans la zone centrale contralatérale à la main mobilisée a été trouvé chez tous les enfants avec leur main non affectée et chez 8 des 12 enfants avec leur main affectée. Au niveau du groupe, la CKC des mouvements de la main affectée était plus faible que la CKC des mouvements de la main non affectée. Cette différence était influencée par le type de lésion.

#### **Conclusion**

La CKC est mesurable par EEG chez les jeunes enfants avec PCU et fournit des preuves électrophysiologiques de l'altération du traitement spino-cortical proprioceptif dans l'hémisphère cérébral lésé, particulièrement chez les enfants présentant des lésions cortico-sous-corticales.



## **Background**

Cerebral palsy (CP) is the most common cause of neurological motor disability in childhood and affects between 1.57 to 1.99 out of 1000 live births in Europe (Sellier et al., 2016). CP results from an early brain lesion that affects the motor system but also potentially other brain systems, such as the somatosensory system (Chabrier et al., 2019). Among CP individuals, approximately 30% have unilateral spastic CP (UCP) (Krägeloh-Mann & Cans, 2009).

In children with UCP, somatosensory dysfunction is common as about 90% of children have some degree of sensory impairment in at least one of the four following somatosensory modalities: tactile perception (sensitivity to simple stimuli, touch detection/vibration), tactile discrimination (static and moving two-point discrimination), stereognosis (discrimination for size/form/shape), and proprioception (Bleyenheuft & Gordon, 2013). The latter is defined as a combination of sense of position and sense of motion (kinesthesia) without the use of vision, and is essential to provide accurate feedback for motor decisions (Kuczynski et al., 2017). Proprioception is classically measured by passively moving the metacarpophalangeal or interphalangeal joints of the fingers while patients close their eyes. A recent study has shown that kinesthesia can be assessed more objectively in UCP children using a robotic exoskeleton. Kinesthesia was significantly impaired in this population and children with large arterial cortico-subcortical stroke had more severe proprioceptive deficits than children with periventricular venous infarctions (Kuczynski et al., 2017). Interestingly, in that study, impaired kinesthesia was not improved by vision restoration and was not correlated with the level of motor deficit (Kuczynski et al., 2017).

Measuring proprioception is important in CP for several reasons. First, impaired proprioception may impact motor rehabilitation strategies. Indeed, rehabilitation methods are usually designed to improve motor function by acting directly on motor pathways, but other therapeutic approaches using proprioceptive training exist and may improve motor functions (Aman et al., 2015). Second, it has been shown that interventions based on bimanual intensive training impact not only motor functions but also somatosensory functions in UCP children (Saussez et al., 2018) (Kuo et al., 2016). These therapies would modify the cortical somatosensory processing, as shown in a recent randomized controlled trial performed in patients with CP and bilateral involvement using somatosensory evoked potentials (SEPs) (Maitre et al., 2020). Whether they would also impact the proprioceptive processing is unknown.

Behavioural measures of somatosensory functions are not feasible in children before the age of 4 years (Bleyenheuft & Gordon, 2013). Therefore, neurophysiological methods of exploration of the afferent somatosensory pathways are of interest in this age group. The classical neurophysiological method is to record somatosensory evoked potentials (SEPs). Various types of abnormalities concerning the amplitude, latency, morphology and location of SEPs were reported in children with CP (Papadelis et al., 2018). The electrical stimulation of peripheral nerves is the conventional method. However, discomfort and stimulation artefacts limit its use in infants and young children (Smeds et al., 2017). Even if alternative techniques using cutaneous stimuli such as air puffs (Maitre et al., 2012) (Maitre et al., 2020) or elastic membranes (Papadelis et al., 2018) may be considered, none of these techniques are specific to the proprioceptive function.

The corticokinematic coherence (CKC) is an electrophysiological method that specifically investigates the cortical processing of proprioceptive somatosensory afferences (Bourguignon et al., 2015) (Piitulainen et al., 2013). CKC quantifies the coupling between oscillatory cortical activity, recorded with electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG), and limb kinematics (i. e., acceleration) during repetitive movements. The coupling peaks at movement frequency (F0) and its first harmonic (F1), with cortical sources predominantly located at the primary sensorimotor (SM1) cortex contralateral to the moved limb (for reviews, see (Bourguignon et al., 2019) (De Tiège & Jousmäki, 2020) (De Tiège et al., 2020)).

In typical adults, this coupling akin to a correlation coefficient ranges between 0.2 and 0.8 at F0 and F1 and is found in almost all subjects. The movement rate (from 1 Hz to 4 Hz) (Marty, Bourguignon, de Beeck, et al., 2015) and the type of movements (active or passive) do not affect the CKC strength and the main source location (Piitulainen et al., 2013). Moreover, CKC strength has an excellent inter-session reproducibility for both hands both with MEG (Piitulainen, Illman, et al., 2018) and EEG (Piitulainen et al., 2020).

One study was performed in newborns hospitalized in a neonatal intensive care unit for birth asphyxia and suspected epileptic seizures. In all of them and for both hands, significant CKC peaks were observed at F1 on the central region contralateral to the passively moved hand (Smeds et al., 2017).

CKC is thus an electrophysiological marker of the proprioceptive spino-cortical tract integrity, which does not require any behavioural responses and has not been investigated so far in typically developing children nor in subjects (children or adults) with CP.

The aim of this study was to use CKC elicited by passive finger movements in a population of children aged between 1 and 4 years with UCP to assess the integrity of spinal proprioceptive afferents to contralateral SM1 cortex. For that purpose, we recorded EEG signals in CP children while an experimenter passively moved their fingers at 2 Hz. We expected that (i) CKC would be elicited contralaterally to the moved limb on the non-lesioned as well as on the lesioned hemisphere (Staudt, 2010b), (ii) the lesioned hemisphere would show weaker CKC, indicating impaired processing of neocortical proprioceptive somatosensory afferences (Marty et al., 2019), and (iii) the type of cerebral lesion (cortico-subcortical or subcortical) would affect the CKC strength.

## **Materials and methods**

### **Participants**

Participants were patients recruited from the out-patient clinics of the Department of Pediatric Neurology at CHU of Angers, France (n = 4), and from patients participating in an intervention study aiming at evaluating the effects of a rehabilitation method at CHRU of Brest, France (e-HABIT-ILE study, for details, see Araneda et al. (2020); n = 12). Ethical approvals for this study were obtained for the two sites of inclusion (29BRC19.0050/ N2019-A01173–54 and 2015-A00985-44/2015/20).

Inclusion criteria were (1) clinical diagnosis of UCP, (2) age at inclusion:  $\geq 1$  year and  $< 5$  years, (3) detection of a cerebral lesion supporting the diagnosis of UCP with a structural magnetic resonance imaging (MRI) that included a good quality 3D-T1 sequence performed in the last 6 months, and (4) written informed consent signed by parents or legal representatives. Exclusion criteria were (1) behavioural disorder that precluded participation in the study, and (2) surgical procedure or botulinum toxin performed in the upper limbs in the past 6 months.

Patients were clinically assessed using the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) (R. J. Palisano, 2007) and the Manual Abilities Classification Scale (MACS) (Eliasson et al., 2006) or the mini-MACS (Eliasson et al., 2017) according to the age of the child. A score was established before each EEG session by an experimenter (SB, JD or RB).

Each child's brain injury was visually classified by experienced pediatric neurologists (PVB and MD) from the 3D-T1 sequence into one of the three following categories: exclusive subcortical lesion, cortico-subcortical lesion or brain malformation.

Sixteen children were included. Four were excluded from further analysis due to excessive fussiness ( $n = 3$ ) or insufficient number of epochs available due to abundant interictal epileptiform discharges ( $n = 1$ ). The final sample included 12 children with UCP (8 female and 4 male patients, mean age = 41 months, SD = 13 months, range = 19–57 months), with clinical data summarized in table 1.

*Tableau 4-1. Demographic data*

Participant	Sex	Age (month)	mini-MACS or MACS level [I-V]	GMFCS level [I-V]	Lesion type	Lesion side
1	M	19	II	I	C-SC	L
2	F	24	III	I	C-SC	L
3	M	26	II	I	SC	R
4	F	27	II	II	SC	L
5	F	44	I	I	SC	L
6	F	45	II	I	C-SC	L
7	F	46	I	I	BM	L
8	F	50	II	I	SC	L
9	F	51	I	I	SC	L
10	F	51	I	I	SC	R
11	M	53	II	I	C-SC	L
12	M	57	II	I	C-SC	L

MACS, Manual Ability Classification System; GMFCS, Gross Motor Function Classification System; C-SC, Cortico-Subcortical; SC, Subcortical; BM, Brain Malformation; R, right; L, left

### **Experimental paradigm**

A 128-channel passive EEG net (HydroCel Geodesic Sensor Net, Electrical Geodesics, Inc., Eugene, USA) was placed on participants' head, and a 3-axis accelerometer developed by AR (ADXL335 iMEMS Accelerometer, Analog Devices, Inc, Norwood, MA) was attached to the tip of their index finger with an elastic bandage in order to record finger movements. During the experimental session, participants sat on their caregiver's lap. They were shown a cartoon on a screen to focus their attention and reduce spontaneous movements, except for the resting condition. Recordings were performed under video control using a video camera (M1065-L, AXIS, Inc., Lund, Sweden) synchronized with the EEG signals.

The experimental design comprised five conditions: two passive movement conditions performed for both hands separately and a resting state (see Figure 1). For the passive movement conditions, the mobilized hand was placed palm up on a table, inside a box to block the visual inputs related to passive movements. Passive movements were performed by an experimenter (JD) who flexed and extended the subject's four last fingers. The affected hand

was always moved first. The order of passive movement conditions for each hand was chosen at random. A first condition was designed to estimate CKC and consisted of continuous, repetitive movements at 2 Hz for 3 minutes (Smeds et al., 2017). A second condition was designed to test the reactivity of the mu rhythm and consisted of 85 movements with an inter-stimuli interval (ISI) of 3.5 s (Parkkonen et al., 2015). The experimenter paced their movements on a sound cue not audible to the child.

In the resting condition, assessed twice for 5 minutes, the caregivers were instructed not to engage the child in goal-directed activity and to limit movements (Raichle, 2010).

Only the data acquired for the CKC will be presented in this article.

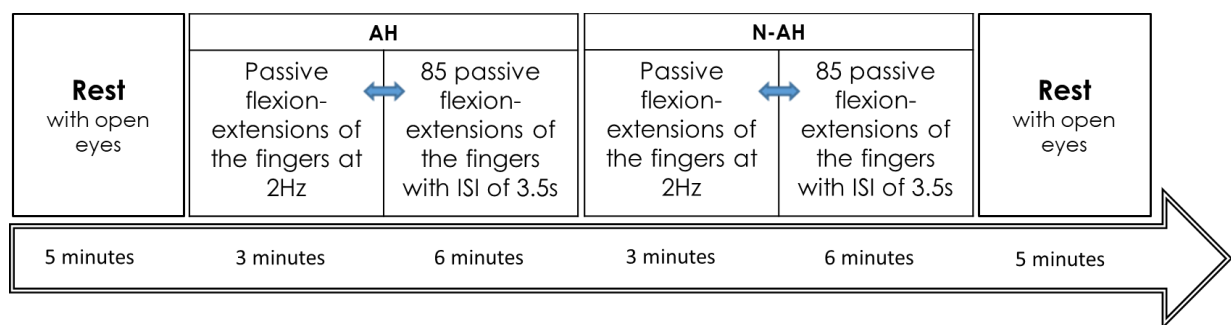


Figure 4-1. Experimental design. AH = Affected Hand; N-AH = Non Affected Hand; ISI = Inter-Stimuli Interval;  $\leftrightarrow$  = random order.

### Data acquisition

EEG and acceleration signals were amplified (Net Amp GES 400 series, Electrical Geodesics, Inc., Eugene, USA), filtered through 0.1–450 Hz, and recorded synchronously at 1 kHz with a laptop running a dedicated acquisition software (EGI Net Station v5, Electrical Geodesics, Inc., Eugene, USA). Impedances of the electrodes were kept below 50 k $\Omega$  and the reference was at Cz.

Structural 3D T1-weighted cerebral MRIs were acquired on a 1.5T MRI scanner at CHRU Brest (Magnetom Avento, Siemens) and on a 3T MRI scanner at CHU Angers (Trio, Siemens).

### Data pre-processing

EEG data were exported to Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA). After examination of the raw data in all patients, EEG electrodes on the boundary of the net were removed (1, 8, 14, 17, 21, 25, 32, 48, 49, 56, 63, 68, 73, 81, 88, 94, 99, 107, 113, 119, 125, 126, 127, 128) because they featured high-amplitude artefacts caused by poor or unstable skin-electrode contact. Thus, signals from the 104 remaining electrodes were kept for further analyses.

EEG signals were then processed using the PREP pipeline (Bigdely-Shamlo et al., 2015). They were re-referenced to a common average and the signals at electrodes affected by excessive noise level were interpolated based on the signals of the surrounding electrodes.

Video movies were analysed offline, frame by frame (30 frames/sec for 300s), together with EEG signals and accelerometer data. Periods with excessive voluntary movements or showing passive hand movements at a frequency different from 2 Hz were removed. In addition, an experienced paediatric neurologist (PVB) reviewed the EEG for the presence of interictal epileptiform discharges, and epochs presenting such discharges in the parietal and central electrodes covering the sensorimotor areas were removed. A minimum of 150 good quality EEG epochs had to be available for the session to be accepted for processing.

To further suppress physiological artefacts, 50 independent components were evaluated from the data band-pass filtered at 0.5–45 Hz with Fast ICA (Vigário et al., 2000). Independent components corresponding to heartbeat, eye-blink, and eye-movement artefacts were visually identified and corresponding signals reconstructed by means of the mixing matrix were removed from the full-rank data.

The number of rejected components and the number of epochs used in the coherence analysis did not differ between the hands (respectively non-affected hand:  $4.83 \pm 1.19$  vs. affected hand:  $4.33 \pm 0.98$ ,  $t = 1.15$ ,  $p = 0.28$  and non-affected hand:  $267.67 \pm 75.97$  vs affected hand:  $305.67 \pm 86.69$ ,  $t = 1.21$ ,  $p = 0.25$ )

The three orthogonal acceleration signals were high-pass filtered at 0.5 Hz and combined into a single, orientation-independent acceleration time-course using their Euclidian norm (Bourguignon et al., 2011).

### **Data analysis in the sensor space**

Coherence analysis was performed in sensor space to estimate CKC. Coherence is an extension of Pearson correlation coefficient to the frequency domain, which quantifies the degree of coupling between two signals, i.e. the CKC strength, by providing a number between 0 (no linear dependency) and 1 (perfect linear dependency) for each frequency (Halliday et al., 1995). Here, the coupling between the acceleration and EEG signals was computed after splitting the continuous data into 2-s epochs (leading to a frequency resolution of 0.5 Hz) with 1.6-s overlap (Bortel & Sovka, 2007).

For both hands, we identified without *a priori* the frequencies showing consistent CKC across participants. The frequencies identified were then defined as the frequencies of interest for source-level analyses.

### **Data analysis in the source space**

Individual MRIs were segmented using the Freesurfer software (Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts, USA). The EEG forward model was generated from the segmented individual MRI and a template of electrode locations (ICBM152/GSN Hydrocel 128) with Brainstorm (Tadel et al., 2011). Based on these forward models, we computed a Minimum-Norm-Estimates inverse solution (Dale & Sereno, 1993), with the regularization parameter fixed assuming a signal-to-noise ratio of 1 (M. S. Hämäläinen et al., 2010). Then this inverse solution was used to generate coherence maps at the frequencies of interest. Of note, the coherence value at each source location was optimized across the three source orientations as done in a previous work (Bourguignon et al., 2015).

Each individual map was visualized and the highest CKC value (CKC peak) in the contralateral central areas of the moved hand was collected. In a second step, a sublobar localization of the peak (central mesial, central lateral, parietal mesial or parietal lateral) was performed (Heers et al., 2016).

### **Statistical analyses**

A significance threshold of individual coherence levels was computed under the hypothesis of linear independence and compared at corresponding CKC peaks at 2 Hz (F0) and 4 Hz (F1). The significance level was set to  $p < 0.05$  Bonferroni corrected for multiple comparisons (i.e., 104 channels) (Marty et al., 2019).

Statistical analyses were performed using SPSS Statistics software (IBM, Armonk, NY, USA). First, the normality of the distribution was tested by the Shapiro-Wilk test. Paired-samples parametric t-test, or Wilcoxon signed-rank test when the assumption of normality was not met, were used to compare between hands the number of independent components rejected, the number of artefact-free epochs, and the CKC strength at frequencies of interest.

We studied the effects of the moved hand (affected vs non-affected) and the 2 main groups of lesion type (subcortical lesion vs cortico-subcortical lesion) on the CKC strength. Among the three groups of lesion types identified in our sample, the group of malformations of cortical development consisted in a single participant. This subject was therefore excluded for the

secondary statistical analyses. In a second step, we assessed the effects of moved hand (affected and non-affected) and the main groups of manual ability on the CKC strength. Only one participant had a MACS III classification. So for the secondary analyses, we redefined two groups of manual ability limitations: the Mild Manual Ability Limitation group (MiMAL) included children with MACS I, and the Moderate Manual Ability Limitation group (MoMAL) included children with MACS II and MACS III. These effects were computed for the two frequency of interest with 2-way repeated-measures ANOVA followed by *post hoc* analysis with Bonferroni adjustment for multiple comparisons.

Results were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .



## Results

### Corticokinematic coherence

Figure 2 illustrates the 3 main steps (CKC spectra, sensors location of CKC peaks and source location of CKC peaks) of the analyses performed in each child.

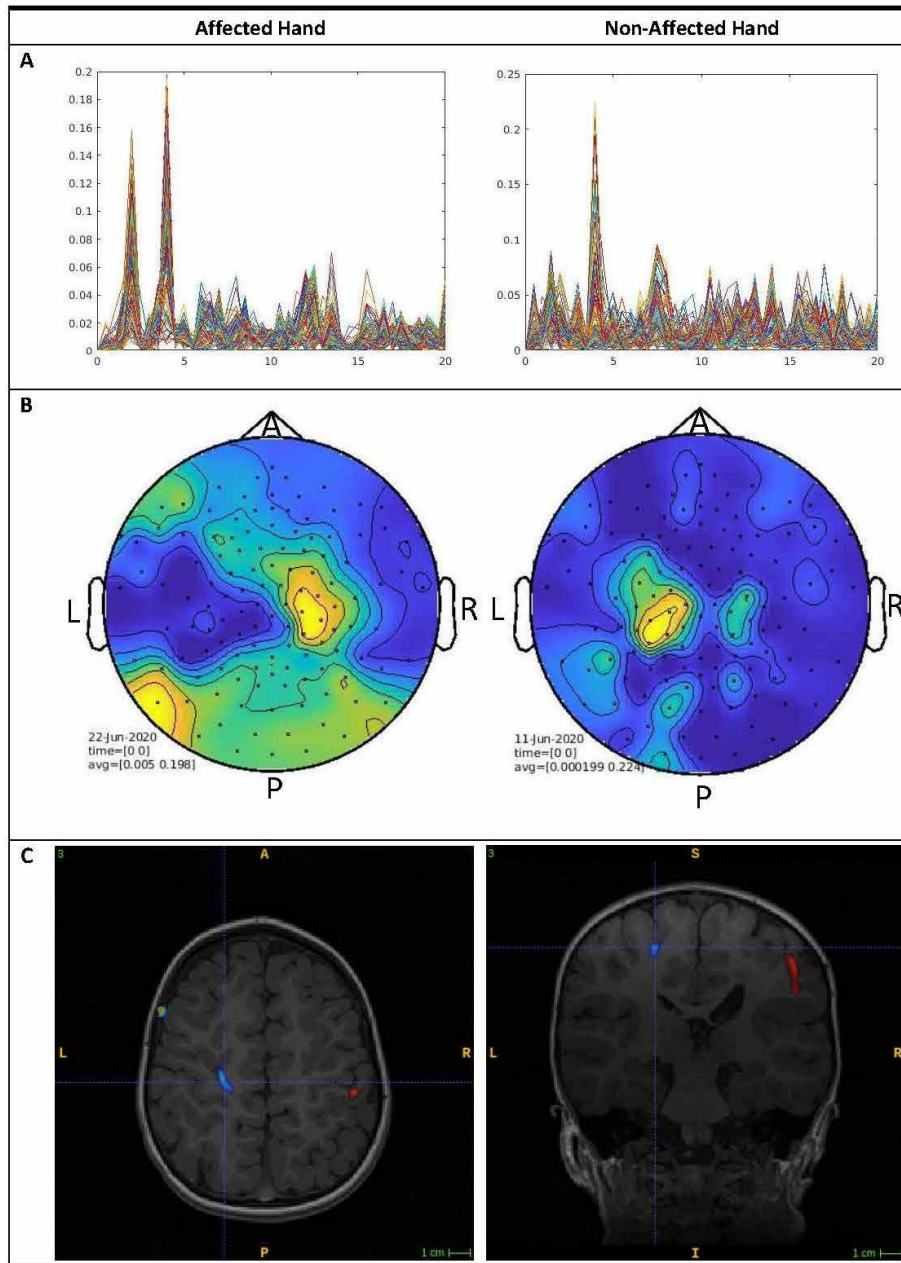


Figure 4-2. Illustration of results obtained in the same child (participant 3) for the affected and non-affected hands. A = Individual corticokinematic coherence (CKC) spectra. B = sensors location of CKC peaks at 4 Hz. C = source location of CKC peaks at 4 Hz, showing that the peak was located in the mesial central cortical area of the non-lesioned hemisphere (blue region), and in the lateral central cortical area of the lesioned hemisphere (red region).

In the sensor space, a peak of coherence was visually identified in all subjects for both hands at movement frequency F0 and its first harmonic F1, as shown in Figure 3.

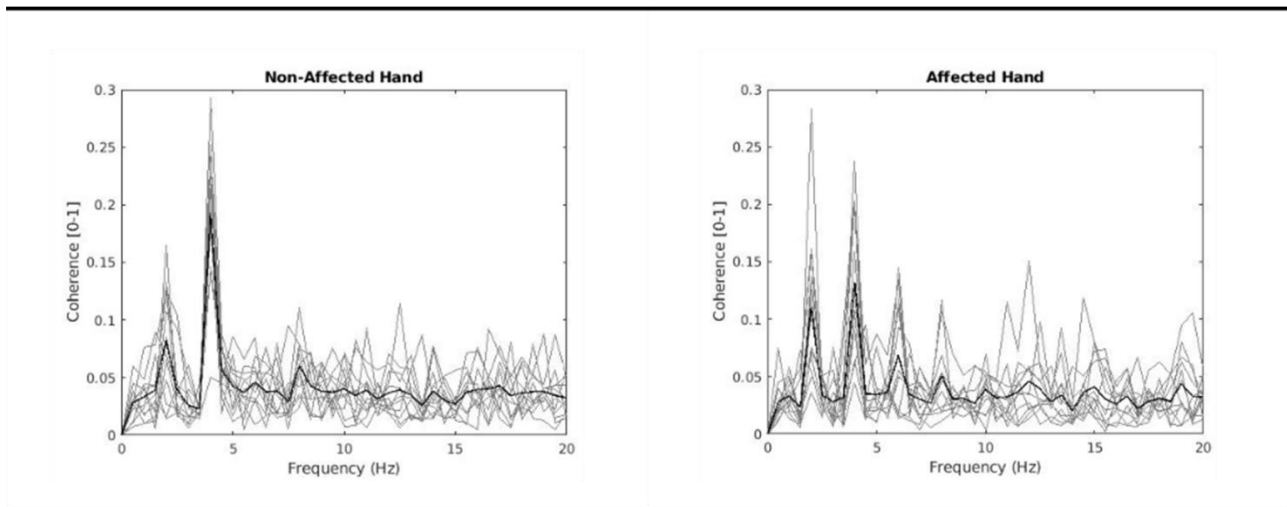


Figure 4-3. Individual coherence spectra for each participant. Each gray trace represents the maximum coherence between the electroencephalography (EEG) and accelerometer signals for a single individual. Black traces are group averages.

The coherence strength in the non-lesioned hemisphere was statistically significant at F0 in 2 of the 12 patients and at F1 in 11 of the 12 patients. In the lesioned hemisphere, a significant coherence peak was found at F0 in 5 of the 12 patients and at F1 in 8 of the 12 patients (see Table 2). Thus, 4 of the 12 patients did not present any significant CKC peak in the lesioned hemisphere, neither at F0 nor at F1. However, these 4 patients were not excluded from the group analysis.

The analysis in the source space showed that most of the peaks of CKC in the non-lesioned hemisphere as well as in the lesioned hemisphere were located in the central lateral or mesial cortical area contralateral to the moved limb (20 of 24 CKC peaks at F0, and 23 of 24 peaks at F1), the others being located in the parietal lateral region.

CKC strength at F0 and F1 ranged from 0.02 to 0.31 (mean  $\pm$  SD, F0:  $0.11 \pm 0.06$ ; F1:  $0.18 \pm 0.07$ ).

Tableau 4-2. Maximal coherence level at central area contralateral to finger movements

Participant	Maximal coherence level			
	Non-Affected Hand		Affected Hand	
	F0	F1	F0	F1
1	0,18*	0,17*	0,14*	0,11*
2	0,16	0,31*	0,29*	0,16*
3	0,09	0,25*	0,24*	0,2*
4	0,13*	0,05	0,08	0,08
5	0,14	0,27*	0,06	0,13
6	0,13	0,21*	0,06	0,07
7	0,02	0,21*	0,13	0,21*
8	0,02	0,27*	0,07	0,22*
9	0,04	0,16*	0,09*	0,14*
10	0,07	0,23*	0,12*	0,25*
11	0,06	0,19*	0,09	0,13*
12	0,14	0,19*	0,16	0,04

\* individual significant coherence, ( $p < 0.05$ )

### Non Affected Hand vs Affected Hand

For the non-affected hand, the CKC strength differed between F0 ( $0.09 \pm 0.06$ ) and F1 ( $0.21 \pm 0.07$ ,  $t = 4.28$ ,  $p = 0.001$ ). For the affected hand, no difference between the frequencies of interest was found (F0:  $0.13 \pm 0.07$ ; F1:  $0.15 \pm 0.07$ ,  $W = 22$ ,  $p = 0.35$ ).

At F0, the CKC strength did not differ between the hands (non-affected hand:  $0.10 \pm 0.06$ ; affected hand:  $0.13 \pm 0.07$ ,  $W = 26.50$ ,  $p = 0.35$ ). However, at F1, CKC was significantly stronger for the non-affected hand ( $0.21 \pm 0.07$ ) than the affected hand ( $0.15 \pm 0.07$ ), with a 95% confidence interval on the difference between the means of 0.02–0.11 ( $t = 3.34$ ,  $p = 0.007$ ).

### Manual ability impairment and lesion type effects

At F0, there was no significant effect or interaction of the moved hand and lesion type on CKC strength ( $F_{1,9} < 2.24$ ,  $p > 0.17$ ). At F1, there was a significant interaction between the moved hand and lesion type ( $F_{1,9} = 5.19$ ,  $p = 0.049$ ). Post-hoc analysis showed that CKC strength was lower for the affected hand than for the non-affected hand in children with a cortico-subcortical lesion ( $p = 0.009$ ) but not in those with a subcortical lesion ( $p = 0.95$ ). There was no significant interaction between the moved hand and manual ability impairment ( $F_{1,10} = 1.1$ ,  $p = 0.32$ ) and no significant main effect of manual ability impairment ( $F_{1,10} = 1.07$ ,  $p = 0.35$ ).

## Discussion

This study assessed CKC in infants and young children with UCP. All included children aged 1 to 4 years who had good-quality data had CKC recorded on the non-lesioned hemisphere at F0 or F1 after repetitive passive movements of the non-affected hand. On the lesioned hemisphere, a significant CKC peak was shown in 8 of 12 children after repetitive passive movements of the affected hand. At the group level, the strength of coherence was significantly higher after repetitive passive movements of the non-affected hand.

The majority (90%) of the CKC peaks were recorded over the primary sensory-motor area (SM1) contralateral to the moved hand, whereas they localized in the lateral parietal region for the remaining 10%. This is in agreement with previous studies (Piitulainen et al., 2013) (Marty et al., 2019). The CKC has been proposed as a functional indicator for the mapping of the SM1 hand area (Bourguignon et al., 2013). The coupling was found on the central area of the lesioned hemisphere in all patients, even in those where the peak was not significant. Interestingly, the peak of CKC was also present in the central residual grey matter in participants with extensive cortico-subcortical lesion. This result is consistent with the fact that individuals with UCP show preserved projection of thalamocortical somatosensory tracts in the lesional somatosensory areas (Staudt, 2010b) and with the fact that shifting of the sensory function to the contralesional hemisphere is uncommon and ineffective (Dinomais et al., 2012).

As hypothesized, the CKC strength was reduced on the side of the lesioned hemisphere, but only at the first harmonic. As the affected hand of patients with UCP is also the non-dominant hand, this difference should not be related to the physiological difference between the dominant and the non-dominant hand. Indeed, in young typical adults, CKC was found to be stronger in the non-dominant than the dominant leg (Piitulainen, Seipäjärvi, et al., 2018). Therefore, our findings evidence that children with UCP have impaired processing of somatosensory afferences on the affected side. This is in line with other neuroimaging studies that support somatosensory reorganization in this population. A reduced number of fibers and a loss of microstructural organisation of the white matter of the thalamocortical ascending tract to the lesioned hemisphere were described and these alterations were associated with deficits of somatosensory function (Tsao et al., 2015). Reduced grey matter volumes in lesional primary (S1) and secondary somatosensory cortices (S2) were also found in conjunction with sensory impairments (Perivier et al., 2016). Finally, neurophysiological studies using tactile stimulations found a significant difference in cortical processing between affected and non-affected hands (Maitre et al., 2012) (Pihko et al., 2014).

The secondary analysis conducted on the two main groups of brain lesions of our population showed that the difference in the CKC strength between moved hands was mainly present in the cortico-subcortical lesion group compared to the subcortical lesion group. This finding was expected as individuals with CP and cortico-subcortical lesion show more severe somatosensory impairment than those with a subcortical lesion (Kuczynski et al., 2017) (Wilke et al., 2009). We did not investigate the relationship between the somatosensory function and CKC strength because we were unable to assess the degree of functional somatosensory disability in our population due to the young age of the participants. Therefore, we searched for an effect of the level of manual ability impairment on CKC strength, yielding to negative result. This is in line with behavioural studies that have shown inconstant relationship between proprioception and motor function in CP (Bleyenheuft & Gordon, 2013). As a relationship was found between CKC from ankle movements and a behavioural assessment of balance in typical adults (Piitulainen, Seipäjärvi, et al., 2018), such an assessment could be used in other studies to clarify the effect of the level of motor dysfunction on the CKC level.

The sample size in the current exploratory study was small. Still, it is consistent with previous publications investigating neuroplasticity in children with UCP (for a review, see Reid et al., (2015)). It should also be noted that studies of functional activation of the somatosensory system induced by passive hand movements or tactile stimuli using functional MRI did not find either significant difference of cortical activation between affected hand of children with UCP and dominant hand of typical children (Van de Winckel et al., 2013), or any specific pattern related to the type of lesion (Guzzetta et al., 2007). These data that are divergent from the present CKC study could be related to differences of somatosensory stimuli between studies, or to differences that exist between an indirect method of neural activation imaging based on the neurovascular coupling and a neurophysiological method. Taken together, this suggests that the CKC method could be more sensitive than fMRI to make correlations with the level of functional disability in patients with UCP.

This study was not designed to establish the physiological strength of CKC in young children because it didn't include typically developing children. Although the non-lesioned hemisphere of patients with UCP cannot be considered as completely typical (Nevalainen et al., 2012), coherence strength obtained after passive movements of the non-affected hand may be considered as a good approximation of the values expected in 1–4 years typically developing children. We found a strength of coherence at about 0.2, i.e., higher than the values observed in newborns (<0.1) (Smeds et al., 2017) and close to the typical young adult (0.2) (Piitulainen et

al., 2020). This early maturation of the CKC parallels the maturation of the mu rhythm that reflects the neural activity of the primary sensorimotor cortex and shows frequency values similar to values obtained in young adults by the end of the first year of life (Démas et al., 2019). We also found that the coherence between non-affected hand passive movements and the non-lesioned hemisphere was higher at F1 than at F0, as already reported in other studies (Smeds et al., 2017) (Piitulainen et al., 2013).

## **Conclusion**

This study shows that spino-cortical proprioceptive tracts integrity can be assessed in young children with UCP on the lesioned and non-lesioned hemispheres by computing the coupling between passive finger movement kinematics and sensorimotor cortex neurophysiological activity. This coupling is impaired on the side of the lesioned hemisphere in this population. Since CKC is non-invasive, robust, easily and rapidly administered, it appears to be a promising early electrophysiological marker of proprioception in CP.

## **Funding**

The authors disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: the e-HABIT-ILE trial was funded by “La Fondation Paralysie Cérébrale” (<https://www.fondationparalysiecerebrale.org/>), JD was supported by a CIFRE grant (Grant number: 2018/0552) and a GDR-ISIS mobility grant (CNRS, France),

Xavier De Tiège is Postdoctorate Clinical Master Specialist at the Fonds de la Recherche Scientifique (FRS-FNRS, Brussels, Belgium).

The funders had no role in the design, data collection and analysis, manuscript editing or publication.

Chapitre 5 Description préliminaire de la  
réactivité des oscillations corticales  
sensorimotrices induites par des  
mouvements passifs des doigts chez le jeune  
enfant avec paralysie cérébrale unilatérale

---

*Manuscrit de l'article 3 en cours de préparation :*

First author : **Démas, J.**

## **Résumé**

### **Objectif**

Caractériser les modulations du rythme mu induites par des mouvements passifs des doigts au niveau des hémisphères lésé et non-lésé chez les jeunes enfants avec paralysie cérébrale unilatérale spastique (PCU).

### **Méthodes**

Les signaux d'électroencéphalographie (EEG) de 7 enfants avec PCU âgés de 19 à 57 mois ont été enregistrés à l'aide de 128 canaux pendant que leurs doigts étaient mobilisés pendant 0.7 s toutes les 4.2 s lors de sessions distinctes pour les deux mains. Les modulations de puissance du rythme mu induites par les mouvements passifs de flexion/extension des doigts par rapport à une activité corticale de repos ont été calculées dans les bandes de fréquence alpha (6-10 Hz) et beta (13-22 Hz). Les cartes de puissance des sources dans les bandes alpha et beta ont ensuite été localisées à l'aide de la méthode Minimum-Norm-Estimates (MNE). Les pics de modulation liés aux stimuli ont été recherchés dans l'espace des sources dans la zone centrale contralatérale à la main mobilisée.

### **Résultats**

Chez tous les enfants pour qui les données ont été traitées et dans les deux hémisphères (lésé et non-lésé), une diminution de la puissance ou désynchronisation dans les bandes alpha et beta a été observée durant la mobilisation passive de la main et/ou juste après (c.-à-d., 150 ms à 1150 ms après le début du mouvement). Dans la fenêtre temporelle post-mouvement (c.-à-d., 1500 à 2500 ms après de début du mouvement), une augmentation de la puissance par rapport à la période de repos a été observée dans l'espace des senseurs chez 2 enfants sur l'hémisphère lésé soit 2 resynchronisations retrouvées sur 28 analyses temps-fréquences réalisées.

### **Conclusion**

Ces premiers résultats descriptifs sont concordants avec la littérature et encouragent la poursuite du traitement des autres données acquises. Après traitement individuel des données restantes, des analyses statistiques de groupe seront réalisées pour comparer les modulations liées à la mobilisation des doigts d'après la bande de fréquence, la fenêtre temporelle, l'hémisphère, le type de lésion, les niveaux de l'habileté manuelle et de la motricité globale.



## Introduction

La paralysie cérébrale (PC) est la première cause de handicap moteur chez l'enfant avec une prévalence mondiale estimée à 17 millions (Graham et al., 2016). Ce terme générique définit un ensemble hétérogène de troubles du mouvement et de la posture conséquence d'une lésion cérébrale non-progressive touchant un cerveau en développement (Rosenbaum et al., 2007). La forme unilatérale spastique (PCU) représente environ 30 % des formes de cette population (Krägeloh-Mann & Cans, 2009). Par définition, la fonction motrice des enfants PCU est atteinte et 90 % de ces enfants présentent aussi une atteinte de la fonction somatosensorielle (Bleyenheuft & Gordon, 2013). Afin de préciser l'effets des lésions précoces sur le développement des systèmes cérébraux et l'impact des thérapies, des études *in vivo* sur la plasticité cérébrale du système moteur mais aussi du système somatosensoriel se sont développées en complément des évaluations comportementales (Reid et al., 2015).

Les explorations en IRM fonctionnel (IRMf) évaluant l'activation du système sensorimoteur lors de mouvements passifs ou lors de stimuli tactiles montrent que le transfert sur l'hémisphère contra-lésionnel de la fonction somatosensorielle n'est pas commun au contraire de la fonction motrice chez les enfants avec PCU (Dinomais et al., 2012). Ces études ne retrouvent ni de différence de l'activation du cortex sensorimoteur entre les enfants avec PCU et ceux au développement typique lors de la stimulation de la main la plus atteinte et de la main non-dominante (Van de Winckel et al., 2013), ni de pattern d'activation corticale spécifique aux types de lésion (Guzzetta et al., 2007).

Les études en EEG ou magnétoencéphalographie (MEG) ont l'avantage, par rapport à l'IRMf, d'explorer directement les rythmes cérébraux électrophysiologiques sur le scalp (Démas et al., 2019). Ces rythmes ou oscillations sont définis d'après leur topographie, leur fréquence intrinsèque et leur modulation à des stimuli spécifiques (Thorpe et al., 2016). Chez l'individu au développement typique et sur la zone sensorimotrice primaire (SM1), un rythme cérébral électrophysiologique appelé « rythme mu » peut être enregistré au repos. Ce rythme mu est composé de deux fréquences principales : la fréquence alpha (10 Hz) et la fréquence beta (20 Hz) (Hari & Salmelin, 1997). Le rythme mu est modulé spécifiquement par de nombreux événements sensorimoteurs : exécution motrice, mouvement passif comme illustré dans la figure 5-1, entrée tactile, observation d'action ou mouvement imaginé (van Wijk et al., 2012) (D. O. Cheyne, 2013). L'étude de la puissance spectrale par utilisation des représentations temps-fréquence permet d'évaluer les modulations des oscillations liées à un événement. Les augmentations transitoires de puissance sont généralement appelées augmentation ou

resynchronisation liée à l'événement (ERS), et les diminutions transitoires sont souvent appelées suppression ou désynchronisation liée à l'événement (ERD) (Pfurtscheller & Da Silva, 1999).

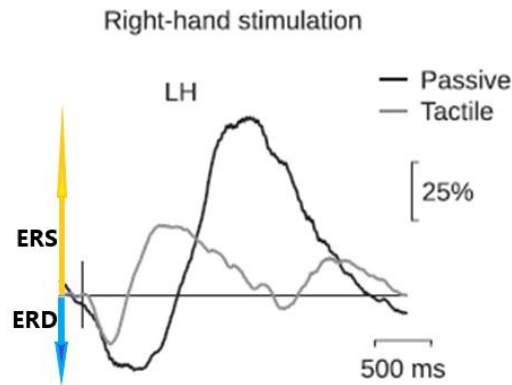


Figure 5-1. Modulations liées à l'événement de la puissance du rythme mu beta chez 22 adultes typiques. ERS = resynchronisation ; ERD = désynchronisation. La courbe noire représente la modulation liée à une mobilisation passive de l'index. La courbe grise représente la modulation liée à une stimulation tactile pneumatique de l'index. La ligne horizontale correspond à la puissance de référence du rythme mu durant la période de repos pré-stimulus. Toutes modulations situées sous la barre horizontale sont des diminutions de la puissance (c.-à-d. des ERD). Toutes modulations situées au-dessus de la barre de référence sont des augmentations de la puissance (c.-à-d. des ERS). Adapté de Parkkonen et al., (2015).

L'ERD est traditionnellement interprétée comme reflétant l'activation du réseau sensorimoteur (Klimesch et al., 2007), tandis que l'ERS ou rebond post-mouvement reflèterait les processus de contrôle inhibiteur top-down (Engel & Fries, 2010). Un rythme électrophysiologique enregistré sur SM1 et modulé par des événements sensorimoteurs avec des spécificités maturatives en termes de fréquence principale et d'amplitude ERD/ERS a été décrit dès les premiers mois de vie de l'enfant et est considéré comme un précurseur développemental du rythme mu adulte (Thorpe et al., 2016).

Chez l'enfant avec PCU, ce rythme mu est bien retrouvé sur l'hémisphère lésé, mais présente des modulations liées à l'événement altérées avec principalement une diminution de l'ERD et de l'ERS (pour une revue, voir Démas et al., 2019). Ces données suggèrent que le traitement cortical sensorimoteur dans l'hémisphère lésé est anormal (Pihko et al., 2014). Le rythme mu chez l'enfant avec PCU reste peu caractérisé et a été exploré principalement dans une population d'enfants d'âge scolaire et chez les adolescents.

L'exploration de l'activité corticale par étude de la réactivité du rythme mu est décrite chez le jeune enfant éveillé au développement typique (Burzi et al., 2015) mais n'a jamais été explorée chez le jeune enfant avec PCU qui présente pourtant une atteinte du système cérébral

sensorimoteur. L'objectif principal de cette étude est de caractériser les modulations du rythme mu induites par des mouvements passifs de flexion/extension des doigts chez des jeunes enfants avec PCU. Nous émettons l'hypothèse qu'une désynchronisation sera retrouvée après la fin du mouvement passif des doigts sur l'hémisphère controlatérale de la main mobilisée pour la main affectée et non affectée ainsi que dans les deux bandes de fréquence alpha et beta. Le traitement cortical du côté lésé étant altéré, il est attendu que les désynchronisations dans les deux bandes de fréquence du côté lésé soient inférieures à celles du côté non-lésé. Des études préliminaires suggèrent que la resynchronisation post-mouvement ne sera pas retrouvée du fait du jeune âge des enfants évalués (McClelland et al., 2021). Dans ce travail préliminaire, les résultats de 7 enfants seront présentés.

## **Matériels et méthodes**

### **Participants**

Les participants étaient des patients recrutés lors de consultations externes réalisées au département de neurologie du CHU d'Angers, France (n=4) ou lors de la participation à une étude interventionnelle visant à évaluer les effets d'un programme de réhabilitation au CHRU de Brest, France (étude e-HABIT-ILE, pour plus de détails, voir Araneda et al., 2020; n = 12). Les autorisations éthiques pour cette étude ont été obtenues pour les deux sites d'inclusion (29BRC19.0050/ N2019-A01173-54 et 2015-A00985-44/2015/20).

Les critères d'inclusion étaient (1) un diagnostic clinique de PCU, (2) un âge à l'inclusion entre 1 et 4 ans révolus, (3) la présence d'une lésion cérébrale compatible avec le diagnostic de PCU à partir d'une IRM structurale qui incluait une séquence 3D-T1 réalisée dans les 6 derniers mois, et (4) un consentement éclairé signé par les parents ou les représentants légaux. Les critères d'exclusion étaient (1) des troubles du comportement empêchant la participation à l'étude, et (2) une procédure chirurgicale ou des injections de toxines botuliniques effectuées au niveau des membres supérieurs dans les 6 derniers mois.

Les patients ont été cliniquement évalués en utilisant la Gross Motor Function Classification System (GMFCS) (R. J. Palisano, 2007) et la Manual Abilities Classification Scale (MACS) (Eliasson et al., 2006) ou la mini-MACS (Eliasson et al., 2017) en accord avec l'âge des participants. Les scores ont été établis avant chaque session d'EEG par un expérimentateur (SB, JD or RB).

La lésion cérébrale de chaque enfant a été visuellement classée par un neuropédiatre expérimenté (PVB or MD) à partir de la séquence 3D-T1 parmi les 3 catégories suivantes : lésion sous-corticale exclusive, lésion cortico-sous corticale ou malformation cérébrale (Krägeloh-Mann & Horber, 2007).

Seize enfants ont été inclus. Trois ont été exclus pour les analyses complémentaires du fait d'une agitation excessive. Actuellement, l'échantillon inclus est de 13 enfants. Les résultats chez 7 enfants sont présentés dans ce manuscrit (4 filles et 3 garçons, âge moyen = 41 mois, SD = 15.26 mois, intervalle = 19–57 mois). Les données cliniques sont résumées dans le tableau 1.

*Tableau 5-1. Données démographiques*

Participant	Sex	Age (month)	mini-MACS or MACS level [I-V]	GMFCS level [I-V]	Lesion type	Lesion side
1	M	19	II	I	C-SC	L
2	F	27	III	I	C-SC	L
3	M	29	II	I	SC	R
4	F	45	II	I	C-SC	L
5	F	51	I	I	SC	R
6	F	54	I	I	SC	L
7	M	57	II	I	C-SC	L

MACS, Manual Ability Classification System; GMFCS, Gross Motor Function Classification System; C-SC, Cortico-Subcortical; SC, Subcortical; R, right; L, left

### **Paradigme expérimental**

Un bonnet de 128 électrodes (HydroCel Geodesic Sensor Net, Electrical Geodesics, Inc., Eugene, USA) a été positionné sur la tête du participant et un accéléromètre à 3 axes (ADXL335 iMEMS Accelerometer, Analog Devices, Inc, Norwood, MA) a été aussi installé sur l'index avec de la bande élastique auto-adhésive pour enregistrer les mouvements du doigt. Durant toute la session expérimentale, les participants étaient assis sur les genoux d'un parent. Ils pouvaient visionner un dessin animé d'intérêt sur un écran pour focaliser leur attention et réduire l'activité motrice spontanée. L'enregistrement était réalisé sous contrôle vidéo (M1065-L, AXIS, Inc., Lund, Sweden) avec une caméra synchronisée avec le signal EEG.

Le paradigme expérimental comprenait 5 conditions décrites dans la chapitre 4 de cette thèse : deux conditions de mouvement passif réalisées pour les deux mains séparément et un état de

repos. La durée totale de ce protocole était d'une heure avec une durée effective d'enregistrement de 28 minutes.

Pour évaluer la réactivité du rythme mu, la main mobilisée était placée dans une boîte située sur une table indépendante afin de réduire les entrées visuelles en lien avec les mouvements passifs. Les mouvements passifs étaient réalisés par un expérimentateur (JD) qui mobilisait en flexion/extension les 4 derniers doigts du participant. La main atteinte était toujours mobilisée en premier. 85 mouvements passifs d'une durée de 0.7 s avec un intervalle inter-stimuli de 3.5 s étaient effectués pour chaque main (Parkkonen et al., 2015). L'expérimentateur contrôlait le rythme des mouvements grâce à un signal sonore non audible par le participant.

### **Acquisition des données**

Les signaux EEG et d'accélération ont été amplifiés (Net Amp GES 400 series, Electrical Geodesics, Inc., Eugene, USA), filtrés entre 0.1 et 450 Hz et enregistrés de manière synchrone à 1 kHz avec un ordinateur exécutant un logiciel d'acquisition dédié (EGI Net Station v5, Electrical Geodesics, Inc., Eugene, USA). Les impédances des électrodes ont été maintenues en dessous de 50 k $\Omega$  et la référence était à Cz.

Des IRM cérébrales structurelles 3D-T1 ont été acquises sur un scanner IRM 1,5T au CHRU de Brest (Magnetom Avento, Siemens) et sur un scanner IRM 3T au CHU d'Angers (Trio, Siemens).

### **Prétraitement des données**

Les données EEG ont été exportées vers Matlab (Mathworks, Natick, MA, USA). Après exploration des données brutes chez tous les patients, les électrodes EEG situées au bord du réseau ont été retirées (1, 8 14, 17, 21, 25, 32, 48, 49, 56, 63, 68, 73, 81, 88, 94, 99, 107, 113, 119, 125, 126, 127, 128) car elles présentaient des artefacts de forte amplitude causés par un contact faible ou instable entre la peau et les électrodes. Les signaux des 104 électrodes restantes ont été conservés pour des analyses ultérieures.

Les signaux EEG ont ensuite été traités en utilisant le PREP pipeline (Bigdely-Shamlo et al., 2015). Plus précisément, les signaux ont été re-référencés à la moyenne commune et les signaux des électrodes affectées par un niveau de bruit excessif ont été automatiquement interpolés sur la base des signaux des électrodes environnantes.

Les films vidéo ont été analysés hors ligne, image par image (30 images/seconde pendant 360s), avec les signaux EEG et les données d'accélération. Les périodes avec un excès de mouvements

volontaires ou avec des mouvements volontaires du membre supérieur controlatéral à la main mobilisée ou avec des mouvements humains effectués dans le champ visuel du participant ont été rejetées. En complément, un neuropédiatre expérimenté (PVB) a évalué la présence de décharges épileptiformes intercritiques sur les EEG. Les périodes présentant des décharges dans la zone centrale et pariétale ont aussi été retirées.

Pour supprimer davantage les artefacts physiologiques, 50 composantes indépendantes ont été évaluées à partir des données filtrées par passe-bande de 0,5 - 45 Hz avec une Analyse en Composantes Indépendantes (ICA) rapide (Vigário et al., 2000). Les composantes indépendantes correspondant aux artefacts de battements cardiaques, de clignements des yeux et de mouvements oculaires ont été identifiées visuellement sur base de leur topographie et décours temporel, et les signaux correspondants ont ensuite été retirés des données.

Le nombre de composantes rejetées étaient de  $3.7 \pm 0.76$  pour la main non-affectée et  $3.14 \pm 0.69$  pour la main affectée.

### **Analyse des données aux niveaux des senseurs**

Les données EEG ont été segmentées de - 1000 à + 3000 ms par rapport au début du mouvement des doigts renseigné par l'accéléromètre. Pour chaque période, la décomposition temps-fréquence au niveau des senseurs a ensuite été obtenue par transformée de Fourier : chaque segment avait une longueur de 1 s. L'évolution temporelle de la puissance (P) dans les bandes de fréquence (f) alpha et beta par rapport à la valeur de base (de -500 à 0 ms) dans une fenêtre temporelle définie (t) a été obtenue en moyennant les données de la manière suivante :  $(P(t,f) - P_{baseline}(f)) / P_{baseline}(f)$  (Mary et al., 2015). Un résultat négatif indiquait une diminution de la puissance (ERD), tandis qu'un résultat positif indiquait une augmentation de la puissance (ERS).

Le nombre moyen d'essais retenus dans l'analyse temps-fréquence étaient de  $46 \pm 14$  pour la main non-affectée et  $48 \pm 8$  pour la main affectée.

Les fenêtres temporelles et les bandes de fréquence d'intérêt ont été fixées à partir des données déjà établies chez l'enfant (Cannon et al., 2016) (Thorpe et al., 2016) (McClelland et al., 2021) et de l'analyse des données individuelles temps-fréquence au niveau des senseurs :

- ERD (150 ms - 1150 ms) et ERS (1500 ms - 2500ms) ;
- alpha = 6-10 Hz ; beta = 13-22 Hz.

Les données individuelles temps-fréquence dans l'espace des senseurs, spectrogrammes et cartes de modulations de puissance, ont été analysées visuellement pour identifier les modulations liées aux mouvements d'après le timing et la localisation. Pour être considérée comme une modulation liée aux mouvements et être analysée dans l'espace des sources, les modulations de puissance (augmentation/diminution) devaient remplir les conditions suivantes :

- être localisées sur les électrodes centrales ipsi ou controlatérales à la main mobilisées (28 électrodes situées autour de C3, Cz et C4)
- se situer dans les bandes alpha et beta comme défini ci-dessus,
- être détectées pendant ou juste après la flexion/extension passive des doigts (150 - 1150 ms) ou à distance de l'arrêt du mouvement des doigts (1500 - 2500 ms).

#### **Analyse des données aux niveaux des sources**

Les IRM individuelles ont été segmentées à l'aide du logiciel Freesurfer (Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts, États-Unis). Le modèle direct a été généré à partir de l'IRM individuelle segmentée et d'un modèle d'emplacement des électrodes (ICBM152/GSN Hydrocel 128) avec Brainstorm (Tadel et al., 2011). Sur la base de ces modèles directs, les cartes de puissance des sources individuelles dans les bandes alpha et beta ont ensuite été reconstruites à l'aide de la méthode Minimum-Norm-Estimates (Dale & Sereno, 1993).

Chaque carte individuelle des modulations spécifiques aux mouvements a été visualisée et les valeurs de l'ERD et de l'ERS les plus élevées (pic d'ERD et pic d'ERS) dans les zones centrales controlatérales de la main mobilisée ont été recueillies comme indiqué dans la figure 5-2. Dans un deuxième temps, une localisation sublobaire des pics a été effectuée (Heers et al., 2016).

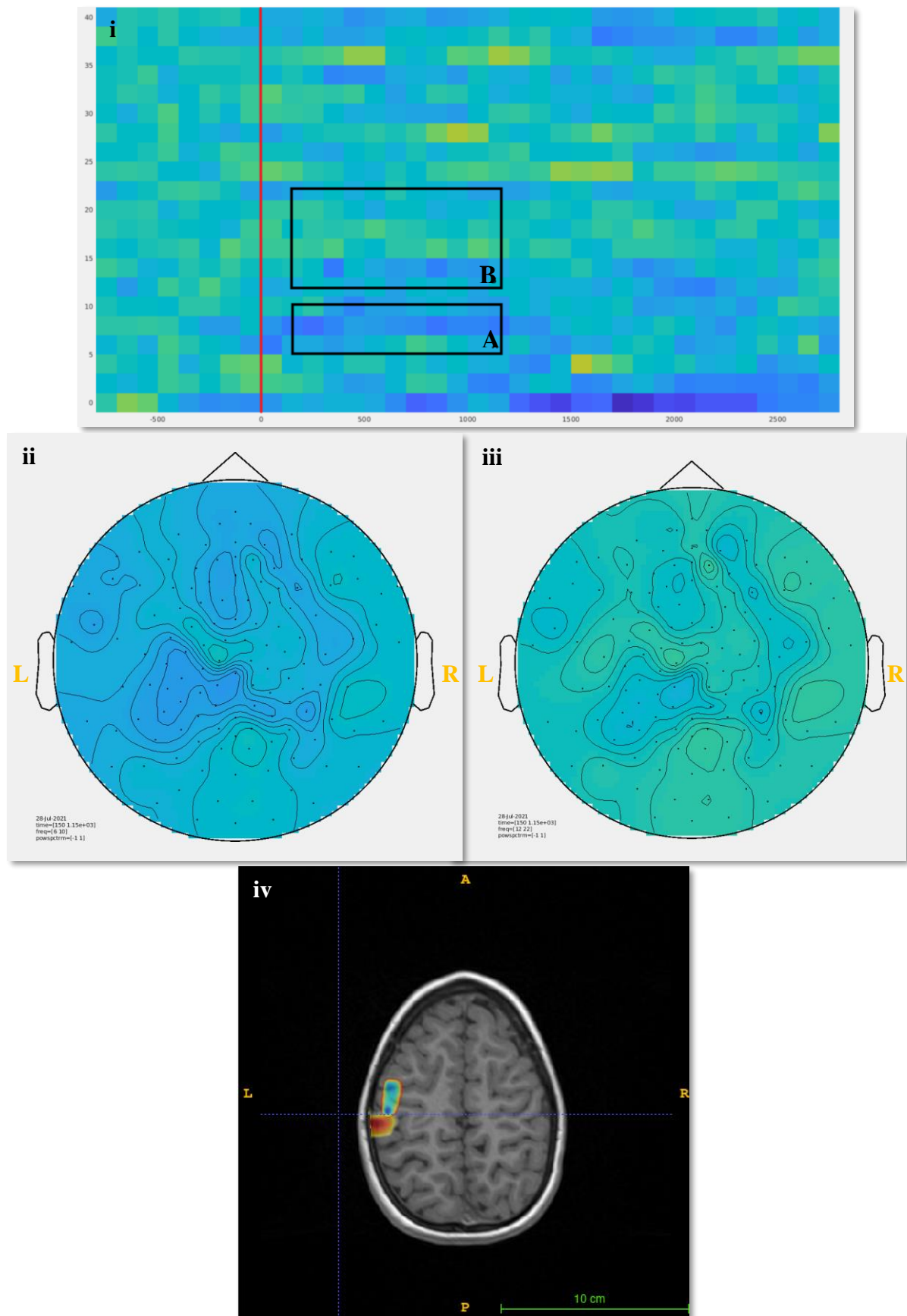


Figure 5-2. Illustration des résultats obtenus chez le même enfant (participant 5) pour la main non affectée. i = représentation temps-fréquence d'un sujet âgé de 4 ans au niveau de 4 électrodes centrales



(54, 61, 78, 79) lors la mobilisation de la main non atteinte. L'axe des x indique le temps en ms après le stimulus (ligne continue rouge), l'axe des y indique la fréquence. L'échelle de couleur indique la puissance relative à chaque fréquence par rapport à la période de repos de base, de sorte que le bleu foncé indique une désynchronisation liée aux événements et le jaune-orange une resynchronisation liée aux événements. A = fenêtre d'intérêt dans la bande alpha durant le mouvement; B = fenêtre d'intérêt dans la bande beta durant le mouvement. ii = Cartographie des désynchronisations (ERD) au niveau des senseurs dans la bande de fréquence alpha (6 et 10 Hz) dans une fenêtre temporelle de 150 à 1150 ms après le début du mouvement ; iii = Cartographie des ERD au niveau des senseurs dans la bande de fréquence beta (13 et 22 Hz) dans une fenêtre de 150 à 1150 ms après le début du mouvement ; iv = Localisation des pics d'ERD dans les bandes alpha (en rouge) et beta (en bleu) sur l'IRM structurale de l'individu 5 dans la fenêtre de 150 à 1150 ms après le début du mouvement.

## Résultats

### Désynchronisation du rythme mu

Une désynchronisation du rythme mu liée aux mouvements a été retrouvée dans l'espace des senseurs chez tous les individus et dans les deux hémisphères.

La localisation des pics d'ERD dans l'espace des sources dans les bandes alpha et beta a montré que 100 % des pics d'ERD étaient situés dans le cortex central latéral de l'hémisphère non-lésé, avec toutefois des différences de localisation entre les 2 rythmes mu alpha et mu beta : chez 2 enfants (n°1 ; n°5) le pic d'ERD beta était antérieur au pic d'ERD alpha comme illustré dans la figure 5-2, chez 1 enfant (n°7) le pic d'ERD beta était médial au pic d'ERD alpha et chez 4 enfants (n°2 ; n°3 ; n°4 ; n°6) les pics avaient visuellement la même localisation.

Dans l'hémisphère lésé, les pics étaient également localisés dans le cortex central latéral chez 4 patients (n°1 ; n°2 ; n°3 ; n°4). Chez les 3 autres, une dissociation de localisation entre les ERD du mu alpha et du mu beta a été retrouvée, avec des localisations dans les cortex central mésial et pariétal mésial (n°5 ; n°6 ; n°7) (tableau 5-2). Une analyse plus détaillée des localisations respectives du mu alpha et mu beta chez les 4 premiers patients a montré que chez 2 enfants (n°3 ; n°4) le pic d'ERD beta était antérieur au pic d'ERD alpha, chez 1 enfant (n°1) le pic d'ERD beta était médial au pic d'ERD alpha et chez 1 enfant (n°2) les pics d'ERD beta et alpha avaient la même localisation.

Au niveau de l'échantillon, les désynchronisations étaient comprises entre 0.03 et 0.54. Dans la bande alpha, les ERD étaient situées entre 0.12 et 0.5, et dans la bande beta, entre 0.03 et 0.36.

Tableau 5-2. Désynchronisations repérées dans l'espace des sources en zone centrale entre 150 et 1150 ms après la mobilisation passive des 4 derniers doigts.

Sujet	Hémisphère non-lésé				Hémisphère lésé			
	ERD alpha		ERD beta		ERD alpha		ERD beta	
	Modulation	Localisation	Modulation	Localisation	Modulation	Localisation	Modulation	Localisation
1	0,26	CL	0,14	CL	0,12	CL	0,03	CL
2	0,3	CL	0,06	CL	0,13	CL	0,04	CL
3	0,54	CL	0,36	CL	0,37	CL	0,09	CL
4	0,5	CL	0,18	CL	0,45	CL	0,07	CL
5	0,29	CL	0,07	CL	0,25	Pm	0,08	CL
6	0,28	CL	0,05	CL	0,24	CL	0,08	Pm
7	0,21	CL	0,11	CL	0,2	CL	0,08	CM
Moyenne	0,34	NA	0,14	NA	0,25	NA	0,07	NA
SD	0,17	NA	0,11	NA	0,12	NA	0,02	NA

CL, centrale latérale ; CM, centrale mésiale ; ERD, désynchronisation liée à l'événement ; ERS, synchronisation liée à l'événement ; NA, non applicable ; Pm, pariétale mésiale ; SD, standard deviation

Pour chaque sujet étudié et dans les deux hémisphères, la désynchronisation dans la bande alpha était supérieure à celle dans la bande beta, et était supérieure dans l'hémisphère non-lésé par rapport à l'hémisphère lésé. Dans la bande beta, l'ERD était supérieure dans l'hémisphère non-lésé chez 5 individus sur 7 par rapport à l'hémisphère lésé. Chez les individus 5 et 7, les désynchronisations avaient des valeurs de 0.08 sur l'hémisphère lésé et respectivement de 0.07 et 0.05 sur l'hémisphère non-lésé.

### Resynchronisation du rythme mu

Une augmentation de puissance ou resynchronisation liée aux mouvements dans la fenêtre temporelle comprise entre 1500 ms et 2500 ms a été retrouvée par analyse individuelle temps-fréquence dans l'espace des senseurs chez les individus 4 et 5 sur l'hémisphère lésé soit 2 ERS retrouvées sur 28 analyses temps-fréquence. Dans l'espace des sources, ces 2 pics de resynchronisation étaient localisés dans la zone cérébrale centrale latérale controlatérale à la main mobilisée.

Tableau 5-3. Resynchronisations repérées dans l'espace des sources en zone centrale entre 1500 et 2500 ms après la mobilisation passive des 4 derniers doigts.

Sujet	Hémisphère lésé			
	ERS alpha		ERS beta	
	Modulation	Localisation	Modulation	Localisation
4	0,12	CL	0,45	CL
5	0,1	CL	0,12	CL

CL, centrale latérale ; ERD, désynchronisation liée à l'événement ; ERS, synchronisation liée à l'événement

Pour chacun des 2 sujets, la resynchronisation dans la bande alpha était inférieure à celle dans la bande beta.

## **Discussion**

Ces résultats préliminaires de la réactivité des oscillations corticales de la région sensorimotrice chez 7 nourrissons et jeunes enfants atteints de PCU montrent chez tous les patients une désynchronisation dans les bandes alpha et beta dans les deux hémisphères (lésé et non-lésé) durant la mobilisation passive de la main et/ou juste après celle-ci (c.-à-d., 150 ms à 1150 ms après le début du mouvement). Dans la fenêtre temporelle post-mouvement (c.-à-d., 1500 à 2500 ms après de début du mouvement), une augmentation de la puissance par rapport à la période de repos a été observée chez 2 enfants (n°4 ; n°5) sur l'hémisphère lésé. Cette exploration basée sur l'observation des données individuelles temps-fréquence dans l'espace des senseurs sera complétée par une analyse statistique des modulations de puissance par rapport à la ligne de base à l'échelle individuelle pour s'assurer que les modulations ne soient pas dues à des fluctuations aléatoires (Cuevas et al., 2014).

La majorité des pics d'ERD, soit 89 % des pics, étaient localisés dans la zone sensorimotrice primaire (SM1) controlatérale à la main mobilisée. Deux pics ont été localisés sur l'hémisphère lésé dans la zone pariétale médiale. La localisation en SM1 est concordante avec les données déjà établies dans la littérature chez l'adulte typique (Parkkonen et al., 2015). Chez l'enfant avec PC dyskinétique et lors d'une mobilisation réalisée par un robot, des ERD ont aussi été localisées dans la zone centrale controlatérale à la main affectée et non affectée par EEG dans l'espace des senseurs (McClelland et al., 2021). Enfin, chez l'enfant avec PCU d'âge scolaire, deux études ont décrit en MEG des modulations de puissance concomitantes à des stimulations tactiles dans la zone centrale controlatérale sur les hémisphères lésé et non-lésé (Pihko et al., 2014) (Kurz et al., 2015). Notre étude confirme donc que la localisation de la zone sensorimotrice n'est généralement pas déplacée en cas de lésion cérébrale unilatérale entraînant une PCU, mais peut cependant l'être chez certains patients, en lien avec des mécanismes de plasticité cérébrale post-lésionnelle.

Des dissociations de localisation entre les pics d'ERD des rythmes mu alpha et mu beta ont été visuellement observées dans 9 cas sur 14. Chez l'adulte typique, cette dissociation est documentée et il est montré que le mu beta est généré dans le cortex moteur précentral (M1) et le mu alpha est généré dans le cortex post-central somatosensoriel (S1) (Hari & Salmelin, 1997) (Mary et al., 2015). Chez le jeune enfant au développement typique ou avec PC, les données

sont manquantes. Une étude réalisée en MEG chez 17 enfants au développement typique avec un âge compris entre 3,2 et 4,8 ans n'a pas retrouvé de différence de localisation pour les désynchronisations du rythme mu alpha et mu beta liées à l'exécution d'une tâche manuelle. Ces désynchronisations étaient localisées dans le gyrus post-central (D. Cheyne et al., 2014).

En ce qui concerne l'intensité des désynchronisations, celles-ci étaient comprises entre 0.12 et 0.5 dans la bande alpha avec une valeur moyenne de modulation pour l'hémisphère non-lésé égale à 0,34. Ces valeurs sont plutôt supérieures aux données déjà enregistrées dans un groupe de 21 nourrissons au développement typique âgés de 9 mois en moyenne, chez qui une désynchronisation sur le scalp d'une valeur moyenne de 0.19 a été retrouvée lors de l'exécution d'une tâche d'atteinte (Cannon et al., 2016). Dans un autre groupe de 10 enfants typiques âgés de 5 à 9 ans et lors d'une mobilisation passive, les niveaux moyens de désynchronisation dans la fenêtre temporelle 0,46 - 0,96 s post début du mouvement dans la bande alpha avaient des moyennes de 0.24 tant pour la main non dominante que dominante (McClelland et al., 2021). Cette étude qui s'intéresse à l'évolution moyenne de la puissance sur une fenêtre de 500 ms sans préciser la valeur du pic de désynchronisation, apporte un ordre de grandeur de la désynchronisation liée à un mouvement passif chez l'enfant. L'ordre de grandeur des valeurs ainsi obtenues semble consistant avec les valeurs des pics retrouvées dans notre échantillon. Dans la bande beta, les ERD étaient comprises entre 0.03 et 0.36 avec une moyenne de 0.14 pour l'hémisphère non-lésé. Comme attendu les ERD sont plutôt inférieures aux données connues chez l'adulte. En effet chez 22 jeunes adultes typiques, les moyennes d'ERD pour la main dominante et non dominante étaient respectivement 0.34 et 0.35 lors d'une modulation induite par une mobilisation passive (Parkkonen et al., 2015). Dans un groupe de 10 enfants typiques d'âge scolaire, le niveau moyen de désynchronisation dans la fenêtre temporelle 0,46 - 0,96 s post début du mouvement trouvé dans la bande beta tant sur la main non-dominante que dominante lors d'une mobilisation robotique passive était en moyenne de 0.05 et inférieur à celui de la bande alpha (McClelland et al., 2021). L'ordre de grandeur de la désynchronisation moyenne dans la bande beta sur une fenêtre de 500 ms semble cohérent avec les valeurs des pics retrouvées dans notre échantillon. Ces excellentes valeurs de désynchronisation du rythme mu confirment donc la pertinence de la tâche de modulation par mobilisation passive de la main utilisée dans cette étude.

La désynchronisation du rythme mu alpha était supérieure dans l'hémisphère non-lésé par rapport à l'hémisphère lésé chez tous les individus étudiés, et chez 5 enfants sur 7 en ce qui concerne le rythme mu beta. Ceci a déjà été retrouvé dans une étude précédente dans un groupe

d'adolescents âgés de 11 à 17 ans avec PCU lors d'une stimulation tactile (Pihko et al., 2014) et est aisément explicable par un effet lésionnel. Une diminution de désynchronisation du rythme mu alpha a également été retrouvée chez un groupe d'enfants avec dystonie génétique ou acquise (PC) comparée à un groupe d'enfants typiques appariés en âge lors d'une étude évaluant la modulation corticale induite par une mobilisation passive de la main, tant pour la main dominante que non dominante (McClelland et al., 2021).

Une augmentation de puissance ou resynchronisation spécifique aux mouvements dans la fenêtre temporelle comprise entre 1500 ms et 2500 ms a été retrouvée dans l'espace des senseurs chez seulement 7% (2/28) des analyses individuelles temps-fréquence évaluées. Des études récentes réalisées chez l'enfant au développement typique ont montré que la resynchronisation post-stimulus du rythme mu dans la bande alpha et beta n'était pas détectée systématiquement chez le jeune enfant (3 à 5 ans) et apparaît de manière plus consistante chez l'enfant entre 8 ans et 10 ans (Gaetz et al., 2010) (Johnson et al., 2020) (McClelland et al., 2021). L'ERS ou rebond post-mouvement reflèterait les processus de contrôle inhibiteur top-down (Engel & Fries, 2010). Or, il est établi que les niveaux d'inhibition corticale sont plus faibles chez l'enfant que chez l'adulte et que le développement sensorimoteur se poursuit tout au long de l'enfance jusqu'à l'adolescence. L'absence d'ERS chez le jeune enfant serait donc un processus développemental marqueur de l'immaturation des mécanismes d'inhibition (McClelland et al., 2021).

## **Conclusion**

Ces premiers résultats descriptifs issus du traitement des données acquises en EEG-hd chez 7 enfants PCU de 1 à 4 ans chez qui les mains affectée et non affectée ont été testées encouragent la poursuite du traitement des autres données acquises. En effet, l'observation de désynchronisations liées à la mobilisation passive des doigts chez tous les enfants et la quasi-absence de resynchronisation post-mouvement sont consistantes avec les quelques données électrophysiologiques connues chez l'enfant typique et avec PC. La désynchronisation du rythme mu alpha était supérieure dans l'hémisphère non-lésé par rapport à l'hémisphère lésé chez tous les individus étudiés, et chez 5 enfants sur 7 en ce qui concerne le rythme mu beta. Dans la fenêtre temporelle post-mouvement, une augmentation de la puissance par rapport à la période de repos a été observée dans l'espace des senseurs chez seulement 7% des analyses individuelle temps-fréquence évaluées. Après traitement individuel de toutes les données restantes, des analyses statistiques de groupe permettront de compléter ces premières observations en comparant les modulations liées à la mobilisation des doigts d'après la bande

de fréquence, la fenêtre temporelle, l'hémisphère, le type de lésion, le niveau de MACS et de GMFCS.

## Chapitre 6 Discussion générale

---

L'objectif général de cette thèse était de caractériser l'activité du cortex sensorimoteur par électroencéphalogramme haute densité (EEG-hd) chez le jeune enfant avec paralysie cérébrale unilatérale (PCU). Chaque étude ayant déjà été discutée de manière détaillée, nous rappellerons l'objectif de chacune et discuterons ici les résultats principaux.

## 6.1 Synthèse des résultats obtenus

Dans l'article 1, le premier objectif était de caractériser la fréquence, la topographie et la réactivité de rythme mu, ainsi que sa trajectoire développementale chez l'enfant au développement typique à partir d'une synthèse de la littérature. Les études réalisées chez le nourrisson ont décrit un rythme localisé dans la zone centrale frontopariétale, enregistré les yeux ouverts dès les premiers mois de vie, et présentant de fortes modulations en lien avec des événements d'exécution motrice et d'observation de mouvement mais pas avec une stimulation visuelle. Ainsi, le rythme central du nourrisson/de l'enfant est considéré comme un précurseur développemental du rythme mu de l'adulte, avec la même dépendance fonctionnelle au comportement mais avec des spécificités développementales en terme de fréquence. La fréquence des oscillations corticales sensorimotrices dans la bande alpha augmente rapidement au cours de la première année de vie puis cette augmentation se poursuit très lentement jusqu'à l'adolescence. Les modulations maximales du rythme mu sont retrouvées dans des bandes de fréquence qui augmentent avec l'âge passant de 7 - 8 Hz à 12 mois à 10 - 12 Hz chez les adultes. Enfin, pour un même stimulus sensorimoteur, les modulations de puissance liées à l'événement (désynchronisation et resynchronisation) du rythme mu dans la bande alpha et beta sur le cortex sensorimoteur primaire controlatéral (SM1) augmentent aussi avec l'âge, de l'enfance à l'adolescence.

Le second objectif de l'article 1 était de caractériser le rythme mu chez les enfants avec PC à partir de la littérature déjà existante. Pour y répondre, nous avons sélectionné 16 études observationnelles. Dans ces dernières, la principale population étudiée était celle des adolescents avec PC spastique. Chez les individus avec PCU, des rythmes mu alpha et mu beta sont trouvés chez presque tous les participants. La réactivité spécifique à une modalité a été étudiée avec des tâches hétérogènes qui concernaient le membre supérieur. Elle s'est avérée anormale chez la plupart des individus avec PCU sur l'hémisphère lésé, avec une puissance diminuée pour la désynchronisation (ERD) et la resynchronisation (ERS) principalement dans la zone corticale centrale même si des topographies atypiques ont aussi été montrées. Ces données exploratoires suggèrent que le traitement cortical sensorimoteur dans l'hémisphère lésé



est anormal et contribue au déficit moteur unilatéral de ces enfants. Cette revue met aussi en évidence que les données concernant les nourrissons et les jeunes enfants atteints de PC font défaut et qu'aucune étude n'a abordé les questions de la fiabilité intra-individuelle des modulations du rythme mu chez les patients atteints de PC ni de leur modification après apprentissage moteur ou programme de réhabilitation.

Dans l'article 2, l'objectif de l'étude était d'utiliser la cohérence cortico-cinématique (CKC) déclenchée par des mouvements passifs des doigts dans une population de jeunes enfants avec PCU, chez qui les mesures comportementales ne sont pas applicables, pour évaluer l'intégrité des afférences proprioceptives spinales jusqu'au traitement cortical dans la zone de SM1 controlatérale. Nous avons enregistré les signaux d'EEG de 12 enfants avec PCU âgés de 19 à 57 mois à l'aide de 128 électrodes pendant que leurs doigts étaient mobilisés à 2 Hz lors de sessions distinctes pour les deux mains. La cohérence entre la cinématique des doigts et les signaux EEG (c'est-à-dire la CKC) a été calculée au niveau des senseurs et des sources. La relation entre l'intensité du CKC, le côté de la lésion, le type de lésion et le niveau d'habileté manuelle a aussi été étudiée.

Tous les enfants inclus ont montré une CKC significative enregistrée sur l'hémisphère non lésé après des mouvements passifs répétitifs de la main non affectée. Sur l'hémisphère lésé, un pic significatif de CKC a été trouvé chez 8 des 12 enfants après des mouvements passifs répétitifs de la main affectée. La majorité des pics de CKC ont été enregistrés sur SM1 controlatéral à la main déplacée. Chez les participants présentant une lésion cortico-sous-corticale étendue, le pic de CKC était également présent dans la matière grise résiduelle de la zone centrale au niveau de SM1 ce qui suggère que les personnes avec PCU, quel que soit le type de lésion, présentent une projection des afférences somatosensorielles thalamocorticales dans les zones somatosensorielles lésionnelles (plasticité post-lésionnelle intra-hémisphérique intra-modale).

Au niveau du groupe, la force de la cohérence était significativement plus élevée après des mouvements passifs répétitifs de la main non affectée. La force de la CKC était donc réduite du côté de l'hémisphère lésé. Cette différence ne semble pas expliquée par une différence physiologique entre la main dominante et la main non dominante et suggère plutôt que les enfants atteints de PCU ont un traitement altéré des afférences somatosensorielles du côté affecté. La différence de force de la CKC entre les mains déplacées était principalement présente dans le groupe de lésions cortico-sous-corticales par rapport au groupe de lésions sous-corticales. Cette constatation renforce la validité de la CKC comme outil d'évaluation de la voie afférente somatosensorielle : en effet, les personnes atteintes de PCU et ayant une lésion

cortico-sous-corticale présentent des troubles somatosensoriels et de la proprioception plus sévères que celles ayant une lésion sous-corticale.

Dans l'article 3 en préparation, l'objectif de l'étude était de caractériser les modulations du rythme mu induites par des mouvements passifs de flexion/extension des doigts au niveau des hémisphères lésé et non-lésé chez des enfants de 1 à 4 inclus avec PCU. Les signaux EEG de 7 enfants avec PCU âgés de 19 à 57 mois ont été enregistrés pendant que leurs doigts étaient mobilisés lors de sessions distinctes pour les deux mains. Les modulations de puissance du rythme mu induites par les mouvements passifs de flexion/extension des doigts par rapport à une activité corticale de repos ont été calculées dans les bandes de fréquence alpha (6-10 Hz) et beta (13-22 Hz). Les cartes de puissance des sources dans les bandes alpha et beta ont ensuite été localisées. Les pics de modulation liés aux stimuli ont été localisés dans l'espace des sources dans la zone centrale contralatérale à la main mobilisée.

Ces résultats préliminaires de la réactivité des oscillations corticales de la région sensorimotrice chez 7 nourrissons et jeunes enfants atteints de PCU montrent chez tous les patients une désynchronisation dans les bandes alpha et beta dans les deux hémisphères (lésé et non-lésé) durant la mobilisation passive de la main et/ou juste après celle-ci (c.-à-d., 150 ms à 1150 ms après le début du mouvement). La majorité des pics d'ERD, soit 89 % des pics, étaient localisés dans la zone de SM1 contralatérale à la main mobilisée. Deux pics ont été localisés sur l'hémisphère lésé dans la zone pariétale médiale. La localisation en SM1 est concordante avec les données déjà établies dans la littérature chez l'adulte typique et confirme que la localisation de la zone sensorimotrice n'est généralement pas déplacée en cas de lésion cérébrale unilatérale entraînant une PCU.

Dans notre échantillon, les intensités des désynchronisations dans la bande alpha et dans la bande beta avaient des valeurs moyennes qui coïncidaient avec les données déjà connues. Ces excellentes valeurs de désynchronisation du rythme mu confirment la pertinence de la tâche de modulation par mobilisation passive de la main utilisée dans l'étude.

La désynchronisation du rythme mu alpha était supérieure dans l'hémisphère non-lésé par rapport à l'hémisphère lésé chez tous les individus étudiés, et chez 5 enfants sur 7 en ce qui concerne le rythme mu beta. Ces résultats, déjà retrouvés lors de précédentes études chez une population d'enfant PC d'âge scolaire et qui devront être confirmés par des analyses statistiques de groupe, suggèrent que le traitement cortical sensorimoteur dans l'hémisphère lésé est anormal.

Dans la fenêtre temporelle post-mouvement (c.-à-d., 1500 à 2500 ms après de début du mouvement), une augmentation de la puissance par rapport à la période de repos a été observée dans l'espace des senseurs chez seulement 7% des analyses individuelles temps-fréquence évaluées. Ces résultats coïncident et renforcent les connaissances récentes de la trajectoire développementale de la resynchronisation du mu qui ne serait enregistrable de manière consistante qu'à partir de l'âge de 8 - 10 ans.

## 6.2 Limites et perspectives

Les données issues de la littérature et les données expérimentales de cette thèse fournissent un faisceau de preuve montrant la faisabilité de caractériser l'activité cérébrale du cortex sensorimoteur chez le jeune enfant avec PCU par EEG. En effet, les résultats des études exploratoires des deux signaux neurophysiologiques (CKC et réactivité du mu), qui n'avaient jamais été décrits chez une population de jeune enfant avec PCU, sont concordants avec la littérature déjà établie chez l'enfant au développement typique ou avec PC d'âge scolaire renseignant la validité de ces deux signaux, et montrant la faisabilité de ces explorations. Néanmoins, pour qu'ils soient considérés comme des biomarqueurs neurophysiologiques potentiels de la plasticité cérébrale chez cette population de jeune enfant avec PCU, des études de fiabilité test-retest pour les modulations de ces deux signaux sont indispensables.

Les données EEG de l'activité de repos permettant l'exploration de la connectivité fonctionnelle ont été acquises mais n'ont pas encore été traitées et ne seront donc pas discutées dans cette partie.

### 6.2.1 L'hémisphère contra-lésionnel de l'enfant avec PCU est-il non lésé ?

Dans cette phase exploratoire interrogeant la faisabilité d'étudier des signaux neurophysiologiques chez le jeune enfant avec PCU, nous avons décidé de comparer les mesures de CKC obtenues sur l'hémisphère lésé par rapport à l'hémisphère contra-lésionnel (appelé hémisphère non-lésé dans cette thèse) dans cette unique population d'enfant PCU. Ce choix était motivé par le fait que très peu de protocoles d'EEG spécifiques à cette catégorie d'âge et à l'activité corticale sensorimotrice avaient été au préalable développés et que nous souhaitions d'abord connaître la faisabilité d'utiliser un tel protocole sur notre population cible avant d'inclure une nouvelle population.

Néanmoins, le réseau sensorimoteur contra-lésionnel a été spécifiquement investigué chez l'individu avec PCU et a montré des altérations corrélées à la fonction clinique au niveau du

cortex moteur primaire (M1), du thalamus et du cervelet (Zewdie et al., 2017) (Craig et al., 2019) (Craig et al., 2020). L'hémisphère contra-lésionnel de l'enfant PCU ne peut donc pas *stricto sensu* être considéré comme non-lésé. Par ailleurs, chez l'adulte typique des différences de niveau de la CKC en lien avec la latéralité sont décrites entre la CKC enregistrée sur l'hémisphère controlatéral à la jambe dominante et la CKC enregistrée sur l'hémisphère controlatéral à la jambe non dominante (Piitulainen, Seipäjärvi, et al., 2018). La latéralité pourrait donc être un facteur confondant lorsque l'on compare l'activité corticale sensorimotrice entre les deux hémisphères. En effet, chez l'enfant avec PCU chez qui la lésion cérébrale est survenue précocement, à un âge où la latéralité n'est pas encore définie, la dominance de latéralité s'établit automatiquement du côté de l'hémisphère non lésé. Dès lors, la différence observée entre hémisphères lésé et non lésé pourrait être en partie physiologique. Ainsi, pour étudier l'effet de l'hémisphère sur le traitement cortical sensorimoteur chez l'enfant avec PCU en contrôlant plus de facteurs confondants comme la latéralité ou l'effet de la lésion sur les hémisphères, il semble pertinent de comparer l'activité corticale des deux hémisphères des enfants PCU (lésé et non lésé) avec l'activité corticale des deux hémisphères (dominant et non dominant) d'une population témoin d'enfants au développement typique appariés en âge et en sexe.

En réponse aux limites décrites, l'inclusion de 15 enfants contrôles au développement typique appariés en âge et en sexe à notre population d'enfants PCU a été planifiée pour la fin de l'année 2021 et les données recueillies serviront pour les investigations de la réactivité du rythme mu et des réseaux fonctionnels de repos. La latéralité des enfants contrôles sera évaluée par une version modifiée pour les jeunes enfants de l'inventaire de latéralité d'Edinburgh comme proposé par D. Cheyne et al., (2014).

### 6.2.2 Fiabilité test-retest

Les mesures de l'activité corticale sensorimotrice par l'utilisation de la CKC et de la réactivité du rythme mu apportent des éléments sur la (ré)organisation post-lésionnelle du cerveau de l'enfant avec PCU fournissant potentiellement des biomarqueurs cliniquement pertinents. Néanmoins, la stabilité et la fiabilité d'un instrument de mesure dans le temps est une condition essentielle à son utilisation (Noreika et al., 2020), la fiabilité étant définie comme le degré auquel la mesure est exempte d'erreur de mesure (Mokkink et al., 2010). Aussi, l'évaluation de fiabilité test-retest des biomarqueurs neurophysiologiques est une condition préalable à leur utilisation dans des études conçues pour tester les changements longitudinaux ou les interventions thérapeutiques (Espenhahn et al., 2017) (van der Velde et al., 2019).

Alors que les études sur la réactivité du mu sont nombreuses, seule une étude à notre connaissance a investigué la fiabilité test-retest lors de 6 sessions testant la réactivité du rythme mu liée à une exécution d'action de la main dans la bande beta évaluée par EEG chez 6 sujets adultes au développement typique (Espenhahn et al., 2017). Les résultats montrent que les estimations des puissances spectrales de l'activité beta au repos et de l'activité beta liée au mouvement (ERD) présentent une très bonne fiabilité sur les deux hémisphères (respectivement ICC moyen = 0.90 et ICC moyen=0,88). La fiabilité de l'estimation de la puissance spectrale de l'activité beta post-mouvement (ERS) est quant à elle acceptable (ICC moyen=0,62) (Espenhahn et al., 2017).

Le développement de la CKC est plus récent (Bourguignon et al., 2011) mais deux études se sont intéressées à la fiabilité test-retest de cette technique en utilisant l'EEG (Piitulainen et al., 2020) et la magnétoencéphalographie (MEG) (Piitulainen, Illman, et al., 2018) chez une même population de 13 jeunes adultes typiques lors de deux sessions espacées d'environ une année. Avec les deux techniques d'enregistrement MEG et EEG, les fiabilités test-retests de la CKC sont très bonnes pour la main dominante (ICCmeg = 0.86, ICCeeg = 0.87) et la main non dominante (ICCmeg = 0.97, ICCeeg = 0.74).

Les données disponibles dans la littérature sur la fiabilité test-retest de la réactivité du rythme mu et de la CKC montrent que ces deux signaux neurophysiologiques peuvent présenter une très bonne fiabilité chez une population d'adultes typiques. Néanmoins, le nombre d'études disponibles sur ce sujet reste faible et aucune donnée n'est disponible chez l'enfant au développement typique ou avec PC. Une étude de fiabilité test-retest pour les modulations du rythme mu et la CKC chez le jeune enfant PCU est donc nécessaire pour préciser la stabilité au cours du temps des mesures de ces deux potentiels biomarqueurs.

### 6.2.3 Lien entre signal neurophysiologique et fonction sensorimotrice

Alors que les rôles fonctionnels des rythmes mu alpha et mu beta sont encore débattus (Démas et al., 2019), peu d'études se sont intéressées aux liens entre modulations du rythme mu et mesure de la fonction sensorimotrice chez les individus avec PC. Chez les enfants avec PCU, une étude montre des liens entre des évaluations de la fonction manuelle (MACS et Modified House Classification scale) et la désynchronisation du rythme alpha liée à l'exécution d'une tâche d'atteinte de cible (Inuggi et al., 2018). Dans cette même étude, aucun lien n'est retrouvé avec la Assisting Hand Assessment (AHA) ou la Melbourne assessment of unilateral upper limb function.

Par ailleurs, aucune donnée n'est actuellement disponible à notre connaissance pour préciser le lien entre la CKC et des mesures comportementales de la fonction sensorimotrice chez l'individu avec PC. Chez la personne âgée, un lien a été établi entre la CKC de la jambe dominante et un score de stabilité posturale (Piitulainen, Seipäjärvi, et al., 2018). Chez des patients avec ataxie de Friedreich, un lien a été montré entre la CKC et une altération du génotype spécifique de cette pathologie mais aucun lien n'a été trouvé entre la CKC et un score clinique de l'ataxie (SARA score) (Marty et al., 2019).

Une étude précisant les liens entre la réactivité du rythme mu et la CKC avec la fonction sensorimotrice chez une population d'enfant PC pourrait permettre de préciser le rôle fonctionnel des marqueurs neurophysiologiques et leur validité.

#### 6.2.4 Exploration de l'activité corticale sensorimotrice chez l'enfant avec PCB

Les individus avec PC bilatérale spastique (BCP) (diplégie/quadruplégie) représentent la majorité de la population d'individus avec PC (environ 55%) (Plasschaert et al., 2019). Ces sujets avec PCB présentent une altération de la fonction de la main dans plus de 60 % des cas (Arner et al., 2008) et des troubles somatosensoriels qui restent peu décrits (Teflioudi et al., 2011). Alors que la population d'individus avec PCB est majoritaire, les données disponibles pour caractériser la fonction sensorimotrice, la (ré)organisation cérébrale post-lésionnelle et l'effet des thérapies chez cette population sont limitées en particulier chez les enfants d'âge préscolaire (Teflioudi et al., 2011) (Elvrum et al., 2016) (Plasschaert et al., 2019) (Novak et al., 2020).

Dans ce contexte, la fondation Paralysie Cérébrale a financé le projet CAP' qui avait pour objectif de définir les Changements induits par la thérapie HABIT-ILE (Hand and Arm Bimanual Intensive Therapy Including Lower Extremities) chez les enfants avec paralysie cérébrale en Age Préscolaire. Cette thérapie applique les concepts d'apprentissage moteur et d'entraînement intensif à la fois aux membres supérieurs et aux membres inférieurs dans des programmes de plusieurs heures par jour sur une période de 2 semaines (Bleyenheuft & Gordon, 2014). Le projet CAP', auquel notre laboratoire était associé, contenait deux essais contrôlés randomisés : un spécifique à l'enfant avec PCU (Araneda, Sizonenko, Newman, Dinomais, Le Gal, Nowak, et al., 2020) et l'autre ciblant l'enfant avec PCB (Araneda, Sizonenko, Newman, Dinomais, Le Gal, Ebner-Karestinos, et al., 2020). Nous avons pris une part active dans ces deux études en participant à l'implémentation de l'ensemble du protocole sur les deux sites français. Le design de l'étude chez l'enfant PCB proposait d'évaluer les changements induits

par 50 heures de thérapie HABIT-ILE chez 25 enfants avec PCB en comparaison aux changements induits par 50 heures d'activité motrice globale typique comprenant les thérapies habituelles chez 25 enfants BCP appariés (groupe contrôle). Trois grands types de changements étaient initialement recherchés sur une période de 3 mois (T0 – T90) dans les deux groupes : des changements comportementaux de la fonction sensorimotrice dans les 3 domaines de la CIF, des changements fonctionnels et structurels du système nerveux, ou neuroplasticité, évalués par IRM à l'aide entre autre d'une technique de tractographie, et des changements de la biomécanique des membres supérieurs et inférieurs par analyse quantifiée du mouvement (AQM).

Afin de préciser ces changements, nous avons développé une étude en ancillaire au projet CAP' avec l'équipe du professeur Sylvain Brochard du CHRU de Brest avec deux objectifs secondaires prioritaires : préciser par une étude médico-économique le rapport « coût-efficacité » de la rééducation intensive précoce comparée à la prise en charge traditionnelle, et investiguer les effets de la thérapie sur l'activité corticale sensorimotrice par EEG-hd. Pour répondre à ce deuxième objectif et dans la continuité des études engagées chez l'enfant PCU ayant montré la faisabilité de l'utilisation de l'EEG-hd chez une population de jeune enfant, nous avons proposé d'évaluer la réactivité du rythme mu, la CKC et la connectivité de repos, avec le protocole décrit dans cette thèse, à T0 et à T90 pour les enfants BCP du groupe contrôle et du groupe thérapie qui étaient les seuls à recevoir la thérapie HABIT-ILE entre T0 et T15.

Cette méthodologie a été proposée en considérant les limites identifiées précédemment. En effet la méthodologie de l'essai contrôlé randomisé permet de contrôler la fluctuation des signaux neurophysiologiques au cours du temps. Par ailleurs, dans le groupe contrôle la fiabilité test-retest entre les évaluations T0 et T90 sera spécifiquement précisée. De plus, de nombreuses évaluations secondaires sont réalisées dans ce programme de recherche et l'investigation des liens entre les signaux neurophysiologiques, les évaluations comportementales (GMFM, ACTIVLIM-CP, BoHA, Melbourne Assessment 2, PEDI-CAT, COPM), les évaluations en neuroimagerie (3DT1, DTI, Resting-state) et les évaluations en analyse quantifiée du mouvement est une opportunité d'améliorer notre compréhension du fonctionnement des individus avec PCB et de préciser le rôle fonctionnel des signaux neurophysiologiques.

Cette étude ancillaire a reçu un financement du Programme Hospitalier de Recherche Infirmière et Paramédicale (PHRIP) et un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (2020-A00382-37) pour l'inclusion de 36 enfants avec PCB sur 2 sites (18 enfants au CHRU de Brest et 18 enfants au CHU d'Angers). 72 sessions d'EEG ont donc été planifiées dans le cadre de

cette étude entre janvier et septembre 2021. Les données du protocole d'EEG ont été acquises chez 28 enfants avec BCP lors de 2 sessions (56 sessions), soit un taux de réussite d'enregistrement d'environ 78 %.

### 6.3 Conclusion

Après avoir identifié et défini trois signaux électrophysiologiques spécifiques de l'activité du cortex sensorimoteur initialement utilisé chez l'individu au développement typique : la CKC, le rythme mu, et la connectivité fonctionnelle de repos, nous avons développé un protocole permettant d'explorer ces trois signaux à partir de paradigmes standardisés, spécifiques à chaque signal et adaptés aux jeunes enfants PCU. Ce protocole a été appliqué avec un haut taux de réussite d'enregistrement (environ 80 %) chez des enfants éveillés de 1 à 4 ans.

A partir de ces données EEG, la CKC a pu être mesurée chez les jeunes enfants avec PCU sur les hémisphères lésé et non-lésé, et elle a fourni des preuves électrophysiologiques de l'altération du traitement spino-cortical proprioceptif dans l'hémisphère cérébral lésé, particulièrement chez les enfants PCU présentant des lésions cortico-sous-corticales.

Les résultats préliminaires de la réactivité des oscillations corticales sensorimotrices liée à la mobilisation passive de la main ont montré une désynchronisation chez tous les enfants et sur les deux hémisphères ainsi que la quasi-absence de resynchronisation post-mouvement en accord avec les quelques données électrophysiologiques connues chez l'enfant typique et avec PC. De plus, la désynchronisation du rythme mu alpha était supérieure dans l'hémisphère non-lésé par rapport à l'hémisphère lésé chez tous les individus étudiés, et chez 5 enfants sur 7 en ce qui concerne le rythme mu beta. Ces premiers résultats sont encourageants et devront être étayés par le traitement individuel de toutes les données restantes et par des analyses statistiques de groupe.

Les travaux exploratoires de cette thèse montrent que l'activité corticale sensorimotrice peut-être étudiée précocement par des signaux neurophysiologiques chez l'enfant avec PCU. Ces premiers résultats doivent être confirmés et des études complémentaires devront préciser les propriétés de mesure de ces signaux chez cette population d'enfants avec PC.



## Références bibliographiques

---

- Abu-Dahab, S. M., Alheresh, R. A., Malkawi, S. H., Saleh, M., & Wong, J. (2021). Participation patterns and determinants of participation of young children with cerebral palsy. *Australian Occupational Therapy Journal*, 68(3), 195-204.
- Alves-Pinto, A., Ehrlich, S., Cheng, G., Turova, V., Blumenstein, T., & Lampe, R. (2017). Effects of short-term piano training on measures of finger tapping, somatosensory perception and motor-related brain activity in patients with cerebral palsy. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 13, 2705.
- Aman, J. E., Elangovan, N., Yeh, I., & Konczak, J. (2015). The effectiveness of proprioceptive training for improving motor function: A systematic review. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 1075.
- Araneda, R., Dricot, L., Ebner-Karestinos, D., Paradis, J., Gordon, A. M., Friel, K. M., & Bleyenheuft, Y. (2021). Brain activation changes following motor training in children with unilateral cerebral palsy: An fMRI study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 64(3), 101502.
- Araneda, R., Sizonenko, S. V., Newman, C. J., Dinomais, M., Le Gal, G., Ebner-Karestinos, D., Paradis, J., Klöcker, A., Saussez, G., & Demas, J. (2020). Protocol of changes induced by early Hand-Arm Bimanual Intensive Therapy Including Lower Extremities (e-HABIT-ILE) in pre-school children with bilateral cerebral palsy: A multisite randomized controlled trial. *BMC neurology*, 20(1), 1-10.
- Araneda, R., Sizonenko, S. V., Newman, C. J., Dinomais, M., Le Gal, G., Nowak, E., Guzzetta, A., Riquelme, I., Brochard, S., & Bleyenheuft, Y. (2020). Functional, neuroplastic and biomechanical changes induced by early Hand-Arm Bimanual Intensive Therapy Including Lower Extremities (e-HABIT-ILE) in pre-school children with unilateral cerebral palsy: Study protocol of a randomized control trial. *BMC neurology*, 20, 1-10.

- Arner, M., Eliasson, A.-C., Nicklasson, S., Sommerstein, K., & Hägglund, G. (2008). Hand function in cerebral palsy. Report of 367 children in a population-based longitudinal health care program. *The Journal of hand surgery*, *33*(8), 1337-1347.
- Auld, M. L., Boyd, R., Moseley, G. L., Ware, R., & Johnston, L. M. (2012). Tactile function in children with unilateral cerebral palsy compared to typically developing children. *Disability and Rehabilitation*, *34*(17), 1488-1494.
- Auld, M. L., & Johnston, L. M. (2018). Perspectives on tactile intervention for children with cerebral palsy : A framework to guide clinical reasoning and future research. *Disability and rehabilitation*, *40*(15), 1849-1854.
- Babiloni, C., Barry, R. J., Başar, E., Blinowska, K. J., Cichocki, A., Drinkenburg, W. H., Klimesch, W., Knight, R. T., da Silva, F. L., & Nunez, P. (2020). International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)–EEG research workgroup : Recommendations on frequency and topographic analysis of resting state EEG rhythms. Part 1: Applications in clinical research studies. *Clinical Neurophysiology*, *131*(1), 285-307.
- Back, S. A. (2014). Cerebral white and gray matter injury in newborns : New insights into pathophysiology and management. *Clinics in perinatology*, *41*(1), 1-24.
- Bardouille, T., Bailey, L., & Group, C. (2019). Evidence for age-related changes in sensorimotor neuromagnetic responses during cued button pressing in a large open-access dataset. *NeuroImage*, *193*, 25-34.
- Basu, A., Graziadio, S., Smith, M., Clowry, G. J., Cioni, G., & Eyre, J. A. (2010). Developmental plasticity connects visual cortex to motoneurons after stroke. *Annals of Neurology*, *67*(1), 132-136. <https://doi.org/10.1002/ana.21827>
- Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). *Neuroscience : Exploring the Brain, Enhanced Edition: Exploring the Brain*. Jones & Bartlett Learning.

- Berchicci, M., Zhang, T., Romero, L., Peters, A., Annett, R., Teuscher, U., Bertollo, M., Okada, Y., Stephen, J., & Comani, S. (2011). Development of mu rhythm in infants and preschool children. *Developmental neuroscience*, 33(2), 130-143.
- Bigdely-Shamlo, N., Mullen, T., Kothe, C., Su, K.-M., & Robbins, K. A. (2015). The PREP pipeline : Standardized preprocessing for large-scale EEG analysis. *Frontiers in neuroinformatics*, 9, 16.
- Bjornson, K. F., Graubert, C. S., McLaughlin, J. F., Kerfeld, C. I., & Clark, E. M. (1998). Test-retest reliability of the Gross Motor Function Measure in children with cerebral palsy. *Physical & Occupational Therapy in Pediatrics*, 18(2), 51-61.
- Bleyenheuft, Y., Dricot, L., Ebner-Karestinou, D., Paradis, J., Saussez, G., Renders, A., De Volder, A., Araneda, R., Gordon, A. M., & Friel, K. M. (2020). Motor skill training may restore impaired corticospinal tract fibers in children with cerebral palsy. *Neurorehabilitation and neural repair*, 34(6), 533-546.
- Bleyenheuft, Y., & Gordon, A. M. (2013). Precision grip control, sensory impairments and their interactions in children with hemiplegic cerebral palsy : A systematic review. *Research in developmental disabilities*, 34(9), 3014-3028.
- Bleyenheuft, Y., & Gordon, A. M. (2014). Hand-arm bimanual intensive therapy including lower extremities (HABIT-ILE) for children with cerebral palsy. *Physical & occupational therapy in pediatrics*, 34(4), 390-403.
- Boonstra, T. W., Daffertshofer, A., Breakspear, M., & Beek, P. J. (2007). Multivariate time–frequency analysis of electromagnetic brain activity during bimanual motor learning. *Neuroimage*, 36(2), 370-377.
- Bortel, R., & Sovka, P. (2007). Approximation of statistical distribution of magnitude squared coherence estimated with segment overlapping. *Signal Processing*, 87(5), 1100-1117.

- Bosanquet, M., Copeland, L., Ware, R., & Boyd, R. (2013). A systematic review of tests to predict cerebral palsy in young children. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(5), 418-426. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12140>
- Bourguignon, M., De Tiège, X., de Beeck, M. O., Pirotte, B., Van Bogaert, P., Goldman, S., Hari, R., & Jousmäki, V. (2011). Functional motor-cortex mapping using corticokinematic coherence. *Neuroimage*, 55(4), 1475-1479.
- Bourguignon, M., Jousmäki, V., Dalal, S. S., Jerbi, K., & De Tiège, X. (2019). Coupling between human brain activity and body movements: Insights from non-invasive electromagnetic recordings. *Neuroimage*, 203, 116177.
- Bourguignon, M., Jousmäki, V., Marty, B., Wens, V., De Beeck, M. O., Van Bogaert, P., Nouali, M., Metens, T., Lubicz, B., & Lefranc, F. (2013). Comprehensive functional mapping scheme for non-invasive primary sensorimotor cortex mapping. *Brain topography*, 26(3), 511-523.
- Bourguignon, M., Piitulainen, H., De Tiège, X., Jousmäki, V., & Hari, R. (2015). Corticokinematic coherence mainly reflects movement-induced proprioceptive feedback. *Neuroimage*, 106, 382-390.
- Bradberry, T. J., Rong, F., & Contreras-Vidal, J. L. (2009). Decoding center-out hand velocity from MEG signals during visuomotor adaptation. *Neuroimage*, 47(4), 1691-1700.
- Brodbeck, V., Spinelli, L., Lascano, A. M., Wissmeier, M., Vargas, M.-I., Vulliemoz, S., Pollo, C., Schaller, K., Michel, C. M., & Seeck, M. (2011). Electroencephalographic source imaging: A prospective study of 152 operated epileptic patients. *Brain*, 134(10), 2887-2897.
- Brun, C., Traverse, É., Granger, É., & Mercier, C. (2021). Somatosensory deficits and neural correlates in cerebral palsy: A scoping review. *Developmental Medicine & Child Neurology*.

- Burgess, A., Boyd, R. N., Chatfield, M. D., Ziviani, J., & Sakzewski, L. (2020). Self-care performance in children with cerebral palsy: A longitudinal study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 62(9), 1061-1067.
- Burzi, V., Marchi, V., Boyd, R. N., Mazziotti, R., Moscarelli, M., Sgherri, G., Tealdi, G., Cioni, G., & Guzzetta, A. (2015). Brain representation of action observation in human infants. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 57(s2), 26-30.
- Buzsaki, G. (2006). *Rhythms of the Brain*. Oxford university press.
- Cannon, E. N., Simpson, E. A., Fox, N. A., Vanderwert, R. E., Woodward, A. L., & Ferrari, P. F. (2016). Relations between infants' emerging reach-grasp competence and event-related desynchronization in EEG. *Developmental Science*, 19(1), 50-62.
- Cans, C. (2000). Surveillance of cerebral palsy in Europe : A collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 42(12), 816-824.
- Chabrier, S., Pouyfaucou, M., Chatelin, A., Bleyenheuft, Y., Fluss, J., Gautheron, V., Newman, C. J., Sébire, G., Van Bogaert, P., & Vuillerot, C. (2019). From congenial paralysis to post-early brain injury developmental condition : Where does cerebral palsy actually stand? *Annals of physical and rehabilitation medicine*.
- Cheyne, D., Jobst, C., Tesan, G., Crain, S., & Johnson, B. (2014). Movement-related neuromagnetic fields in preschool age children. *Human Brain Mapping*, 35(9), 4858-4875. <https://doi.org/10.1002/hbm.22518>
- Cheyne, D. O. (2013). MEG studies of sensorimotor rhythms : A review. *Experimental neurology*, 245, 27-39.
- Chiarello, L. A., Palisano, R. J., Avery, L., Hanna, S., & Team, O. T. S. (2021). Longitudinal trajectories and reference percentiles for participation in family and recreational activities of children with cerebral palsy. *Physical & occupational therapy in pediatrics*, 41(1), 18-37.

- Cisek, P., & Kalaska, J. F. (2010). Neural mechanisms for interacting with a world full of action choices. *Annual review of neuroscience*, 33, 269-298.
- Cizmeci, M. N., de Vries, L. S., Ly, L. G., van Haastert, I. C., Groenendaal, F., Kelly, E. N., Traubici, J., Whyte, H. E., & Leijser, L. M. (2020). Periventricular hemorrhagic infarction in very preterm infants : Characteristic sonographic findings and association with neurodevelopmental outcome at age 2 years. *The Journal of pediatrics*, 217, 79-85.
- Colver, A., Fairhurst, C., & Pharoah, P. O. D. (2014). Cerebral palsy. *Lancet (London, England)*, 383(9924), 1240-1249. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61835-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61835-8)
- Craig, B. T., Carlson, H. L., & Kirton, A. (2019). Thalamic diaschisis following perinatal stroke is associated with clinical disability. *NeuroImage: Clinical*, 21, 101660.
- Craig, B. T., Hilderley, A., Kinney-Lang, E., Long, X., Carlson, H. L., & Kirton, A. (2020). Developmental neuroplasticity of the white matter connectome in children with perinatal stroke. *Neurology*, 95(18), e2476-e2486.
- Craig, B. T., Hilderley, A., Kirton, A., & Carlson, H. L. (2021). Imaging developmental and interventional plasticity following perinatal stroke. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 48(2), 157-171.
- Cuevas, K., Cannon, E. N., Yoo, K., & Fox, N. A. (2014). The infant EEG mu rhythm : Methodological considerations and best practices. *Developmental Review*, 34(1), 26-43.
- Dale, A. M., & Sereno, M. I. (1993). Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction : A linear approach. *Journal of cognitive neuroscience*, 5(2), 162-176.
- Dan, B. (2020). *Cerebral palsy is a sensorimotor disorder*. Wiley Online Library.
- da Silva, F. H. L. (2006). Event-related neural activities : What about phase? *Progress in brain research*, 159, 3-17.

- De Tiège, X., Bourguignon, M., Piitulainen, H., & Jousmäki, V. (2020). Sensorimotor mapping with MEG : An update on the current state of clinical research and practice with considerations for clinical practice guidelines. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 37(6), 564-573.
- De Tiège, X., & Jousmäki, V. (2020). Investigations of the somatosensory magnetoencephalography system with. *Fifty Years of Magnetoencephalography: Beginnings, Technical Advances, and Applications*, 225.
- de Almeida Carvalho Duarte, N., Collange Grecco, L. A., Zanon, N., Galli, M., Fregni, F., & Santos Oliveira, C. (2017). Motor cortex plasticity in children with spastic cerebral palsy : A systematic review. *Journal of motor behavior*, 49(4), 355-364.
- Deco, G., & Corbetta, M. (2011). The dynamical balance of the brain at rest. *The Neuroscientist*, 17(1), 107-123.
- de Graaf-Peters, V. B., & Hadders-Algra, M. (2006). Ontogeny of the human central nervous system : What is happening when? *Early human development*, 82(4), 257-266.
- de Haan, E. H., & Dijkerman, H. C. (2020). Somatosensation in the brain : A theoretical re-evaluation and a new model. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(7), 529-541.
- Démas, J., Bourguignon, M., Périvier, M., De Tiège, X., Dinomais, M., & Van Bogaert, P. (2019). Mu rhythm : State of the art with special focus on cerebral palsy. *Annals of physical and rehabilitation medicine*.
- Dennis, M. (2010). Margaret Kennard (1899–1975) : Not a ‘principle’ of brain plasticity but a founding mother of developmental neuropsychology. *Cortex*, 46(8), 1043-1059.
- Dinomais, M. (2016). (Ré)organisation du système moteur cérébral et paralysie cérébrale. *Actualités en MPR*, N°3-4.



- Dinomais, M., Groeschel, S., Staudt, M., Kraegeloh-Mann, I., & Wilke, M. (2012). Relationship between functional connectivity and sensory impairment : Red flag or red herring? *Human Brain Mapping, 33*(3), 628-638. <https://doi.org/10.1002/hbm.21227>
- Dunbar, M., & Kirton, A. (2018). Perinatal stroke : Mechanisms, management, and outcomes of early cerebrovascular brain injury. *The Lancet Child & Adolescent Health, 2*(9), 666-676.
- Einspieler, C., & Prechtl, H. F. (2005). Prechtl's assessment of general movements : A diagnostic tool for the functional assessment of the young nervous system. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews, 11*(1), 61-67.
- Eliasson, A.-C., Krumlinde-Sundholm, L., Rösblad, B., Beckung, E., Arner, M., Ohrvall, A.-M., & Rosenbaum, P. (2006). The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy : Scale development and evidence of validity and reliability. *Developmental Medicine and Child Neurology, 48*(7), 549-554. <https://doi.org/10.1017/S0012162206001162>
- Eliasson, A.-C., Ullenhag, A., Wahlström, U., & Krumlinde-Sundholm, L. (2017). Mini-MACS : Development of the Manual Ability Classification System for children younger than 4 years of age with signs of cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology, 59*(1), 72-78.
- Elvrum, A.-K. G., Sæther, R., Riphagen, I. I., & Vik, T. (2016). Outcome measures evaluating hand function in children with bilateral cerebral palsy: A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology, 58*(7), 662-671.
- Engel, A. K., & Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—Signalling the status quo? *Current opinion in neurobiology, 20*(2), 156-165.

- Espenhahn, S., de Berker, A. O., van Wijk, B. C., Rossiter, H. E., & Ward, N. S. (2017). Movement-related beta oscillations show high intra-individual reliability. *Neuroimage*, *147*, 175-185.
- Eyre, J. A., Miller, S., Clowry, G. J., Conway, E. A., & Watts, C. (2000). Functional corticospinal projections are established prenatally in the human foetus permitting involvement in the development of spinal motor centres. *Brain*, *123*(1), 51-64.
- Eyre, J. A., Smith, M., Dabydeen, L., Clowry, G. J., Petacchi, E., Battini, R., Guzzetta, A., & Cioni, G. (2007). Is hemiplegic cerebral palsy equivalent to amblyopia of the corticospinal system? *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, *62*(5), 493-503.
- Fox, N. A., Bakermans-Kranenburg, M. J., Yoo, K. H., Bowman, L. C., Cannon, E. N., Vanderwert, R. E., Ferrari, P. F., & van IJzendoorn, M. H. (2016). Assessing human mirror activity with EEG mu rhythm : A meta-analysis. *Psychological bulletin*, *142*(3), 291.
- Franki, I., Mailleux, L., Emsell, L., Peedima, M.-L., Fehrenbach, A., Feys, H., & Ortibus, E. (2020). The relationship between neuroimaging and motor outcome in children with cerebral palsy : A systematic review–Part A. Structural imaging. *Research in developmental disabilities*, *100*, 103606.
- Freyer, F., Becker, R., Dinse, H. R., & Ritter, P. (2013). State-dependent perceptual learning. *Journal of Neuroscience*, *33*(7), 2900-2907.
- Friel, K., Chakrabarty, S., Kuo, H.-C., & Martin, J. (2012). Using motor behavior during an early critical period to restore skilled limb movement after damage to the corticospinal system during development. *Journal of Neuroscience*, *32*(27), 9265-9276.
- Friel, K. M., Kuo, H.-C., Fuller, J., Ferre, C. L., Brandão, M., Carmel, J. B., Bleyenheuft, Y., Gowatsky, J. L., Stanford, A. D., & Rowny, S. B. (2016). Skilled bimanual training

- drives motor cortex plasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Neurorehabilitation and neural repair*, 30(9), 834-844.
- Gaberova, K., Pacheva, I., & Ivanov, I. (2018). Task-related fMRI in hemiplegic cerebral palsy—A systematic review. *Journal of evaluation in clinical practice*, 24(4), 839-850.
- Gaetz, W., Macdonald, M., Cheyne, D., & Snead, O. C. (2010). Neuromagnetic imaging of movement-related cortical oscillations in children and adults : Age predicts post-movement beta rebound. *Neuroimage*, 51(2), 792-807.
- Gallivan, J. P., Chapman, C. S., Wolpert, D. M., & Flanagan, J. R. (2018). Decision-making in sensorimotor control. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(9), 519-534.
- Gao, W., Alcauter, S., Smith, J. K., Gilmore, J. H., & Lin, W. (2015). Development of human brain cortical network architecture during infancy. *Brain Structure and Function*, 220(2), 1173-1186.
- Gao, W., Lin, W., Grewen, K., & Gilmore, J. H. (2017). Functional connectivity of the infant human brain : Plastic and modifiable. *The Neuroscientist*, 23(2), 169-184.
- Garnero, L., Baillet, S., & Renault, B. (1998). Magnétoencéphalographie/électroencéphalographie et imagerie cérébrale fonctionnelle. *Annales de l'Institut Pasteur/Actualités*, 9, 215-226.
- Gastaut, M. H. (1952). Etude électrocorticographique de la réactivité des rythmes rolandiques. *Revue Neurologique*, 87, 176-182.
- Gloor, P. (1985). Neuronal generators and the problem of localization in electroencephalography : Application of volume conductor theory to electroencephalography. *Journal of clinical neurophysiology*, 2(4), 327-354.
- Goldenholz, D. M., Ahlfors, S. P., Hämäläinen, M. S., Sharon, D., Ishitobi, M., Vaina, L. M., & Stufflebeam, S. M. (2009). Mapping the signal-to-noise-ratios of cortical sources in

- magnetoencephalography and electroencephalography. *Human brain mapping*, 30(4), 1077-1086.
- Gordon, A. M. (2016). Impaired voluntary movement control and its rehabilitation in cerebral palsy. *Progress in Motor Control*, 291-311.
- Graham, H. K., Rosenbaum, P., Paneth, N., Dan, B., Lin, J.-P., Damiano, D. L., Becher, J. G., Gaebler-Spira, D., Colver, A., Reddihough, D. S., Crompton, K. E., & Lieber, R. L. (2016). Cerebral palsy. *Nature Reviews. Disease Primers*, 2, 15082. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.82>
- Guo, X., Xiang, J., Mun-Bryce, S., Bryce, M., Huang, S., Huo, X., Wang, Y., Rose, D., Degrauw, T., Gartner, K., Song, T., Schmit, J., & Vargus-Adams, J. (2012). Aberrant high-gamma oscillations in the somatosensory cortex of children with cerebral palsy : A meg study. *Brain & Development*, 34(7), 576-583. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.09.012>
- Guzzetta, A., Bonanni, P., Biagi, L., Tosetti, M., Montanaro, D., Guerrini, R., & Cioni, G. (2007). Reorganisation of the somatosensory system after early brain damage. *Clinical Neurophysiology*, 118(5), 1110-1121.
- Haines, D. E., & Mihailoff, G. A. (2017). *Fundamental neuroscience for basic and clinical applications E-book*. Elsevier Health Sciences.
- Halliday, D. M., Rosenberg, J. R., Amjad, A. M., Breeze, P., Conway, B. A., & Farmer, S. F. (1995). A framework for the analysis of mixed time series/point process data-theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Progress in biophysics and molecular biology*, 64(2), 237.
- Hämäläinen, M., Hari, R., Ilmoniemi, R. J., Knuutila, J., & Lounasmaa, O. V. (1993). Magnetoencephalography—Theory, instrumentation, and applications to noninvasive studies of the working human brain. *Reviews of modern Physics*, 65(2), 413.

- Hämäläinen, M. S., Lin, F.-H., & Mosher, J. C. (2010). Anatomically and functionally constrained minimum-norm estimates. *MEG: an introduction to methods (Hansen P, Kringelbach M, Salmelin R, eds)*, 186-215.
- Hamalainen, M. S., & Sarvas, J. (1989). Realistic conductivity geometry model of the human head for interpretation of neuromagnetic data. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 36(2), 165-171.
- Hanna, S. E., Rosenbaum, P. L., Bartlett, D. J., Palisano, R. J., Walter, S. D., Avery, L., & Russell, D. J. (2009). Stability and decline in gross motor function among children and youth with cerebral palsy aged 2 to 21 years. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(4), 295-302.
- Hari, R., Baillet, S., Barnes, G., Burgess, R., Forss, N., Gross, J., Hämäläinen, M., Jensen, O., Kakigi, R., & Mauguière, F. (2018). IFCN-endorsed practical guidelines for clinical magnetoencephalography (MEG). *Clinical Neurophysiology*, 129(8), 1720-1747.
- Hari, R., & Puce, A. (2017). *MEG-EEG Primer*. Oxford University Press.
- Hari, R., & Salmelin, R. (1997). Human cortical oscillations : A neuromagnetic view through the skull. *Trends in neurosciences*, 20(1), 44-49.
- He, B., Sohrabpour, A., Brown, E., & Liu, Z. (2018). Electrophysiological source imaging : A noninvasive window to brain dynamics. *Annual review of biomedical engineering*, 20, 171-196.
- Hedrich, T., Pellegrino, G., Kobayashi, E., Lina, J. M., & Grova, C. (2017). Comparison of the spatial resolution of source imaging techniques in high-density EEG and MEG. *NeuroImage*.
- Heers, M., Chowdhury, R. A., Hedrich, T., Dubeau, F., Hall, J. A., Lina, J.-M., Grova, C., & Kobayashi, E. (2016). Localization accuracy of distributed inverse solutions for electric

- and magnetic source imaging of interictal epileptic discharges in patients with focal epilepsy. *Brain topography*, 29(1), 162-181.
- Hobson, H. M., & Bishop, D. V. (2017). The interpretation of mu suppression as an index of mirror neuron activity : Past, present and future. *Royal Society Open Science*, 4(3), 160662.
- Holmefur, M., Kits, A., Bergström, J., Krumlinde-Sundholm, L., Flodmark, O., Forsberg, H., & Eliasson, A.-C. (2013). Neuroradiology can predict the development of hand function in children with unilateral cerebral palsy. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(1), 72-78.
- Hooks, B. M. (2017). Sensorimotor convergence in circuitry of the motor cortex. *The Neuroscientist*, 23(3), 251-263.
- Hudspeth, A. J., Jessell, T. M., Kandel, E. R., Schwartz, J. H., & Siegelbaum, S. A. (2013). *Principles of neural science*. McGraw-Hill, Health Professions Division.
- Hummel, F., Andres, F., Altenmüller, E., Dichgans, J., & Gerloff, C. (2002). Inhibitory control of acquired motor programmes in the human brain. *Brain*, 125(2), 404-420.
- Huo, X., Wang, Y., Kotecha, R., Kirtman, E. G., Fujiwara, H., Hemasilpin, N., Degrauw, T., Rose, D. F., & Xiang, J. (2011). High gamma oscillations of sensorimotor cortex during unilateral movement in the developing brain : A MEG study. *Brain topography*, 23(4), 375-384.
- Inguaggiato, E., Sgandurra, G., Perazza, S., Guzzetta, A., & Cioni, G. (2013). Brain reorganization following intervention in children with congenital hemiplegia : A systematic review. *Neural plasticity*, 2013.
- Inuggi, A., Bassolino, M., Tacchino, C., Pippo, V., Bergamaschi, V., Campus, C., De Franchis, V., Pozzo, T., & Moretti, P. (2018). Ipsilesional functional recruitment within lower mu

- band in children with unilateral cerebral palsy, an event-related desynchronization study. *Experimental brain research*, 236(2), 517-527.
- Jerbi, K., Lachaux, J.-P., Karim, N., Pantazis, D., Leahy, R. M., Garnero, L., & Baillet, S. (2007). Coherent neural representation of hand speed in humans revealed by MEG imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(18), 7676-7681.
- Jobert, M., Wilson, F. J., Ruigt, G. S., Brunovsky, M., Prichep, L. S., Drinkenburg, W. H., & Committee, I. P.-E. G. (2012). Guidelines for the recording and evaluation of pharmacoelectroencephalography data in man: The International Pharmacoelectroencephalography Society (IPEG). *Neuropsychobiology*, 66(4), 201-220.
- Johnson, B., Jobst, C., Al-Loos, R., He, W., & Cheyne, D. (2020). Individual differences in motor development during early childhood: An MEG study. *Developmental science*, 23(5), e12935.
- Kennard, M. A. (1936). Age and other factors in motor recovery from precentral lesions in monkeys. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 115(1), 138-146.
- Kilavik, B. E., Zaepffel, M., Brovelli, A., MacKay, W. A., & Riehle, A. (2013). The ups and downs of beta oscillations in sensorimotor cortex. *Experimental neurology*, 245, 15-26.
- Kirton, A. (2013). Modeling developmental plasticity after perinatal stroke: Defining central therapeutic targets in cerebral palsy. *Pediatric neurology*, 48(2), 81-94.
- Kirton, A. (2017). Advancing non-invasive neuromodulation clinical trials in children: Lessons from perinatal stroke. *European journal of paediatric neurology*, 21(1), 75-103.
- Kirton, A., Metzler, M. J., Craig, B. T., Hilderley, A., Dunbar, M., Giuffre, A., Wrightson, J., Zewdie, E., & Carlson, H. L. (2021). Perinatal stroke: Mapping and modulating developmental plasticity. *Nature Reviews Neurology*, 1-18.
- Klevberg, G. L., Jahnsen, R., Elkjær, S., & Zucknick, M. (2021). Hand use development in children with unilateral cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*.

- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations : The inhibition–timing hypothesis. *Brain research reviews*, 53(1), 63-88.
- Kolb, B., Harker, A., & Gibb, R. (2017). Principles of plasticity in the developing brain. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 59(12), 1218-1223.
- Koziol, L. F., Budding, D. E., & Chidekel, D. (2011). Sensory integration, sensory processing, and sensory modulation disorders : Putative functional neuroanatomic underpinnings. *The Cerebellum*, 10(4), 770-792.
- Krägeloh-Mann, I. (2004). Imaging of early brain injury and cortical plasticity. *Experimental neurology*, 190, 84-90.
- Krägeloh-Mann, I., & Cans, C. (2009). Cerebral palsy update. *Brain and development*, 31(7), 537-544.
- Krägeloh-Mann, I., & Horber, V. (2007). The role of magnetic resonance imaging in elucidating the pathogenesis of cerebral palsy : A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(2), 144-151.
- Krumlinde-Sundholm, L., Holmefur, M., Kottorp, A., & Eliasson, A.-C. (2007). The Assisting Hand Assessment : Current evidence of validity, reliability, and responsiveness to change. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(4), 259-264.
- Kuczynski, A. M., Dukelow, S. P., Semrau, J. A., & Kirton, A. (2016). Robotic quantification of position sense in children with perinatal stroke. *Neurorehabilitation and neural repair*, 30(8), 762-772.
- Kuczynski, A. M., Semrau, J. A., Kirton, A., & Dukelow, S. P. (2017). Kinesthetic deficits after perinatal stroke : Robotic measurement in hemiparetic children. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 14(1), 13.
- Kukke, S. N., de Campos, A. C., Damiano, D., Alter, K. E., Patronas, N., & Hallett, M. (2014). Cortical activation and inter-hemispheric sensorimotor coherence in individuals with



arm dystonia due to childhood stroke. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*.  
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.002>

Kuo, H.-C., Gordon, A. M., Henrionnet, A., Hautfenne, S., Friel, K. M., & Bleyenheuft, Y. (2016). The effects of intensive bimanual training with and without tactile training on tactile function in children with unilateral spastic cerebral palsy: A pilot study. *Research in Developmental Disabilities*, 49-50, 129-139.  
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.11.024>

Kurimoto, T., Ibara, S., Kamitomo, M., Tokuhisa, T., Maeda, T., Maede, Y., Ishihara, C., Naito, Y., Hirakawa, E., & Yamamoto, T. (2020). Assessment of risk factors for cystic periventricular leukomalacia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 46(11), 2383-2389.

Kurz, M. J., Becker, K. M., Heinrichs-Graham, E., & Wilson, T. W. (2014). Neurophysiological abnormalities in the sensorimotor cortices during the motor planning and movement execution stages of children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 56(11), 1072-1077. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12513>

Kurz, M. J., Becker, K. M., Heinrichs-Graham, E., & Wilson, T. W. (2015). Children with cerebral palsy have uncharacteristic somatosensory cortical oscillations after stimulation of the hand mechanoreceptors. *Neuroscience*, 305, 67-75.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.07.072>

Kurz, M. J., Heinrichs-Graham, E., Arpin, D. J., Becker, K. M., & Wilson, T. W. (2014). Aberrant synchrony in the somatosensory cortices predicts motor performance errors in children with cerebral palsy. *Journal of Neurophysiology*, 111(3), 573-579.  
<https://doi.org/10.1152/jn.00553.2013>

- Kurz, M. J., Proskovec, A. L., Gehringer, J. E., Becker, K. M., Arpin, D. J., Heinrichs-Graham, E., & Wilson, T. W. (2016). Developmental trajectory of beta cortical oscillatory activity during a knee motor task. *Brain topography*, 29(6), 824-833.
- Kurz, M. J., Proskovec, A. L., Gehringer, J. E., Heinrichs-Graham, E., & Wilson, T. W. (2017). Children with cerebral palsy have altered oscillatory activity in the motor and visual cortices during a knee motor task. *NeuroImage: Clinical*, 15, 298-305.
- Laureys, S., Peigneux, P., & Goldman, S. (2002). Brain imaging. *Biological psychiatry*, 155-166.
- Lee, J. J., Lee, D. R., Shin, Y. K., Lee, N. G., Han, B. S., & You, S. J. H. (2013). Comparative neuroimaging in children with cerebral palsy using fMRI and a novel EEG-based brain mapping during a motor task—a preliminary investigation. *NeuroRehabilitation*, 32(2), 279-285.
- Lee, N. G., Kang, S. K., Lee, D. R., Hwang, H. J., Jung, J. H., You, J. S. H., Im, C. H., Kim, D. A., Lee, J. A., & Kim, K. S. (2012). Feasibility and test-retest reliability of an electroencephalography-based brain mapping system in children with cerebral palsy : A preliminary investigation. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 93(5), 882-888.
- Lemée, J.-M., Chinier, E., Ali, P., Labriffe, M., Ter Minassian, A., & Dinomais, M. (2019). (Re) organisation of the somatosensory system after early brain lesion : A lateralization index fMRI study. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*.
- Maitre, N. L., Barnett, Z. P., & Key, A. P. F. (2012). Novel assessment of cortical response to somatosensory stimuli in children with hemiparetic cerebral palsy. *Journal of Child Neurology*, 27(10), 1276-1283. <https://doi.org/10.1177/0883073811435682>
- Maitre, N. L., Jeanvoine, A., Yoder, P. J., Key, A. P., Slaughter, J. C., Carey, H., Needham, A., Murray, M. M., & Heathcock, J. (2020). Kinematic and Somatosensory Gains in Infants

- with Cerebral Palsy After a Multi-Component Upper-Extremity Intervention: A Randomized Controlled Trial. *Brain Topography*, 1-16.
- Marshall, P. J., Young, T., & Meltzoff, A. N. (2011). Neural correlates of action observation and execution in 14-month-old infants : An event-related EEG desynchronization study. *Developmental science*, *14*(3), 474-480.
- Marty, B., Bourguignon, M., de Beeck, M. O., Wens, V., Goldman, S., Van Bogaert, P., Jousmäki, V., & De Tiège, X. (2015). Effect of movement rate on corticokinematic coherence. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *45*(6), 469-474.
- Marty, B., Bourguignon, M., Jousmäki, V., Wens, V., de Beeck, M. O., Van Bogaert, P., Goldman, S., Hari, R., & De Tiège, X. (2015). Cortical kinematic processing of executed and observed goal-directed hand actions. *Neuroimage*, *119*, 221-228.
- Marty, B., Naeije, G., Bourguignon, M., Wens, V., Jousmäki, V., Lynch, D. R., Gaetz, W., Goldman, S., Hari, R., & Pandolfo, M. (2019). Evidence for genetically determined degeneration of proprioceptive tracts in Friedreich ataxia. *Neurology*, *93*(2), e116-e124.
- Mary, A., Bourguignon, M., Wens, V., de Beeck, M. O., Leproult, R., De Tiège, X., & Peigneux, P. (2015). Aging reduces experience-induced sensorimotor plasticity. A magnetoencephalographic study. *NeuroImage*, *104*, 59-68.
- Mayeux, R. (2004). Biomarkers : Potential uses and limitations. *NeuroRx*, *1*(2), 182-188.
- McClelland, V. M., Fischer, P., Foddai, E., Dall'Orso, S., Burdet, E., Brown, P., & Lin, J.-P. (2021). EEG measures of sensorimotor processing and their development are abnormal in children with isolated dystonia and dystonic cerebral palsy. *NeuroImage: Clinical*, *30*, 102569.
- Michel, C. M., & He, B. (2019). EEG source localization. *Handbook of clinical neurology*, *160*, 85-101.

- Mokkink, L. B., Terwee, C. B., Patrick, D. L., Alonso, J., Stratford, P. W., Knol, D. L., Bouter, L. M., & de Vet, H. C. (2010). The COSMIN study reached international consensus on taxonomy, terminology, and definitions of measurement properties for health-related patient-reported outcomes. *Journal of clinical epidemiology*, *63*(7), 737-745.
- Morgan, C., Darrah, J., Gordon, A. M., Harbourne, R., Spittle, A., Johnson, R., & Fetters, L. (2016). Effectiveness of motor interventions in infants with cerebral palsy: A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *58*(9), 900-909.
- Morgan, C., Fetters, L., Adde, L., Badawi, N., Bancale, A., Boyd, R. N., Chorna, O., Cioni, G., Damiano, D. L., & Darrah, J. (2021). Early Intervention for Children Aged 0 to 2 Years With or at High Risk of Cerebral Palsy : International Clinical Practice Guideline Based on Systematic Reviews. *JAMA pediatrics*.
- Neuper, C., & Pfurtscheller, G. (2001). Event-related dynamics of cortical rhythms : Frequency-specific features and functional correlates. *International journal of psychophysiology*, *43*(1), 41-58.
- Nevalainen, P., Lauronen, L., & Pihko, E. (2014). Development of human somatosensory cortical functions—what have we learned from magnetoencephalography : A review. *Frontiers in human neuroscience*, *8*, 158.
- Nevalainen, P., Pihko, E., Mäenpää, H., Valanne, L., Nummenmaa, L., & Lauronen, L. (2012). Bilateral alterations in somatosensory cortical processing in hemiplegic cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *54*(4), 361-367.  
<https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.04165.x>
- Niedermeyer, E., & Silva, F. H. L. da. (2005). *Electroencephalography : Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Nordt, M., Hoehl, S., & Weigelt, S. (2016). The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, *80*, 61-75.

- Noreika, V., Georgieva, S., Wass, S., & Leong, V. (2020). 14 challenges and their solutions for conducting social neuroscience and longitudinal EEG research with infants. *Infant Behavior and Development*, 58, 101393.
- Novak, I., McIntyre, S., Morgan, C., Campbell, L., Dark, L., Morton, N., Stumbles, E., Wilson, S.-A., & Goldsmith, S. (2013). A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: State of the evidence. *Developmental medicine & child neurology*, 55(10), 885-910.
- Novak, I., Morgan, C., Adde, L., Blackman, J., Boyd, R. N., Brunstrom-Hernandez, J., Cioni, G., Damiano, D., Darrach, J., & Eliasson, A.-C. (2017). Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA pediatrics*, 171(9), 897-907.
- Novak, I., Morgan, C., Fahey, M., Finch-Edmondson, M., Galea, C., Hines, A., Langdon, K., Mc Namara, M., Paton, M. C., & Papat, H. (2020). State of the evidence traffic lights 2019: Systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Current neurology and neuroscience reports*, 20(2), 1-21.
- Olejniczak, P. (2006). Neurophysiologic basis of EEG. *Journal of clinical neurophysiology*, 23(3), 186-189.
- O.M.S. (2001). *Classification internationale du fonctionnement, du handicap et de la santé*. Organisation mondiale de la santé.
- O'Suilleabhain, P. E., Lagerlund, T. D., & Matsumoto, J. Y. (1999). Cortical potentials at the frequency of absolute wrist velocity become phase-locked during slow sinusoidal tracking movements. *Experimental brain research*, 126(4), 529-535.
- Palisano, R. J. (2007). *GMFCS-E & R Gross Motor Function Classification System: Expanded and Revised*. Canchild centre for childhood disability research.

- Palisano, R., Rosenbaum, P., Walter, S., Russell, D., Wood, E., & Galuppi, B. (1997). Gross motor function classification system for cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*, 39(4), 214-223.
- Papadelis, C., Ahtam, B., Nazarova, M., Nimec, D., Snyder, B., Grant, P. E., & Okada, Y. (2014). Cortical somatosensory reorganization in children with spastic cerebral palsy : A multimodal neuroimaging study. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 725.
- Papadelis, C., Butler, E. E., Rubenstein, M., Sun, L., Zollei, L., Nimec, D., Snyder, B., & Grant, P. E. (2018). Reorganization of the somatosensory cortex in hemiplegic cerebral palsy associated with impaired sensory tracts. *NeuroImage. Clinical*, 17, 198-212. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.021>
- Parkkonen, E., Laaksonen, K., Piitulainen, H., Parkkonen, L., & Forss, N. (2015). Modulation of the ~ 20-Hz motor-cortex rhythm to passive movement and tactile stimulation. *Brain and behavior*, 5(5), e00328.
- Pascual-Marqui, R. D. (2002). Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA) : Technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, 24(Suppl D), 5-12.
- Perivier, M., Delion, M., Chinier, E., Loustau, S., Nguyen, S., Ter Minassian, A., Richard, I., & Dinomais, M. (2016). Relationship between somatosensory deficit and brain somatosensory system after early brain lesion : A morphometric study. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(3), 403-411.
- Pfurtscheller, G., & Aranibar, A. (1977). Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Clinical Neurophysiology*, 42(6), 817-826.
- Pfurtscheller, G., & Da Silva, F. L. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization : Basic principles. *Clinical neurophysiology*, 110(11), 1842-1857.
- Pihko, E., Nevalainen, P., Vaalto, S., Laaksonen, K., Mäenpää, H., Valanne, L., & Lauronen, L. (2014). Reactivity of sensorimotor oscillations is altered in children with hemiplegic

- cerebral palsy: A magnetoencephalographic study. *Human Brain Mapping*, 35(8), 4105-4117. <https://doi.org/10.1002/hbm.22462>
- Piitulainen, H., Bourguignon, M., De Tiege, X., Hari, R., & Jousmäki, V. (2013). Corticokinematic coherence during active and passive finger movements. *Neuroscience*, 238, 361-370.
- Piitulainen, H., Illman, M. J., Jousmäki, V., & Bourguignon, M. (2020). Feasibility and reproducibility of electroencephalography-based corticokinematic coherence. *Journal of Neurophysiology*.
- Piitulainen, H., Illman, M., Laaksonen, K., Jousmäki, V., & Forss, N. (2018). Reproducibility of corticokinematic coherence. *Neuroimage*, 179, 596-603.
- Piitulainen, H., Seipäjärvi, S., Avela, J., Parviainen, T., & Walker, S. (2018). Cortical proprioceptive processing is altered by aging. *Frontiers in aging neuroscience*, 10, 147.
- Piscitelli, D., Ferrarello, F., Ugolini, A., Verola, S., & Pellicciari, L. (2021). Measurement properties of the Gross Motor Function Classification System, Gross Motor Function Classification System-Expanded & Revised, Manual Ability Classification System, and Communication Function Classification System in cerebral palsy: A systematic review with meta-analysis. *Developmental Medicine & Child Neurology*.
- Plasschaert, V. F., Vriezেকolk, J. E., Aarts, P. B., Geurts, A. C., & Van den Ende, C. H. (2019). Interventions to improve upper limb function for children with bilateral cerebral palsy: A systematic review. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 61(8), 899-907.
- Poitras, I., Martinie, O., Robert, M. T., Campeau-Lecours, A., & Mercier, C. (2021). Impact of Sensory Deficits on Upper Limb Motor Performance in Individuals with Cerebral Palsy: A Systematic Review. *Brain Sciences*, 11(6), 744.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Hall, W. C., LaMantia, A., Mooney, R., & White, L. E. (2018). *Neuroscience*. Sinauer.

- Raichle, M. E. (2010). Two views of brain function. *Trends in cognitive sciences*, 14(4), 180-190.
- Reid, L. B., Rose, S. E., & Boyd, R. N. (2015). Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy. *Nature Reviews Neurology*, 11(7), 390.
- Reynolds, C. R., & Fletcher-Janzen, E. (2013). *Handbook of clinical child neuropsychology*.
- Rigoldi, C., Molteni, E., Rozbaczylo, C., Morante, M., Albertini, G., Bianchi, A. M., & Galli, M. (2012). Movement analysis and EEG recordings in children with hemiplegic cerebral palsy. *Experimental Brain Research*, 223(4), 517-524. <https://doi.org/10.1007/s00221-012-3278-2>
- Rizzolatti, G., Camarda, R., Fogassi, L., Gentilucci, M., Luppino, G., & Matelli, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. *Experimental brain research*, 71(3), 491-507.
- Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., Goldstein, M., Bax, M., Damiano, D., Dan, B., & Jacobsson, B. (2007). A report : The definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev Med Child Neurol Suppl*, 109(suppl 109), 8-14.
- Rossini, P. M., Di Iorio, R., Bentivoglio, M., Bertini, G., Ferreri, F., Gerloff, C., Ilmoniemi, R. J., Miraglia, F., Nitsche, M. A., & Pestilli, F. (2019). Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review. *Clinical Neurophysiology*, 130(10), 1833-1858.
- Russell, D. J., Avery, L. M., Rosenbaum, P. L., Raina, P. S., Walter, S. D., & Palisano, R. J. (2000). Improved scaling of the gross motor function measure for children with cerebral palsy : Evidence of reliability and validity. *Physical therapy*, 80(9), 873-885.
- Sakzewski, L., Ziviani, J., & Boyd, R. N. (2014). Efficacy of upper limb therapies for unilateral cerebral palsy : A meta-analysis. *Pediatrics*, 133(1), e175-e204.



- Sampaio-Baptista, C., Sanders, Z.-B., & Johansen-Berg, H. (2018). Structural plasticity in adulthood with motor learning and stroke rehabilitation. *Annual review of neuroscience*, *41*, 25-40.
- Saussez, G., Van Laethem, M., & Bleyenheuft, Y. (2018). Changes in tactile function during intensive bimanual training in children with unilateral spastic cerebral palsy. *Journal of child neurology*, *33*(4), 260-268.
- Scherg, M., & Von Cramon, D. (1985). Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, *62*(1), 32-44.
- Schmidt, R. A., Lee, T. D., Winstein, C., Wulf, G., & Zelaznik, H. N. (2018). *Motor control and learning : A behavioral emphasis*. Human kinetics.
- Seeck, M., Koessler, L., Bast, T., Leijten, F., Michel, C., Baumgartner, C., He, B., & Beniczky, S. (2017). The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clinical Neurophysiology*, *128*(10), 2070-2077.
- Sellier, E., Platt, M. J., Andersen, G. L., Krägeloh-Mann, I., De La Cruz, J., Cans, C., Network, S. of C. P., Van Bakel, M., Arnaud, C., & Delobel, M. (2016). Decreasing prevalence in cerebral palsy: A multi-site European population-based study, 1980 to 2003. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *58*(1), 85-92.
- Severino, M., Geraldo, A. F., Utz, N., Tortora, D., Pogledic, I., Klonowski, W., Triulzi, F., Arrigoni, F., Mankad, K., & Leventer, R. J. (2020). Definitions and classification of malformations of cortical development: Practical guidelines. *Brain*, *143*(10), 2874-2894.
- Shepherd, E., Salam, R. A., Middleton, P., Han, S., Makrides, M., McIntyre, S., Badawi, N., & Crowther, C. A. (2018). Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: An

- overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6.
- Shin, Y. K., Lee, D. R., Hwang, H. J., You, S. J. H., & Im, C. H. (2012). A novel EEG-based brain mapping to determine cortical activation patterns in normal children and children with cerebral palsy during motor imagery tasks. *NeuroRehabilitation*, 31(4), 349-355. <https://doi.org/10.3233/NRE-2012-00803>
- Smeds, E., Vanhatalo, S., Piitulainen, H., Bourguignon, M., Jousmäki, V., & Hari, R. (2017). Corticokinematic coherence as a new marker for somatosensory afference in newborns. *Clinical Neurophysiology*, 128(4), 647-655.
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., Filippini, N., Watkins, K. E., Toro, R., & Laird, A. R. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proceedings of the national academy of sciences*, 106(31), 13040-13045.
- Southgate, V., Johnson, M. H., El Karoui, I., & Csibra, G. (2010). Motor system activation reveals infants' on-line prediction of others' goals. *Psychological Science*, 21(3), 355-359. <https://doi.org/10.1177/0956797610362058>
- Staudt, M. (2010a). Reorganization after pre-and perinatal brain lesions. *Journal of Anatomy*, 217(4), 469-474.
- Staudt, M. (2010b). Brain plasticity following early life brain injury: Insights from neuroimaging. *Seminars in perinatology*, 34, 87-92.
- Super, H., Soriano, E., & Uylings, H. B. M. (1998). The functions of the preplate in development and evolution of the neocortex and hippocampus. *Brain Research Reviews*, 27(1), 40-64.

- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., & Leahy, R. M. (2011). Brainstorm : A user-friendly application for MEG/EEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience, 2011*.
- Teflioudi, E. P., Zafeiriou, D. I., Vargiami, E., Kontopoulos, E., & Tsikoulas, I. (2011). Somatosensory evoked potentials in children with bilateral spastic cerebral palsy. *Pediatric Neurology, 44*(3), 177-182.  
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.11.001>
- Thorpe, S. G., Cannon, E. N., & Fox, N. A. (2016). Spectral and source structural development of mu and alpha rhythms from infancy through adulthood. *Clinical Neurophysiology, 127*(1), 254-269.
- Trevarrow, M. P., Kleinsmith, J., Taylor, B. K., Wilson, T. W., & Kurz, M. J. (2021). The somatosensory cortical activity in individuals with cerebral palsy displays an aberrant developmental trajectory. *The Journal of Physiology, 599*(4), 1281-1289.
- Trevarrow, M. P., Kurz, M. J., McDermott, T. J., Wiesman, A. I., Mills, M. S., Wang, Y.-P., Calhoun, V. D., Stephen, J. M., & Wilson, T. W. (2018). The developmental trajectory of sensorimotor cortical oscillations. *NeuroImage*.
- Tsao, H., Pannek, K., Boyd, R. N., & Rose, S. E. (2015). Changes in the integrity of thalamocortical connections are associated with sensorimotor deficits in children with congenital hemiplegia. *Brain Structure and Function, 220*(1), 307-318.
- Urigüen, J. A., & Garcia-Zapirain, B. (2015). EEG artifact removal—State-of-the-art and guidelines. *Journal of neural engineering, 12*(3), 031001.
- Van de Winckel, A., Klingels, K., Bruyninckx, F., Wenderoth, N., Peeters, R., Sunaert, S., Van Hecke, W., De Cock, P., Eyssen, M., De Weerd, W., & Feys, H. (2013). How does brain activation differ in children with unilateral cerebral palsy compared to typically developing children, during active and passive movements, and tactile stimulation? An

- fMRI study. *Research in Developmental Disabilities*, 34(1), 183-197.  
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.07.030>
- van der Velde, B., Haartsen, R., & Kemner, C. (2019). Test-retest reliability of EEG network characteristics in infants. *Brain and behavior*, 9(5), e01269.
- Van Diessen, E., Numan, T., Van Dellen, E., Van Der Kooi, A. W., Boersma, M., Hofman, D., Van Lutterveld, R., Van Dijk, B. W., Van Straaten, E. C. W., & Hillebrand, A. (2015). Opportunities and methodological challenges in EEG and MEG resting state functional brain network research. *Clinical Neurophysiology*, 126(8), 1468-1481.
- van Wijk, B., Beek, P. J., & Daffertshofer, A. (2012). Neural synchrony within the motor system : What have we learned so far? *Frontiers in human neuroscience*, 6, 252.
- Vigário, R., Sarela, J., Jousmiki, V., Hamalainen, M., & Oja, E. (2000). Independent component approach to the analysis of EEG and MEG recordings. *IEEE transactions on biomedical engineering*, 47(5), 589-593.
- Von Bernhardi, R., Eugénin, J., & Muller, K. J. (2017). *The Plastic Brain*. Springer.
- Weinstein, M., Green, D., Rudisch, J., Zielinski, I. M., Benthem-Muñiz, M., Jongsma, M. L. A., McClelland, V., Steenbergen, B., Shiran, S., Ben Bashat, D., & Barker, G. J. (2017). Understanding the relationship between brain and upper limb function in children with unilateral motor impairments : A multimodal approach. *European Journal of Paediatric Neurology*. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.09.012>
- Wens, V., Bourguignon, M., Goldman, S., Marty, B., De Beeck, M. O., Clumeck, C., Mary, A., Peigneux, P., Van Bogaert, P., & Brookes, M. J. (2014). Inter-and intra-subject variability of neuromagnetic resting state networks. *Brain topography*, 27(5), 620-634.
- Wilke, M., Staudt, M., Juenger, H., Grodd, W., Braun, C., & Krägeloh-Mann, I. (2009). Somatosensory system in two types of motor reorganization in congenital hemiparesis : Topography and function. *Human brain mapping*, 30(3), 776-788.

- Williams, P. T., Jiang, Y.-Q., & Martin, J. H. (2017). Motor system plasticity after unilateral injury in the developing brain. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *59*(12), 1224-1229.
- Wolpert, D. M., Diedrichsen, J., & Flanagan, J. R. (2011). Principles of sensorimotor learning. *Nature Reviews Neuroscience*, *12*(12), 739-751.
- Wu, J., Quinlan, E. B., Dodakian, L., McKenzie, A., Kathuria, N., Zhou, R. J., Augsburger, R., See, J., Le, V. H., & Srinivasan, R. (2015). Connectivity measures are robust biomarkers of cortical function and plasticity after stroke. *Brain*, *138*(8), 2359-2369.
- Wu, J., Srinivasan, R., Kaur, A., & Cramer, S. C. (2014). Resting-state cortical connectivity predicts motor skill acquisition. *Neuroimage*, *91*, 84-90.
- Yan, Y., Nunez, P. L., & Hart, R. T. (1991). Finite-element model of the human head : Scalp potentials due to dipole sources. *Medical and Biological Engineering and Computing*, *29*(5), 475-481.
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., Roffman, J. L., Smoller, J. W., Zöllei, L., Polimeni, J. R., Fischl, B., Liu, H., & Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125-1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Zewdie, E., Damji, O., Ciechanski, P., Seeger, T., & Kirton, A. (2017). Contralesional corticomotor neurophysiology in hemiparetic children with perinatal stroke : Developmental plasticity and clinical function. *Neurorehabilitation and neural repair*, *31*(3), 261-271.

## Publications et communications

---

**Publications acceptées dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture :**

Démas, J., Bourguignon, M., Périvier, M., De Tiège, X., Dinomais, M., & Van Bogaert, P. (2020). Mu rhythm: State of the art with special focus on cerebral palsy. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 63(5), 439-446.

**Communications orales dans des congrès internationaux :**

Démas, J., Bourguignon, M., De Tiège, X., Wens, V., Coquelet, N., Rovai, A., Bouvier, S., Bailly, R., Brochard, S., Dinomais, M., & Van Bogaert, P. Caractérisation de l'activité du cortex sensorimoteur par électroencéphalographie haute densité (EEG-hd) chez l'enfant de 1 à 4 ans avec paralysie cérébrale unilatérale spastique (PCU), paradigmes de passation et évaluation du traitement proprioceptif spino-cortical à l'aide de la cohérence cortico-cinématique (CKC). *36ème Congrès de la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation (SOFMER) 2021.*

**Publications en révision dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture**

:

Démas, J., Bourguignon, M., De Tiège, X., Wens, V., Coquelet, N., Rovai, A., Bouvier, S., Bailly, R., Brochard, S., Dinomais, M., & Van Bogaert, P. (2021). Assessing spino-cortical proprioceptive processing in childhood unilateral cerebral palsy with corticokinematic coherence. Manuscript currently under first review in *Neurophysiologie Clinique / Clinical Neurophysiology (NCCN)*.

**Publications acceptées dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture :**

Araneda, R., Sizonenko, S. V., Newman, C. J., Dinomais, M., Le Gal, G., Ebner-Karestinos, D., Paradis, J., Klöcker, A., Saussez, G., Démas, J., Bailly, R., Bouvier, S., Nowak, E., Guzzetta, A., Riquelme, I., Brochard, S. & Bleyenheuft, Y. (2020). Protocol of changes induced by early Hand-Arm Bimanual Intensive Therapy Including Lower Extremities (e-HABIT-ILE) in pre-school children with bilateral cerebral palsy: a multisite randomized controlled trial. *BMC neurology*, 20(1), 1-10.

Araneda, R., Sizonenko, S. V., Newman, C. J., Dinomais, M., Le Gal, G., Nowak, E., Guzzetta, A., Riquelme, I., Brochard, S. & Bleyenheuft, Y and Early HABIT-ILE group. Members of Early HABIT-ILE group: Ebner-Karestinos, D., Paradis, J., Klöcker, A., Saussez, G., Démas, J., Bailly, R., Bouvier, S. (2020). Functional, neuroplastic and biomechanical changes induced by early hand-arm bimanual intensive therapy including lower extremities (e-HABIT-ILE) in pre-school children with unilateral cerebral palsy: study protocol of a randomized control trial. *BMC neurology*, 20(1), 1-10.

**Publications en préparation dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture :**

Le Roux, M., Milon-Harnois, G., Delion, M., Labriffe, M., Démas, J., Merlet, I., Van Bogaert, P. (2021). Source localization of ictal epileptic activity based on high-density 256-channel EEG, a prospective study in children with lesional refractory epilepsy.



**Titre :** Caractérisation de l'activité du cortex sensorimoteur, par électroencéphalogramme haute densité (EEG-hd), chez le jeune enfant avec paralysie cérébrale et atteinte unilatérale spastique

**Mots clés :** paralysie cérébrale, électroencéphalographie haute densité, cohérence cortico-cinématique, rythme mu, plasticité cérébrale, réadaptation

**Résumé :** La paralysie cérébrale (PC) regroupe un ensemble de troubles sensorimoteurs et est la conséquence d'une lésion cérébrale précoce. La PC de forme unilatérale spastique (PCU) représente 30% des individus avec PC. L'étude des marqueurs de la neuroplasticité pourrait favoriser la validation de thérapies motrices précoces en précisant leurs effets. L'électroencéphalographie (EEG) est utilisée pour investiguer le système cérébral sensorimoteur mais il existe peu d'études chez l'enfant avec PCU, encore moins en EEG haute densité (EEG-hd) qui permet une meilleure résolution spatiale. De plus, ces études se limitent à caractériser les modulations du rythme mu. **L'objectif principal de cette thèse est donc de caractériser le fonctionnement du cortex sensorimoteur par EEG-hd chez le jeune enfant avec PCU en développant des paradigmes d'exploration du signal EEG** destinés à étudier trois types de signaux électrophysiologiques considérés comme potentiellement intéressants : la cohérence cortico-cinématique (CKC), le rythme mu, et la connectivité fonctionnelle de repos.

Dans un premier temps, une revue de la littérature a été effectuée à partir de 16 études observationnelles,

et a montré que chez les individus adolescents avec PCU, le rythme mu est retrouvé chez presque tous les participants mais présente des schémas de modulation atypiques.

Ensuite, la CKC a été analysée chez 12 enfants d'âge préscolaire avec PCU sur les hémisphères lésés et non lésés. Cette étude a montré que le traitement spino-cortical proprioceptif est altéré dans l'hémisphère lésé, particulièrement chez les enfants présentant des lésions cortico-sous-corticales.

Enfin, les résultats préliminaires de la réactivité du rythme mu obtenus chez 7 enfants avec PCU ont montré une désynchronisation qui était supérieure sur l'hémisphère non-lésé dans la plupart des cas, ainsi que la quasi-absence de resynchronisation post-mouvement.

En conclusion, le fonctionnement du cortex sensorimoteur peut être étudié précocement en EEG-hd chez l'enfant avec PCU. Des études complémentaires devront préciser la fiabilité test-retest de ces signaux chez cette population, ainsi que l'apport de l'étude de la connectivité fonctionnelle de repos.

**Title :** Characterization of the sensorimotor cortex activity, by high-density electroencephalography (hdEEG), in young children with unilateral cerebral palsy

**Keywords :** cerebral palsy, high-density electroencephalography, cortico-kinematic coherence, mu rhythm, neuroplasticity, rehabilitation

**Abstract :** Cerebral palsy (CP) describes a group of sensorimotor disorders and is the consequence of an early brain injury. Unilateral cerebral palsy (UCP) represents 30% of individuals with CP. The study of markers of neuroplasticity could help to validate early motor therapies by clarifying their effects. Electroencephalography (EEG) is used to investigate the sensorimotor brain system, but there are few studies in children with UCP, and even fewer using high-density EEG (hdEEG), which allows better spatial resolution. Moreover, they are studying only the modulations of the mu rhythm

**The main objective of this thesis is to characterize the sensorimotor cortex activity using hdEEG in young children with UCP by developing paradigms of EEG signal acquisition** designed to study three types of electrophysiological signals considered to be of potential interest: the cortico-kinematic coherence (CKC), the mu rhythm, and the resting state functional connectivity.

First, a literature review was performed based on

16 observational studies and showed that in adolescent individuals with UCP, the mu rhythm is found in almost all participants but presents atypical modulation patterns.

Next, CKC was analyzed in 12 preschool children with UCP in the lesioned and non-lesioned hemispheres. This study showed that spino-cortical proprioceptive processing is impaired in the lesioned hemisphere, particularly in children with cortico-subcortical lesions.

Finally, preliminary results of mu rhythm reactivity obtained in 7 children with PCU showed desynchronization that more marked in the non-lesioned hemisphere in most cases, and almost no post-movement resynchronization.

In conclusion, the sensorimotor cortex activity can be studied in infants and young children with UCP using hd-EEG. Further studies are needed to clarify the test-retest reliability of these signals in this population, as well as the contribution of the study of resting-state functional connectivity.