



**HAL**  
open science

# Réorganisation des aires motrices après un infarctus cérébral : méta-analyse des études de neuro-imagerie fonctionnelle

Isabelle Favre

► **To cite this version:**

Isabelle Favre. Réorganisation des aires motrices après un infarctus cérébral : méta-analyse des études de neuro-imagerie fonctionnelle. Human health and pathology. 2012. dumas-00758341

**HAL Id: dumas-00758341**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00758341v1>**

Submitted on 28 Nov 2012

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : [thesebum@ujf-grenoble.fr](mailto:thesebum@ujf-grenoble.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2012

N°

**Réorganisation des aires motrices après un infarctus  
cérébral: Meta-analyse  
des études de neuro-imagerie fonctionnelle**

THESE  
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE  
DIPLOME D'ETAT

Isabelle FAVRE

Née le 6 juin 1983 à Chambéry

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Le 8 octobre 2012

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur M HOMMEL

Membres

M. le Professeur A KRAINIK

M. le Professeur T MOULIN

Mme le Docteur A JAILLARD, Directrice de thèse

M. le Docteur O DETANTE

**Professeur des Universités - Praticien Hospitalier  
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
ALBALADEJO	Pierre	Anesthésiologie-réanimation
ARVIEUX-BARTHELEMY	Catherine	Chirurgie générale
BACONNIER	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BAGUET	Jean-Philippe	Cardiologie
BALOSSO	Jacques	Radiothérapie
BARRET	Luc	Médecine légale et droit de la santé
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
BEANI	Jean-Claude	Dermato-vénéréologie
BENHAMOU	Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
BERGER	François	Biologie cellulaire
BLIN	Dominique	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BOLLA	Michel	Cancérologie; radiothérapie
BONAZ	Bruno	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
BOSSON	Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BOUGEROL	Thierry	Psychiatrie d'adultes
BRAMBILLA	Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie
BRICAULT	Ivan	Radiologie et imagerie médicale
BRICHON	Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
BRIX	Muriel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CAHN	Jean-Yves	Hématologie
CARPENTIER	Françoise	Thérapeutique; médecine d'urgence
CARPENTIER	Patrick	Chirurgie vasculaire; médecine vasculaire
CESBRON	Jean-Yves	Immunologie
CHABARDES	Stephan	Neurochirurgie
CHABRE	Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
CHAFFANJON	Philippe	Anatomie
CHAVANON	Olivier	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
CHIQUET	Christophe	Ophtalmologie
CHIROSEL	Jean-Paul	Anatomie
CINQUIN	Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COHEN	Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
COUTURIER	Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
CRACOWSKI	Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale; pharmacologie clinique

DE GAUDEMARIS	Régis	Médecine et santé au travail
DEBILLON	Thierry	Pédiatrie
DEMATTEIS	Maurice	Addictologie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESCOTES	Jean-Luc	Urologie
ESTEVE	François	Biophysique et médecine nucléaire
FAGRET	Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
FAUCHERON	Jean-Luc	Chirurgie générale
FERRETTI	Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie
FONTAINE	Eric	Nutrition
FRANCOIS	Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GARBAN	Frédéric	Hématologie; transfusion
GAUDIN	Philippe	Rhumatologie
GAVAZZI	Gaetan	Gériatrie et biologie du vieillissement
GAY	Emmanuel	Neurochirurgie
GRIFFET	Jacques	Chirurgie infantile
HALIMI	Serge	Nutrition
HOMMEL	Marc	Neurologie
JOUK	Pierre-Simon	Génétique
JUVIN	Robert	Rhumatologie
KAHANE	Philippe	Physiologie
KRACK	Paul	Neurologie
KRAINIK	Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
LANTUEJOUL	Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
LEBAS	Jean-François	Biophysique et médecine nucléaire
LEBEAU	Jacques	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECCIA	Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
LEROUX	Dominique	Génétique
LEROY	Vincent	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie
LETOUBLON	Christian	Chirurgie générale
LEVY	Patrick	Physiologie
LUNARDI	Joël	Biochimie et biologie moléculaire
MACHECOURT	Jacques	Cardiologie
MAGNE	Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MAITRE	Anne	Médecine et santé au travail
MAURIN	Max	Bactériologie-virologie
MERLOZ	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique

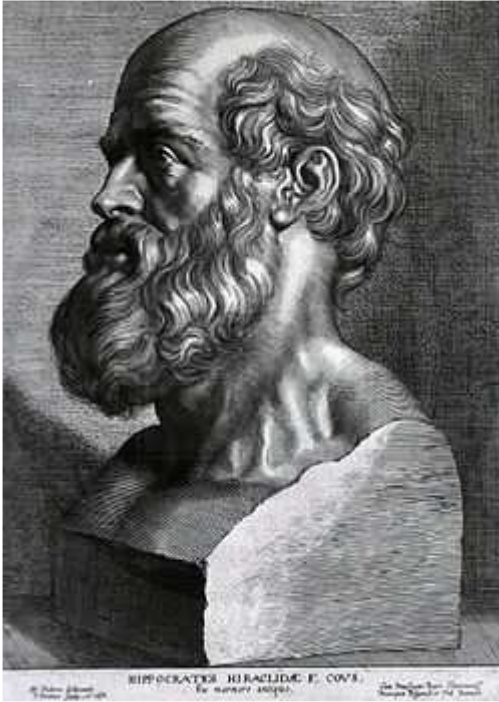
MORAND	Patrice	Bactériologie-virologie
MORO-SIBILOT	Denis	Pneumologie
MOUSSEAU	Mireille	Cancérologie
MOUTET	François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique; brûlogie
PALOMBI	Olivier	Anatomie
PASSAGIA	Jean-Guy	Anatomie
PAYEN DE LA GARANDERIE	Jean-François	Anesthésiologie-réanimation
PELLOUX	Hervé	Parasitologie et mycologie
PEPIN	Jean-Louis	Physiologie
PERENNOU	Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PERNOD	Gilles	Médecine vasculaire
PIOLAT	Christian	Chirurgie infantile
PISON	Christophe	Pneumologie
PLANTAZ	Dominique	Pédiatrie
POLACK	Benoît	Hématologie
PONS	Jean-Claude	Gynécologie-obstétrique
RAMBEAUD	Jean-Jacques	Urologie
REYT	Emile	Oto-rhino-laryngologie
RIGHINI	Christian	Oto-rhino-laryngologie
ROMANET	Jean-Paul	Ophtalmologie
SARAGAGLIA	Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SCHMERBER	Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
SELE	Bernard	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SERGENT	Fabrice	Gynécologie-obstétrique
SESSA	Carmine	Chirurgie vasculaire
STAHL	Jean-Paul	Maladies infectueuses; maladies tropicales
STANKE	Françoise	Pharmacologie fondamentale
TIMSIT	Jean-François	Réanimation
TONETTI	Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TOUSSAINT	Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
VANZETTO	Gérald	Cardiologie
VUILLEZ	Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
WEIL	Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
ZAOUI	Philippe	Néphrologie
ZARSKI	Jean-Pierre	Gastroentérologie; hépatologie; addictologie

**Maître de Conférence des Universités - Praticien Hospitalier  
2011-2012**

Nom	Prénom	Intitulé de la discipline universitaire
BONNETERRE	Vincent	Médecine et santé au travail
BOTTARI	Serge	Biologie cellulaire
BOUTONNAT	Jean	Cytologie et histologie
BRENIER-PINCHART	Marie-Pierre	Parasitologie et mycologie
BRIOT	Raphaël	Thérapeutique; médecine d'urgence
CALLANAN-WILSON	Mary	Hématologie; transfusion
CROIZE	Jacques	Bactériologie-virologie
DERANSART	Colin	Physiologie
DETANTE	Olivier	Neurologie
DUMESTRE-PERARD	Chantal	Immunologie
EYSSERIC	Hélène	Médecine légale et droit de la santé
FAURE	Julien	Biochimie et biologie moléculaire
GILLOIS	Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
GRAND	Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
HENNEBICQ	Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
HOFFMANN	Pascale	Gynécologie-obstétrique
LABARERE	José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
LAPORTE	François	Biochimie et biologie moléculaire
LARDY	Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
LARRAT	Sylvie	Bactériologie-virologie
LAUNOIS-ROLLINAT	Sandrine	Physiologie
MALLARET	Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MAUBON	Danièle	Parasitologie et mycologie
MC LEER (FLORIN)	Anne	Cytologie et histologie
MOREAU-GAUDRY	Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MOUCHET	Patrick	Physiologie

PACLET	Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PASQUIER	Dominique	Anatomie et cytologie pathologiques
PAYSANT	François	Médecine légale et droit de la santé
PELLETIER	Laurent	Biologie cellulaire
RAY	Pierre	Génétique
RIALLE	Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SATRE	Véronique	Génétique
STASIA	Marie-Josée	Biochimie et biologie moléculaire
TAMISIER	Renaud	Physiologie





## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciplines et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

<b>I.</b>	<b>PREAMBULE.....</b>	<b>4</b>
<b>1.</b>	<b>Récupération fonctionnelle motrice après un accident vasculaire cérébral.....</b>	<b>5</b>
1.1.	Contexte clinique.....	5
1.2.	Plasticité cérébrale : substrat de la récupération fonctionnelle après l'AVC.....	6
1.2.1.	Théories de la récupération fonctionnelle post-AVC.....	6
1.2.2.	Plasticité cérébrale : apport des études expérimentales.....	8
<b>2.</b>	<b>Anatomie structurale et fonctionnelle du système moteur : support de la plasticité neuronale.....</b>	<b>10</b>
2.1.	Cortex moteur primaire, aire 4 de Brodmann, M1.....	11
2.2.	Aires motrices dites secondaires.....	12
2.2.1.	Aire motrice supplémentaire.....	12
2.2.3.	Cortex moteur cingulaire.....	14
2.2.4.	Cortex prémoteur latéral.....	14
<b>3.</b>	<b>Plasticité corticale après une ischémie cérébrale chez l'homme : apport de l'imagerie fonctionnelle, controverses et enjeux.....</b>	<b>16</b>
3.1.	IRM fonctionnelle.....	17
3.2.	Etat des lieux des connaissances : controverses et enjeux.....	18
3.3.	Principes de réalisation d'une méta-analyse à partir d'imagerie cérébrale fonctionnelle.....	21
<b>II.</b>	<b>ARTICLE : ALE Meta analysis of motor task related activation in functional brain imaging after acute and chronic stroke.....</b>	<b>24</b>
<b>1.</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>25</b>
<b>2.</b>	<b>Methods.....</b>	<b>29</b>
2.1.	Study selection.....	29
2.2.	ALE meta-analysis.....	33
2.3.	Statistical analysis.....	36

<b>3.</b>	<b>Results.....</b>	<b>37</b>
3.1.	Patient characteristics.....	37
3.2.	Time-related evolution at the level of the motor network in stroke patients and healthy controls.....	38
3.3.	Task-related activation.....	43
3.4.	Shifts in S1M1 and SMA activation over time.....	44
3.5.	Functional relevance of those plastic changes over time.....	45
<b>4.</b>	<b>Discussion.....</b>	<b>48</b>
4.1.	Evolution over time of central motor network after stroke.....	48
4.1.1.	Contralesional motor cortex and interhemispheric balance.....	48
4.1.2.	Evolution of cerebellum activation over time.....	49
4.1.3.	Implication of somato-sensory areas.....	50
4.2.	Shifts in activation within ipsilesional motor cortex and supplementary motor area	51
4.3.	Functional relevance of motor reorganization.....	52
4.3.1.	Ipsilesional S1M1 cortex.....	52
4.3.2.	Contralesional motor area.....	54
4.3.3.	Medial wall motor areas: SMA and cingulate motor area.....	56
4.3.4.	Cerebellum.....	56
4.4.	Secondary findings.....	58
4.4.1.	Effect of task on motor activation.....	58
4.4.2.	Effect of stroke localization.....	58
4.5.	Limitations.....	58
<b>5.</b>	<b>Conclusion.....</b>	<b>59</b>
<b>6.</b>	<b>Supplemental data.....</b>	<b>60</b>
6.1.	Scales used to determine stroke recovery.....	60
6.2.	Classification of recovery.....	62
6.3.	IRM/PET motor paradigm.....	64
6.4.	Classification of stroke stage.....	64

6.5.	MNI coordinates of ALE maxima.....	64
<b>III.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>74</b>
<b>IV.</b>	<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>77</b>

# I. PREAMBULE

## **1. Récupération fonctionnelle motrice après un accident vasculaire cérébral**

### **1.1. Contexte clinique**

Selon l'OMS, 795 000 personnes sont victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) aux USA chaque année, 150 000 en France. La prévalence de l'AVC est estimée à 15 millions. Parmi ces patients, 5 millions décèdent et 5 autres gardent des séquelles non négligeables, ce qui place l'AVC au premier rang des causes de handicap acquis de l'adulte (Roger *et al.*, 2012). La séquelle la plus fréquente est sans aucun doute le déficit moteur qui atteint 50% des patients victimes d'un AVC. Le déficit moteur du membre supérieur s'avère souvent le plus long à récupérer. Pourvoyeuses d'incapacités, les séquelles motrices de l'AVC limitent inévitablement la participation aux activités de la vie quotidienne (handicap) et affectent la qualité de vie des patients (Morris *et al.*, 2012).

La récupération fonctionnelle spontanée après un AVC est un phénomène caractérisé par une cinétique biphasique. Une première phase de récupération s'étendant sur les 2 à 3 premiers mois, succédée par une seconde phase plus lente s'étalant du 3 au 18<sup>ème</sup> mois environ, laissant supposer deux types de mécanismes différents de récupération : certains rapides, mis en route dès la constitution de la lésion, d'autres plus lents, responsables de réorganisation plus structurelle et durable. Les facteurs prédictifs de récupération spontanée demeurent peu documentés, une méta-analyse récente a identifié la sévérité du déficit et l'atteinte initiale de la fonction comme le principal déterminant de la récupération (Coupar *et al.*, 2012).

A distance de la phase aigue, la prise en charge de ces patients repose sur les techniques de rééducation dont le nombre ne cesse d'augmenter (Liepert, 2010). Citons la thérapie par contrainte induite, la rééducation proprioceptive, la rétroaction visuelle modifiée, le biofeedback EMG... Malgré cette richesse apparente, l'efficacité de ces techniques reste mitigée. Une méta-analyse conduite il y a 3 ans (Longhorne *et al.*, 2009) a conclu à l'absence de preuve suffisante pour favoriser l'une ou l'autre méthode de rééducation de la main. Concernant les segments plus proximaux du membre supérieur, la thérapie par contrainte induite apporte le plus grand niveau de preuve. Si l'emploi de techniques rééducatives constitue une évidence, il n'existe aucune recommandation à ce jour concernant la sélection des méthodes à appliquer à un patient donné et selon quelle séquence temporelle. Ainsi Dromerick *et al.* (2009), ont mis en évidence qu'un traitement trop intensif de contrainte

induite à la phase aigue pouvait être délétère sur la récupération. Ces données soulignent le fait que la plupart des techniques de rééducation utilisent encore à ce jour une approche pragmatique du déficit sans cibler un mécanisme physiopathologique de récupération en particulier. Afin de s'avérer plus efficaces, ces stratégies nécessiteraient une plus grande connaissance des phénomènes sous-tendant la récupération motrice après l'AVC.

Il faut également mentionner l'approche pharmacologique de la récupération motrice. Depuis les vingt dernières années, plusieurs médicaments mono-aminergiques ont fait l'objet d'essais cliniques de taille limitée. Les amphétamines ont été les plus étudiées mais seules les deux premières études se sont avérées positives. Cette démarche a été plus récemment remise en avant suite à l'essai thérapeutique multicentrique positif FLAME (Chollet *et al.*, 2011). Le mécanisme d'action de la fluoxétine n'apparaît pas univoque. Ces patients n'étant pas déprimés, même si un effet sur l'attention et la motivation est à prendre en compte, une modulation des phénomènes de plasticité cérébrale pourraient être à l'origine, du moins en partie, de l'efficacité de la molécule. En effet, il a été montré qu'une monodose de fluoxétine pouvait entraîner une amélioration de la motricité à travers une hyperexcitabilité corticale secondaire au médicament ce qui n'a rien de commun avec un effet antidépresseur (Pariente *et al.*, 2001). Là encore, l'approche pharmacologique requiert une meilleure connaissance des phénomènes de réorganisation fonctionnelle au sein du cerveau lésé.

## *1.2. Plasticité cérébrale : substrat de la récupération fonctionnelle après l'AVC*

### *1.2.1. Théories de la récupération fonctionnelle post-AVC*

La récupération fonctionnelle après l'AVC a fait l'objet de plusieurs grandes théories. On doit distinguer parmi elles les stratégies de compensation de la récupération à proprement parler. L'adoption de stratégies de compensations comportementales motrices a été bien documentée chez l'animal (Nudo *et al.*, 1998 ; pour revue Nudo *et al.*, 2001) avec l'utilisation préférentielle du membre sain, chez l'homme également où l'utilisation du tronc a pu être mise en évidence dans une tâche de pointage de cible par exemple (Cristea *et al.*, 2000). Il ne s'agit pas alors de « restituer » des connexions neuronales lésées mais bien d'adopter des stratégies comportementales afin de contourner le déficit, permettant une adaptation fonctionnelle.

Historiquement, trois théories ont abordé le phénomène de récupération spontanée après l'AVC.

Au 18<sup>ème</sup> siècle, F.J. Gall développa la phrénologie qui consiste à attribuer à chaque zone du cortex une fonction bien particulière. L'héritage de cette théorie est considérable dans le domaine de la neurologie clinique et des neurosciences puisque c'est sur cette organisation en aires corticales fonctionnelles que reposent aujourd'hui les travaux d'IRM fonctionnelle.

Néanmoins, un siècle plus tard les expériences de résection corticale d'Otto Soltman conduites chez le chiot en 1876 (Finger *et al.*, 2000) venaient s'opposer à ce dogme mettant en évidence l'absence de déficit moteur après l'ablation du cortex moteur, suggérant la reprise en charge de la fonction motrice par des aires corticales non physiologiquement impliquées. C'est la théorie de la « vicariance » que l'on peut rapprocher également de celle de la « redondance » faisant l'hypothèse de l'existence d'une distribution physiologique de la fonction au sein du cerveau basée sur une organisation redondante des projections corticales. Ainsi la récupération fonctionnelle pourrait être liée au démasquage de connexions neuronales préexistantes inactives à l'état physiologique ou à la mise en jeu des schémas moteurs fonctionnellement analogues mais anatomiquement distincts. Alors que ces travaux sont peu à peu effacés par ceux de Broca reprenant à son compte la théorie « localisationniste » dans ses études sur l'aphasie, les expériences de Glee and Coles (1950) suggèrent alors non seulement l'existence de phénomènes de plasticité cérébrale mais aussi leur persistance à l'âge adulte. Avec des techniques de stimulation corticale de surface, les chercheurs mettent alors en évidence le déplacement de la représentation corticale du pouce au sein du cortex moteur primaire après ablation de la région corticale originalement impliquée dans cette fonction. Quelques décennies plus tard, les expériences fondatrices de Nudo *et al.* (1996) détaillées ci-après et la découverte des phénomènes de plasticité cérébrale au niveau cellulaire et moléculaire viendront conforter la place de ces théories dans la récupération fonctionnelle post-lésionnelle.

De manière opposée à ces conceptions, au début du XX<sup>ème</sup> siècle von Monakow développa la théorie du diaschisis selon laquelle la récupération fonctionnelle traduirait la restitution des connexions neuronales après la résolution du « choc » métabolique induit par la lésion. Ce « choc métabolique » induisant la désafférentation à distance de régions non concernées par l'ischémie mais anatomiquement connectées. Contrairement aux théories précédemment exposées, la récupération fonctionnelle est ici d'avantage considérée comme



un phénomène passif, par le biais de la restitution des connexions neuronales initialement désactivées par le « choc métabolique ».

Cette théorie fut documentée par Baron *et al.* (1986) avec l'avènement des techniques d'imagerie fonctionnelle (PET scan) et la mise en évidence du diaschisis cérébelleux croisé. Néanmoins, si ce diaschisis cérébelleux est classiquement observé dès la phase aiguë de l'AVC, plusieurs études ont aujourd'hui montré sa persistance au stade chronique sans corrélation fonctionnelle évidente (Serrati *et al.*, 1994 ; Pantano *et al.*, 1986; Baron *et al.*, 2005) et la théorie du diashisis ne semble plus à l'heure actuelle pouvoir être considérée comme l'unique substrat de la récupération fonctionnelle. Néanmoins, elle met en exergue l'importance du réseau neuronal impliquant la connexion des différentes aires cérébrales entre elles et souligne la mise en défaut de ce réseau par la lésion cérébrale ischémique. La compréhension de ce réseau neuronal peut aujourd'hui être approchée grâce aux techniques de connectivité anatomique et fonctionnelle en IRM fonctionnelle.

### *1.2.2. Plasticité cérébrale : apport des études expérimentales*

La plasticité cérébrale peut se définir comme la capacité du cerveau de modifier à la fois sa structure (connexions neuronales et réseaux neuronaux à plus grande échelle) et/ ou sa fonction en réponse à des contraintes et des buts (Hosp and Luft, 2012). Physiologiquement, ces mécanismes sont aujourd'hui bien documentés comme sous-tendant le phénomène d'apprentissage.

Concernant l'apprentissage moteur, la modification des cartes fonctionnelles impliquées dans la réalisation d'une tâche motrice au sein du cortex moteur primaire a été démontrée chez l'animal. Ainsi la réorganisation de l'aire motrice primaire chez le singe entraîné à effectuer une tâche motrice de préhension a été caractérisée par l'accroissement des représentations corticales dédiées aux mouvements des doigts au détriment des représentations de la musculature proximale (pour revue, Nudo *et al.*, 2001). Une réorganisation similaire a pu être documentée chez l'homme avec l'accroissement des représentations corticales des doigts après l'apprentissage d'une séquence de piano (Pascual-Leone, 1995). Les mécanismes sous-tendant ces modifications fonctionnelles sont connus sous le nom de potentialisation à long terme impliquant des changements structuraux à plusieurs niveaux :

- Au niveau moléculaire, augmentation de l'efficacité synaptique impliquant la régulation de facteurs de transcription, la modulation de l'expression et de l'affinité des récepteurs synaptiques, la sécrétion de facteurs de croissance (BDNF...)

- Au niveau cellulaire, sous l'impulsion des facteurs de croissance sécrétés : on observe une synaptogénèse (augmentation du nombre d'épines dendritiques, augmentation du nombre de synapses par neurones et du nombre de boutons synaptiques par synapse) dans un premier temps suivi d'une seconde phase d'élimination des épines surnuméraires.

- Au niveau du réseau neuronal impliqué, ces modifications entraînent un démasquage de connexions latentes et inactives et un renforcement fonctionnel par augmentation de l'efficacité synaptique. Ces connexions sont durablement établies malgré une seconde phase d'élagage des épines surnuméraires, des épines de morphologie différente restant détectables à long terme permettant un stockage de la mémoire motrice sous la forme d'une connectivité renforcée au sein du cortex moteur primaire (pour revue, Hosp and Luft, 2012).

Ces mécanismes physiologiques de plasticité corticale peuvent-ils également s'appliquer en condition pathologique et contribuer à la restauration de la fonction déficitaire après une ischémie cérébrale ?

Les travaux de Nudo *et al.* (1996) chez le singe ont non seulement montré l'existence d'une réorganisation fonctionnelle précoce au sein du cortex moteur mais également cherché à distinguer une plasticité adaptative ou utile d'une plasticité maladaptative délétère pour la récupération, mettant en valeur l'importance de du travail de rééducation. En utilisant la technique de microstimulation intra-corticale afin de localiser les représentations corticales des divers segments du membre supérieur de l'animal au sein du cortex moteur primaire les auteurs ont démontré qu'un mois après une lésion de 30% du cortex moteur primaire au sein de la représentation corticale de la main, celle-ci s'avérait réduite de moitié, remplacée par les représentations motrices de la musculature proximale du membre supérieur. De manière tout à fait intéressante, chez les animaux soumis à un programme de rééducation associant contrainte du membre supérieur sain et entraînement intensif du membre supérieur déficitaire, les représentations corticales de la main étaient

non seulement conservées mais accrues de 10% aux dépens des représentations du membre supérieur proximal prouvant l'existence d'une réorganisation fonctionnelle au sein des aires corticales lésées suggérée par les théories de vicariance et de redondance. L'organisation complexe et redondante du système moteur pourrait ainsi s'avérer être l'un des supports essentiel de la récupération, modulée par les techniques de rééducation employées. La récupération fonctionnelle pourrait être liée au démasquage de connexions neuronales préexistantes inactives à l'état physiologique et probablement activées de manière précoce et durable selon des mécanismes identiques à ceux impliqués dans le phénomène d'apprentissage moteur après la lésion. Ces phénomènes de remodelage dendritique ne sauraient soutenir à eux seuls la plasticité neuronale post-lésionnelle, il a été en effet montré que des phénomènes de neurogenèse (Jin *et al.*, 2006) interviennent en dehors de l'hippocampe et du bulbe olfactif en conditions pathologiques et la migration de progéniteurs neuronaux en périphérie de la zone lésée après une ischémie cérébrale a pu ainsi être mise en évidence chez l'homme.

## ***2. Anatomie structurale et fonctionnelle du système moteur : support de la plasticité neuronale***

Plusieurs aires corticales sont impliquées dans la production des mouvements. Ces aires résident dans les portions postero-médiane et latérales du lobe frontal et impliquent également le lobe pariétal. Le cortex moteur peut ainsi être divisé en plusieurs aires fonctionnelles et cyto-architectoniques.

- Le cortex moteur primaire, aire 4 de Brodmann, localisé au niveau du gyrus précentral
- Des aires dites motrices secondaires :
  - cortex prémoteur médian ou aire motrice supplémentaire, localisée au niveau du gyrus frontal supérieur
  - cortex prémoteur latéral (ventral et dorsal), en position rostrale par rapport au cortex moteur primaire
  - cortex cingulaire moteur (gyrus cingulaire)

### 2.1. Cortex moteur primaire, aire 4 de Brodmann, M1

Au niveau cytoarchitectonique, l'aire 4 est l'aire motrice la plus facilement identifiable, caractérisée par la présence de nombreuses cellules pyramidales géantes occupant la couche V du cortex (cellules de Betz) et l'absence de couche IV granulaire. Cette aire se situe au sein du sillon central et s'étend variablement au niveau du gyrus précentral.

Au niveau fonctionnel, il existe chez l'homme une somatotopie bien connue depuis les travaux de Penfield sur la base des enregistrements corticaux de surface. Cette organisation attribue ainsi à chaque partie du corps une seule représentation corticale motrice avec une progression medio latérale et ventro-dorsale au sein l'aire 4, du membre inférieur à la sphère buccopharyngée. Depuis, plusieurs études employant des techniques de microstimulations intra-corticales réalisées chez le primate ont reproduit cette organisation fonctionnelle, également identifiée chez l'homme grâce aux travaux réalisés en imagerie fonctionnelle. Néanmoins, cette organisation somatotopique s'est avérée prise à défaut au niveau de chaque sous unité fonctionnelle. Ainsi, au niveau de la représentation corticale motrice du membre supérieur, les cartographies fonctionnelles obtenues au moyen de ces techniques ne mettent pas en évidence une population neuronale dévolue aux mouvements des doigts, une à ceux du poignet, une autre à ceux de la musculature proximale mais en réalité des représentations corticales motrices distribuées de manière variable et redondantes les unes avec les autres. (pour revue, Sanes and Donoghue, 2000).

Chez l'homme, les travaux de Geyer *et al.* (1996) ont ainsi démontré l'existence de deux aires fonctionnelles au sein de l'aire 4 de Brodmann, chacune comportant une représentation du pouce, de l'index et du majeur. La première (BA4p) localisée en position ventro caudale sur la berge antérieure du sillon central en continuité avec l'aire pariétale BA3a, l'autre sous-unité se situant en position rostro-dorsale occupant la partie supérieure de la berge antérieure du sillon central étendue au gyrus précentral en continuité avec la région prémotrice adjacente (BA6). Cette subdivision fonctionnelle est associée à des caractéristiques anatomiques et cytoarchitectoniques différentes, la couche III de l'aire BA4a contenant des cellules pyramidales plus larges et plus densément organisées qu'au sein de l'aire BA4p. Ces limites avec l'aire prémotrice rostralement et l'aire BA3a située en arrière sont floues et probablement variables d'un individu à l'autre. Ainsi, BA4p s'étend de manière

variable au fond du gyrus post central, soulignant les connections étroites entre l'aire 4 et l'aire 3a mises en évidence dans les études anatomiques réalisées chez le chat à l'aide de traceurs radioactifs rétrogrades (Anasuma *et al.*, 1979). L'impact fonctionnel de ces projections horizontales denses et bidirectionnelles entre les deux aires est illustré par le travail de Binkofski *et al.* (2002) réalisé en IRMf chez le sujet sain, qui met en évidence une modulation attentionnelle plus importante de l'activité neurale au sein de l'aire 4p lors de l'exécution d'une tâche motrice simple. Les travaux de Jaillard *et al.* (2005) ont également montré l'existence de représentations fonctionnelles différentes au sein de ces aires lors de l'exécution d'une tâche de finger tapping ou d'une tâche de flexion-extension des doigts.

L'ensemble de ces données confirme l'existence chez l'homme au sein du cortex moteur primaire de représentations corticales intriquées les unes aux autres, redondantes, s'associant en unités fonctionnelles au sein des aires S1, M1 et pré motrice. Cet agencement redondant des représentations motrices au sein du cortex primaire constituant le substrat anatomique de la plasticité fonctionnelle au sein du cortex moteur.

## *2.2. Aires motrices dites secondaires*

### *2.2.1. Aire motrice supplémentaire*

L'aire motrice supplémentaire (AMS) occupe la partie la plus médiale de l'aire 6 au sein des gyri frontaux supérieurs. De la même manière qu'au sein du cortex moteur primaire, 2 sous unités anatomiques et fonctionnelles distinctes ont été décrites : l'AMS dont le rôle fonctionnel peut être rapproché de celui du cortex moteur primaire et la pré-AMS semblant d'avantage impliquée dans la préparation et la planification du mouvement (Tanji *et al.*, 1996).

Au niveau cyto-architectonique, l'AMS est caractérisée par une couche IV et une couche V contenant des cellules pyramidales, de taille inférieure aux cellules pyramidales de M1 mais plus densément organisées qu'au sein du cortex prémoteur. La pré-AMS se différencie par la présence de cellules pyramidales de plus petite taille et une couche IV de cellules granulaires plus dense (Wu *et al.*, 2000).

L'AMS est située caudalement par rapport à la commissure antérieure (CA) et distribue ses efferences au cortex moteur primaire de manière bilatérale, aux putamens. Ses projections contribuent également à la constitution du tractus cortico-spinal après avoir traversé le bras antérieur de la capsule interne (Galea and Darian-Smith, 1994) avec des projections bilatérales, les 2 AMS étant solidement connectées entre elles par les fibres transverses au sein du corps calleux. Ses afférences proviennent essentiellement du cortex pariétal postérieur et du noyau ventro-latéral oral (VLo) thalamique. Au niveau fonctionnel, une organisation somatotopique rostro-caudale du membre supérieur au membre inférieur a été mise en évidence chez l'animal (Picard et Strick., 1996) ainsi que chez l'homme en IRM fonctionnelle (Chainay et al., 2004) avec une représentation motrice de la région péri-orale et de la main en situation rostrale par rapport à la représentation corticale du membre inférieur. Plusieurs travaux ont mis en évidence l'implication de l'AMS dans l'exécution de mouvements volontaires, elle interviendrait surtout dans la production de mouvements complexes ou faisant intervenir la coordination bimanuelle (Tanji et al., 1996).

La pré-AMS, située rostralement par rapport à la CA projette essentiellement sur le cortex préfrontal. Ses afférences proviennent du noyau ventral antérieur du thalamus. Les stimulations corticales au niveau de la pré-AMS échouent le plus souvent à produire des mouvements ou provoquent des réponses motrices lentes, toniques, sans organisation somatotopique survenant avec une latence prolongée chez le primate. L'activité neuronale au sein de la pré-AMS a été enregistrée plus en amont de la réalisation du mouvement volontaire et serait impliquée dans l'adaptation et la flexibilité motrice, permettant de modifier un schéma moteur lorsqu'un changement environnemental l'exige. De la même manière, l'activation au sein de la pré-AMS est également beaucoup plus intense qu'au sein de l'AMS lors de la réalisation de mouvements volontaires auto-initiés (Tanji et al., 1996).

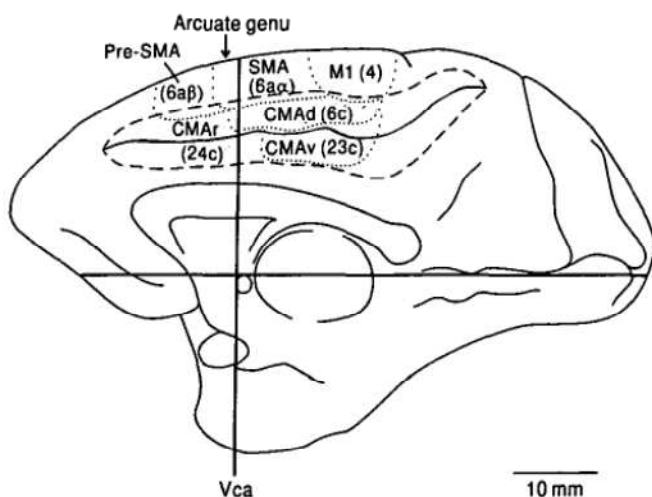
L'AMS et la pré-AMS joueraient un rôle clé dans l'apprentissage moteur (Doyon et al., 2002 ; 2005) avec une activation prédominante de l'AMS au début de l'apprentissage. Un shift postérieur de l'activité enregistrée de la pré-AMS vers l'AMS a été observé une fois l'apprentissage moteur consolidé et la tâche automatisée (Kakatenaka et al., 2007).

### 2.2.3. Cortex moteur cingulaire

Les aires motrices cingulaires se situent immédiatement ventralement par rapport à l'AMS, au fond du sillon cingulaire. L'aire motrice principale correspond à l'aire 24c de Brodmann, en avant de la commissure antérieure, située ventralement par rapport à la pré-AMS (CCMr). Deux autres aires sont individualisées par leurs caractéristiques cyto-architectoniques. Le cortex cingulaire moteur dorsal (CCMd) (6c) sur la berge dorsale du sillon cingulaire et le cortex cingulaire moteur ventral (CCMv) (23c) sur la berge ventrale (Picard et Strick., 1996). Les cellules pyramidales de la couche V sont de grande taille et abondantes au sein du CCM caudal ventral et dorsal alors qu'elles sont plus éparées et de plus petite taille au sein du CCMr (Picard et Strick, 1996).

Le CCMd reçoit des afférences en provenance du VLo du thalamus alors que le CCMv reçoit essentiellement des projections du VLc. Les 2 régions reçoivent également des projections de M1 et du lobe pariétal. CCMr et CCMv sont connectés au cortex préfrontal également.

Comme au sein de l'AMS, la stimulation des CCM v et CCMd provoque des mouvements somatotopiquement organisés alors que la stimulation de l'aire rostrale n'induit que rarement des mouvements, sans organisation identifiable.



**Figure 1.** Organisation schématique de l'aire motrice supplémentaire et du girus cingulaire moteur d'après picard et Strick (1996). La pré-AMS et le cortex cingulaire moteur rostral sont situés en avant de la commissure antérieure. L'AMS et le cortex cingulaire moteur ventral et dorsal sont situés en arrière de la commissure antérieure dans le plan CACP.

### 2.2.4. Cortex prémoteur latéral

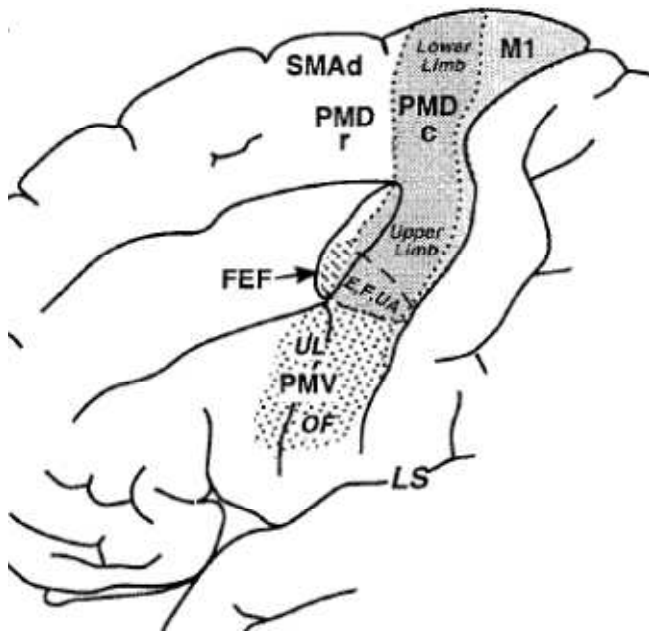
Le cortex prémoteur dorsal (PMD) est situé immédiatement rostralement par rapport à M1 (Aire 4a selon Geyer *et al.*, 1996) et se distingue de M1 par l'absence de cellules pyramidales géantes au sein de la couche V mais par la présence de petites cellules pyramidales dispersées. La couche granulaire est également absente (Preuss *et al.*, 1996).

Le cortex prémoteur ventral (PMV) est situé en avant des représentations oro-faciales au sein de M1. Contrairement à M1 et au cortex prémoteur dorsal, une fine couche granulaire peut être identifiée. La couche V est le siège de cellules pyramidales de taille moyenne.

Impliqué dans la sélection des programmes moteurs et la préparation motrice sous la dépendance d'indices sensoriels, le PMV est connecté avec l'aire 4 ipsilatérale et possède également de très nombreuses projections spinales bilatérales (Wu *et al.*, 2000). Ses afférences proviennent essentiellement du cortex pariétal, le réseau PMV – lobule pariétal inférieur jouant un rôle – clé dans l'intégration sensori-motrice et notamment dans le mouvement de préhension (Sakata, 2003).

Chez le singe, les mouvements provoqués par la stimulation électrique du cortex prémoteur sont tout à fait similaires à ceux générés par la stimulation du cortex primaire et diffèrent uniquement par l'intensité nécessaire de la stimulation pour les induire. Il existe une organisation somatotopique au sein du PMD avec une organisation médio-latérale similaire à celle de M1 aux différences près qu'il ne semble exister ni représentation du tronc, ni représentation de la musculature oro-faciale. Le PMV est caractérisé par une quasi exclusivité des représentations de la face et du membre supérieur. Alors que la stimulation du PMD provoque essentiellement des mouvements impliquant la musculature proximale du membre supérieur, la stimulation de PMV conduit au contraire à des mouvements fins et distaux (doigts, poignet) (Preuss *et al.*, 1996).





**Figure 2.** Représentation schématique de la somatotopie au sein du cortex prémoteur. D'après Preuss et al (1996).

L'ensemble de ces connexions redondantes et parallèles des aires impliquées dans l'exécution, la programmation et l'apprentissage moteur pourraient ainsi tout à fait constituer un support pour la plasticité neuronale après une lésion du tractus cortico-spinal.

### ***3. Plasticité corticale après une ischémie cérébrale chez l'homme : apport de l'imagerie fonctionnelle, controverses et enjeux***

Alors que les études chez l'animal ont pu montrer que le parenchyme cérébral était doté d'une certaine plasticité, y compris à l'âge adulte, sous tendue par l'organisation structurale et fonctionnelle du système moteur, les connaissances de ces modifications fonctionnelles et structurales induites par l'ischémie cérébrale chez l'homme sont nettement moins fournies en raison des limites éthiques bien évidentes des études neurophysiologiques. Les techniques d'imagerie fonctionnelle non invasive ont permis d'approcher ces changements en offrant la possibilité d'étudier les activités cérébrales induites par des stimuli variés. La tomographie par émission de positons (TEP) et l'IRM fonctionnelle (IRMf) sont aujourd'hui des méthodes bien développées permettant de mesurer les changements locaux de débits sanguins soit directement (PET scan) soit de manière indirecte (IRMf) lorsqu'un sujet est en train de réaliser une tâche. Lorsque les données issues de paradigmes expérimentaux moteurs sont traitées de la même manière, il existe une bonne corrélation concernant l'intensité et la topographie du signal, permettant de corréler les données issues des deux techniques comme nous l'avons fait dans ce travail de méta-analyse.

### 3.1. IRM fonctionnelle

La neuro-imagerie fonctionnelle a été représentée initialement par la TEP, en partie remplacée aujourd'hui par l'IRMf. Le principe de l'IRM fonctionnelle repose sur le phénomène de couplage neurovasculaire, par le biais de l'analyse du signal BOLD (Blood Oxygenation Level dependant). Pour la majorité des sites enregistrés, l'amplitude du signal BOLD augmente de manière linéaire avec le taux de décharge des neurones (Logothetis *et al.*, 2004), faisant de l'IRMf un outil intéressant permettant d'approcher l'activité neuronale. Néanmoins, le signal obtenu en IRMf ne constitue pas un biomarqueur direct reflétant les décharges corticales mais une mesure indirecte de l'activité synaptique reposant sur le couplage entre besoins et apports énergétiques au sein de l'unité neuro-vasculaire.

L'IRMf utilise la déoxyhémoglobine (déoxy-hb) et ses propriétés paramagnétiques comme agent de contraste endogène. Alors que l'oxyhémoglobine est amagnétique, la déoxy-hb induit un déphasage des spins des noyaux d'hydrogènes produisant des inhomogénéités de champs autour et au sein des vaisseaux (effet de susceptibilité magnétique). Cet effet est mis en évidence en utilisant des séquences pondérées en écho de gradient, se traduisant par une chute de signal. Le signal BOLD est d'interprétation complexe. De manière schématique, l'activité neuronale est responsable d'une augmentation locale du débit sanguin cérébral. C'est le principe d'hyperhémie fonctionnelle. Le taux d'extraction d'O<sub>2</sub> par le parenchyme cérébral est alors considérablement réduit et il existe en conséquence une chute de la concentration de déoxy-hb, induisant à son tour une augmentation du signal BOLD durant 5 à 8 secondes après 1 à 2 secondes de délai environ (Krainik *et al.* 2011).

La corrélation du signal mesuré en IRMf à l'activité corticale repose donc sur l'hypothèse d'un couplage neurovasculaire régional strict entre l'activité neuronale, les besoins énergétiques et les changements hémodynamiques régionaux induits pour satisfaire cette demande.

Ainsi, dans le domaine spécifique de l'ischémie cérébrale, en particulier en phase aiguë, ce couplage neurovasculaire peut être pris à défaut en raison des altérations hémodynamiques et métaboliques survenant dans les heures et les jours suivant l'infarctus cérébral. En effet, en deçà d'une certaine densité microvasculaire, les modifications hémodynamiques ne peuvent être détectées en dépit de la persistance d'une activité neuronale (Logothetis *et al.*, 2004). L'altération de la vaso-réactivité succédant à l'infarctus cérébral aigu et la déstructuration microvasculaire pourraient ainsi rendre compte d'hypo

activations observées à ce stade d'avantage qu'une réduction de l'activité neuronale (Krainik *et al.*, 2005). Dans le travail de méta-analyse présenté ici, ces facteurs confondants sont considérablement limités par l'inclusion de très peu de patients au stade hyper-aigu, la plupart des IRMf étant réalisées au-delà du dixième jour suivant l'ischémie cérébrale et par l'existence d'une majorité de lésions sous-corticales de petite taille.

### 3.2. Etat des lieux des connaissances : controverses et enjeux

Au cours de ces vingt dernières années, une centaine d'études a permis d'identifier quelques grands principes de réorganisation fonctionnelle de l'activité neuronale après la survenue d'une ischémie affectant le système moteur chez l'homme.

Ces études utilisent généralement une tâche motrice d'activation impliquant le membre supérieur, le plus souvent une tâche de finger-tapping. Certaines font appel à des paradigmes impliquant la musculature plus proximale (poignet, coude). Chez le sujet sain plusieurs aires canoniques de la motricité distale du membre supérieur ont été décrites (Witt *et al.*, 2008). Il s'agit principalement du cortex moteur primaire controlatéral aux mouvements (aire 4), de l'AMS (aire 6), des cortex prémoteurs ventral et dorsal (aire 6), du cortex cingulaire moteur (aire 23, 24), du cortex pariétal inférieur bilatéral (aire 40), du cervelet bilatéralement prédominant au sein des lobules V et VIII (Bruckner *et al.*, 2011 ; Wiestler *et al.*, 2011) de l'hémisphère homolatéral aux mouvements.

Après la survenue d'une ischémie cérébrale, plusieurs modifications en termes de topographie et d'intensité des aires activées ont été décrites, traduisant la plasticité du système moteur après une telle lésion.

Le cortex moteur ipsilésionnel, quelque soit la localisation (corticale ou sous corticale) de l'ischémie joue un rôle clé dans la réorganisation fonctionnelle. Alors qu'une activation péri lésionnelle a pu être mise en évidence évoluant de manière croissante au cours du temps dans les lésions affectant le cortex moteur primaire (Cramer *et al.*, 1997 ; Jaillard *et al.*, 2005) , d'autres observations sont venues conforter l'évidence d'une réorganisation locale. Ainsi, un déplacement du pic d'activation au sein du cortex moteur primaire a été décrit dans de nombreuses études, dans de nombreuses directions, quelque soit la topographie de la lésion affectant le système moteur (Pineiro *et al.*, 2001 ; Calautti *et al.*, 2003 ; Weiller *et al.*, 1993 ; Tombari *et al.*, 2004 ; Cramer *et al.*, 2000 ; Jaillard *et al.*, 2005), traduisant potentiellement la mise en jeu de représentations non dévolues initialement à la fonction

déficitaire et le démasquage de connexions inactives à l'état physiologique. Néanmoins, l'impact fonctionnel d'une telle réorganisation reste peu documenté pour le moment (Calautti *et al.*, 2003).

Si l'hyper activation précoce après l'AVC du cortex moteur (aire motrice primaire, cortex pré moteur latéral dorsal) contra lésionnel a également été mis en évidence par l'ensemble des études, son rôle dans la récupération est par contre l'objet de nombreuses controverses. Initialement considéré comme un phénomène passif (Weiller *et al.*, 1993), traduisant la déshinhibition de l'hémisphère sain par la réduction de l'influence inhibitrice des projections transcalesales en provenance l'hémisphère lésé et associé à la présence de mouvements en miroir, cette activation a été secondairement associée à une mauvaise récupération (Ward *et al.*, 2003). Plusieurs études montrant également une régression progressive de cette activité au profit d'une restauration de l'activation au sein du cortex moteur primaire lésé (Calautti *et al.*, 2001, 2003, 2007 ; Gerloff *et al.*, 2006 ; Ward *et al.* 2003, 2006) ont conduit à penser que l'activation du cortex moteur sain était associé à un phénomène de compensation motrice différent d'un mécanisme de récupération à proprement parler. Enfin, plus récemment, les travaux utilisant les techniques de stimulation trans-crâniennes ont apporté plusieurs résultats contradictoires. Alors que le rôle fonctionnel du cortex prémoteur sain semblait démontré par la perturbation des mouvements controlatéraux au cortex lésé occasionnée suite à son inhibition par TMS inhibitrice (Johansen-Berg *et al.*, 2002 ; Lotze *et al.*, 2006), d'autres ont mis en évidence une amélioration fonctionnelle après TMS inhibitrice centrée sur le cortex moteur primaire sain (Nowak *et al.*, 2008).

Plusieurs travaux ont montré une activation plus large des aires pré motrices, notamment l'aire motrice supplémentaire dont l'activation augmente également chez les patients comparativement aux sujets sains (Ward *et al.*, 2003, 2006 ; Loubinoux *et al.*, 2003 ; Tombari *et al.*, 2004 ; Carey *et al.*, 2006 ; Calautti *et al.*, 2007). Certains ont suggéré une réorganisation de l'activité neuronale avec la mise en évidence d'un déplacement postérieur de l'activation chez les patients, de la même manière que celui-ci a pu être observé au sein du cortex moteur primaire (Tombari *et al.*, 2004), là encore sans impact fonctionnel évident démontré.

Le rôle du cervelet a été beaucoup moins étudié : certaines études ont mis en évidence une hypoactivation de l'hémisphère homolatéral au mouvement (Tombari *et al.*, 2004 ; Calautti *et al.*, 2001 ; Ward *et al.*, 2003 ) conformément au diaschisis démontré par Baron *et*

*al.* (1986). L'évolution de cette activation au cours du temps reste incertaine. Alors que le rôle du cervelet est bien connu dans l'adaptation motrice et l'apprentissage moteur (Doyon *et al.*, 2002 ; 2005), seule une étude (Small *et al.*, 2002) a mis en évidence une corrélation positive entre l'activation cérébelleuse et la récupération motrice.

L'hétérogénéité de ces résultats souligne la compréhension actuelle plus que parcellaire des mécanismes de réorganisation neuronale et de leur impact fonctionnel sur la récupération après l'ischémie cérébrale chez l'homme. Une des causes principale de ces divergences réside dans la grande variabilité des caractéristiques des patients inclus dans ces études en termes de localisation lésionnelle et de degré de déficit moteur notamment. Le délai après l'ischémie cérébrale constitue une autre source majeure d'hétérogénéité entre les études. Peu d'études ayant documenté l'évolution des schémas moteurs mis en jeu au cours du temps et leur influence sur la récupération. Enfin, il faut souligner la variabilité des techniques utilisées (seuils de significativité, méthodes de post-traitement utilisées) et des paradigmes moteurs employés (tâche passive, active, finger-tapping, flexion du coude). Enfin, la troisième cause principale d'hétérogénéité est représentée par l'inclusion de faibles effectifs, responsable d'un manque de puissance de ces études.

Ces problèmes méthodologiques résolus, l'IRM fonctionnelle pourrait s'avérer être un outil de choix pour identifier les mécanismes individuels sous-tendant la variabilité de la récupération, les facteurs pronostiques de bonne ou mauvaise récupération et ainsi orienter les thérapies à mettre en place (type de rééducation, modulation pharmacologique). L'IRM fonctionnelle est en effet aujourd'hui couramment utilisée comme outil d'aide à la décision thérapeutique dans certaines situations cliniques en neurologie. Citons les investigations fonctionnelles et notamment la localisation des aires du langage avant la réalisation d'une neurochirurgie carcinologique. Depuis peu, l'IRMf est également utilisée chez les patients comateux afin de déterminer leur degré de conscience et prédire le niveau de récupération attendu. On pourrait ainsi très bien développer une application identique dans le domaine de l'accident vasculaire cérébral, l'enjeu étant de déterminer en fonction du schéma moteur mis en place, non pas seulement une prédiction de récupération mais surtout une probabilité de réponse à un schéma thérapeutique précis.

### 3.3. Principes de réalisation d'une méta-analyse à partir d'études d'imagerie cérébrale fonctionnelle

Une méta-analyse constitue une synthèse quantitative de plusieurs études individuelles à l'aide de méthodes statistiques adaptées. Les objectifs principaux d'une méta-analyse sont les suivants :

- mettre en évidence un effet quand les études individuelles échouent, faute de puissance suffisante
- résoudre des résultats contradictoires entre différentes études
- réaliser une synthèse objective de l'ensemble des études disponibles

Dans le cadre de l'étude en imagerie fonctionnelle des schémas moteurs et de la récupération motrice après l'ischémie cérébrale, la réalisation d'une méta-analyse se justifie par l'existence de résultats hétérogènes apportés par les différentes études en raison des limites précitées et le manque de puissance de ces études. La seconde justification se situe dans l'enjeu potentiel d'une meilleure compréhension des mécanismes de récupération après l'AVC et leur impact thérapeutique attendu.

La méta-analyse basée sur l'approche « Activation Likelihood Estimate (ALE) » (Turkeltaub *et al.*, 2002) est la méthode la plus couramment utilisée en imagerie fonctionnelle. Elle offre une technique fiable et simple afin de corrélérer entre elles les études de neuro-imagerie fonctionnelle, de manière automatisée, en tenant compte non seulement de la localisation des activations mais également des différences d'effectifs entre les différentes études. Nous avons utilisé une version révisée (Eickhoff *et al.*, 2009) de la méthode ALE précédemment décrite.

La méthodologie employée est basée sur l'utilisation des coordonnées des pics d'activation reportés dans chaque étude incluse. Cette analyse étant rendue possible grâce à l'utilisation d'un système standardisé de report des coordonnées des aires activées selon l'atlas MNI ou Talairach (Talairach & Tournoux, 1988) par toutes les études de neuroimagerie fonctionnelle.

L'objectif de la méta-analyse basée sur les coordonnées des pics d'activation est de déterminer les probabilités de convergences des activations entre les différentes études. Pour cela, la méthode ALE est basée sur l'hypothèse a priori que les aires activées dans les différentes études ne sont pas réparties au hasard au sein du cerveau (H1). Autrement dit,

l'algorithme utilisé consiste à réfuter l'hypothèse nulle (H0) selon laquelle les aires activées sont réparties de manière indépendante et uniforme.

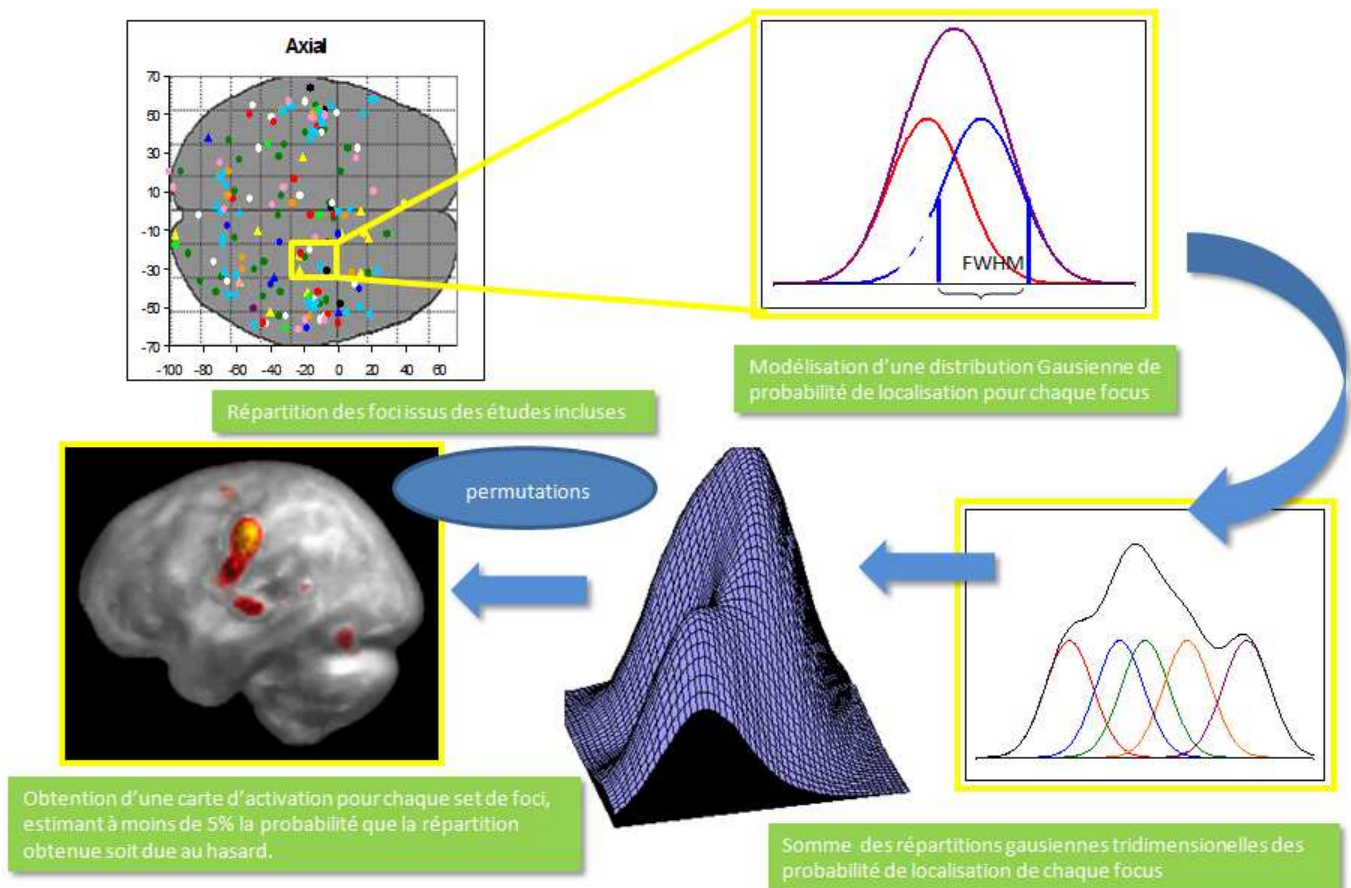
Chaque pic d'activation reporté au sein d'une étude donnée est désigné sous le terme de « focus ». L'algorithme utilisé par « ALE » permet de modéliser une carte d'activation globale en compilant l'ensemble des foci issus des différentes études incluses. Cependant, les variabilités inter et intra sujets, les différences de techniques et de post-traitement utilisées entre les études sont responsables d'une certaine incertitude concernant la localisation spatiale exacte de ces foci au sein du cerveau. L'algorithme ALE permet de tenir compte de cette variabilité en considérant chaque focus non pas comme un point unique mais comme une probabilité de distribution spatiale de l'activation centrée sur les coordonnées de cette activation. Pour cela, une fonction gaussienne tridimensionnelle est modélisée pour chaque focus de telle sorte que chaque valeur numérique d'activation associée à un voxel contient la probabilité que cette activation soit située à la bonne localisation topographique (Turkeltaub *et al.*, 2002). Afin de créer une carte ALE, l'espace MNI est divisé en voxels de 2 mm<sup>3</sup>. La probabilité qu'un focus soit situé au sein du voxel de la carte d'activation est donnée par la formule suivante :

$$p = e^{-d^2/2\Delta^2} / (2\pi)^{1.5} \Delta^3$$

Où  $d$  est la distance euclidienne entre le centre du voxel et le focus,  $\Delta$  la déviation standard de la distribution. L'amplitude de la fonction est donnée par la largeur à mi hauteur (FWHM) et déterminée en fonction du nombre de sujet inclus dans chaque étude.

Les probabilités des activations associées à chacun des foci d'une étude donnée sont calculées pour chaque voxel, permettant d'obtenir une carte d'activation modélisée ('MA map'). La compilation correspondant à l'union de ces cartes d'activation modélisées génère des scores ALE décrivant la convergence des résultats pour chacun des foci. Pour calculer la convergence entre les études, on compare les valeurs des probabilités obtenues à celles générées à partir d'un set de foci déterminé au hasard en utilisant une analyse par permutation. Par cette méthode, 5000 sets de  $x$  foci sont générés et comparés aux scores ALE obtenus. Le seuil retenu pour cette analyse de second niveau est déterminé par l'utilisateur (FDR pN, FDR pID ou p non corrigé).

La version actualisée du logiciel utilisé ici (BrainMap GingerALE version 2.1 (<http://www.brainmap.org>) (Turkeltaub *et al.*, 2011; Eickhoff *et al.*, 2012) basée sur une analyse à effet aléatoire et non plus à effet fixe, permet de comparer les études entre elles (et non pas les foci) ce qui permet de tenir compte des effectifs inclus permettant de généraliser les résultats obtenus.



**Fig 3.** Principe de réalisation d'une méta-analyse selon l'approche « Activation Likelihood Estimate ». Un premier niveau d'analyse réalisé automatiquement par le logiciel permet de générer la probabilité de localisation spatiale tridimensionnelle de l'ensemble des foci rapportés dans les études incluses. Une seconde étape permet de s'assurer que la convergence des foci entre les différentes études ne soit pas liée au hasard (second niveau d'analyse dont le seuil de significativité est déterminé par l'utilisateur).



## **II. ALE Meta analysis of motor task related activation in functional brain imaging after acute and chronic stroke**

## **1. Introduction**

Stroke is the leading cause of acquired adult disability in the western world (Roger *et al.*, 2012). Motor impairment which affects about 50% of patients is the most common and most disabling impairment in functional terms caused by stroke and arm disability has a significant negative impact on quality of life after stroke (Morris *et al.*, 2012).

Over the two past decades, brain imaging studies have allowed to examine the mechanisms of recovery after stroke. Three main patterns of brain reorganization have been described during movements of the affected hand: (1) increased activity in the contralesional motor cortex early after stroke which tended to abate in parallel to recovery with refocusing of activation towards the ipsilesional primary motor area (S1M1) (Marshall *et al.*, 2000; Calautti *et al.*, 2001; 2007; Tombari *et al.*, 2004; Carey *et al.*, 2006). (2) Overactivation within premotor regions and decreased activity in contralesional cerebellum (Weiller *et al.*, 1993; Seitz *et al.*, 1998; Johansen-Berg *et al.*, 2002; Tombari *et al.*, 2004 Carey *et al.*, 2006; Lotze *et al.*, 2006; Calautti *et al.*, 2010) and (3) somatotopic shifts within intact ipsilesional primary motor cortex (Chollet *et al.*, 1991; Calautti *et al.*, 2001, 2003; Pineiro *et al.*, 2001).

Contralesional motor cortex activation has been reported as a constant finding after a stroke affecting the cortico-spinal tract (CST) but the functional relevance of these areas to motor recovery remains to be clarified. Some patients suffering from a second stroke in the opposite hemisphere not only develop a new contralateral hemiparesis but also an impairment of the recovered limb (Song *et al.*, 2005), suggesting that the contralesional hemisphere assumes functions that were previously based in the ipsilesional hemisphere. However, recent TMS-based studies have reported that inhibitory repetitive TMS over motor areas of the intact hemisphere could improve motor performance of the affected hand (Liepert *et al.*, 2007; Nowak *et al.*, 2008) suggesting that overactivation in contralesional S1M1 may be a passive event, reflecting a reduced interhemispheric inhibition resulting from S1M1 lesion (Nair *et al.*, 2007; Grefkes *et al.*, 2008) and a maladaptive rather than a functionally relevant process. Indeed, some studies have reported that the greater activation of contralesional motor areas in the chronic stage was associated with the worse recovery (Ward *et al.*, 2003; Calautti *et al.*, 2007) whereas a large overactivation in primary cortices bilaterally has been shown in patients with excellent recovery of motor function early after

stroke (Butefish *et al.*, 2005). These findings have suggested that time after stroke does matter to assess the role of the motor regions on recovery.

The premotor network could also play a key-role in post-stroke brain plastic changes. Supplementary motor area (SMA) is of special interest because through its anatomical projections to the spinal cord (Darian-Smith *et al.*, 1999) and its role in executing, planning and programming movements (Tanji *et al.*, 1996), SMA might functionally participate to the reorganization of the damaged cortico-spinal tract. Increased activation of the SMA and dorsal premotor cortex has been reported in numerous studies during movements of the ipsi or contralateral hand (Loubinoux *et al.*, 2003; Carey *et al.*, 2006; Tardy *et al.*, 2006; Lotze *et al.*, 2006) in stroke patients but their potential role in brain reconfiguration and functional recovery after stroke remains to be elucidated. Similarly, reorganization in neural activity in the cerebellum has been poorly studied (Baron *et al.*, 1980; Serrati *et al.*, 1994; Small *et al.*, 2002) although its well-known crucial role in voluntary movements, possibly because not enough powered studies or because the cerebellum wasn't covered through the acquisition.

Reorganization of activation within the motor and premotor areas can be considered as the third key – pattern of plastic changes documented in central motor network after stroke. Many functional imaging studies have reported a displacement of the activation peak within ipsilesional S1M1 in various directions mainly posterior, medial or ventral direction (Chollet *et al.*, 1991; Weiller *et al.*, 1993; Calautti *et al.*, 2001, 2003; Pineiro *et al.*, 2001; Ward *et al.*, 2003; Jaillard *et al.*, 2005; Carey *et al.*, 2006; Nair *et al.*, 2007) after a stroke affecting the CST. These changes possibly reflecting the disinhibition of latent connections or the recruitment of representations not normally devoted to this function (i.e. redundancy and vicariance) seemed to differ according to the presence of S1M1 cortex damage. Carey *et al.* (2006) have reported that this displacement tended to abate over time and was not observed in patients with poor hand recovery, suggesting an early and successful plastic change with reorganization of the motor representations within S1M1. A similar motor-related shift of the activation in the premotor areas has been reported (Tombari *et al.*, 2004) at the early stage after stroke suggesting that reorganization in secondary motor areas is also relevant. Despite those consistent observations, the role of this shift in functional recovery remains controversial and numerous studies have found no clinical relevance of these changes (Calautti *et al.*, 2003).

Those findings highlight that plastic changes over time underlining stroke recovery remain poorly understood. Although the main patterns of brain reorganization involving bilateral primary motor cortex and premotor areas have been described, the role of those patterns in relation to recovery remained to clarify. Too small size samples of patients, the heterogeneities in terms of time post stroke, stroke locations and degree of motor impairment can account for divergences between studies. To determine an overall effect size and summarize the neural plasticity evidence and its functional relevance in stroke recovery, two qualitative meta-analysis (MTA) (Richards *et al.* 2008; Buma *et al.*, 2010) have been conducted. Richards *et al.* (2008) have concluded that neural changes in the sensorimotor cortex of the lesioned hemisphere accompany functional recovery of upper limb but this study have addressed targeted rehabilitation gains rather than spontaneous recovery. Buma *et al.* (2010) failed to conclude in a statistical relationship between recovery and brain reorganization after stroke due to above-described heterogeneities between studies. More recently, Rehme *et al.* (2012) have performed a quantitative coordinate-based MTA using an Activation Likelihood Estimation (ALE) meta-analysis allowing mitigating the heterogeneities between studies. This MTA suggested that patients with the better outcome had a 'normal' activation pattern when compared to healthy controls. However, as no comparison between stroke patients and healthy subjects has been performed, those findings need to be validated. In addition, influence of time post stroke has not been really addressed as the contrasts between different stroke stages were not analyzed. Besides, some methodological limitations of this work have to be drafted. Studies including tasks with cognitive load or concurrent TMS have been included in the MTA, yet the task-related activation may has highlighted a different pattern than the pure motor central network and the inclusion of duplicated patients has led to a selection bias resulting in overweighting the effect size of these patients.

Our objective in this work was to address (1) the time-related evolution at the level of the motor network (2) shifts in S1M1 and SMA activation over time and (3) the functional relevance of those plastic changes in motor recovery. Finally, the result of those analyses would help us to design some rules for future studies.

We performed a voxel-based meta-analysis using Ginger-ALE software to summarize patterns of activity of motor activation over time after stroke by merging activity maxima

reported in experiments including both stroke patients and healthy subjects, a process that resulted in group maps assessing the regions of common task-related changes across studies. The version (BrainMap GingerALE version 2.1 (<http://www.brainmap.org>) (Eickhoff *et al.*, 2009; Turkeltaub *et al.*, 2011; Eickhoff *et al.*, 2012) used in this work was more recent than previous studies allowing to study statistical significance of the observed results by computing direct comparisons between groups. In addition, we didn't include in this work the studies with concurrent TMS, duplicated patients and tasks with cognitive load to avoid the bias above-described.

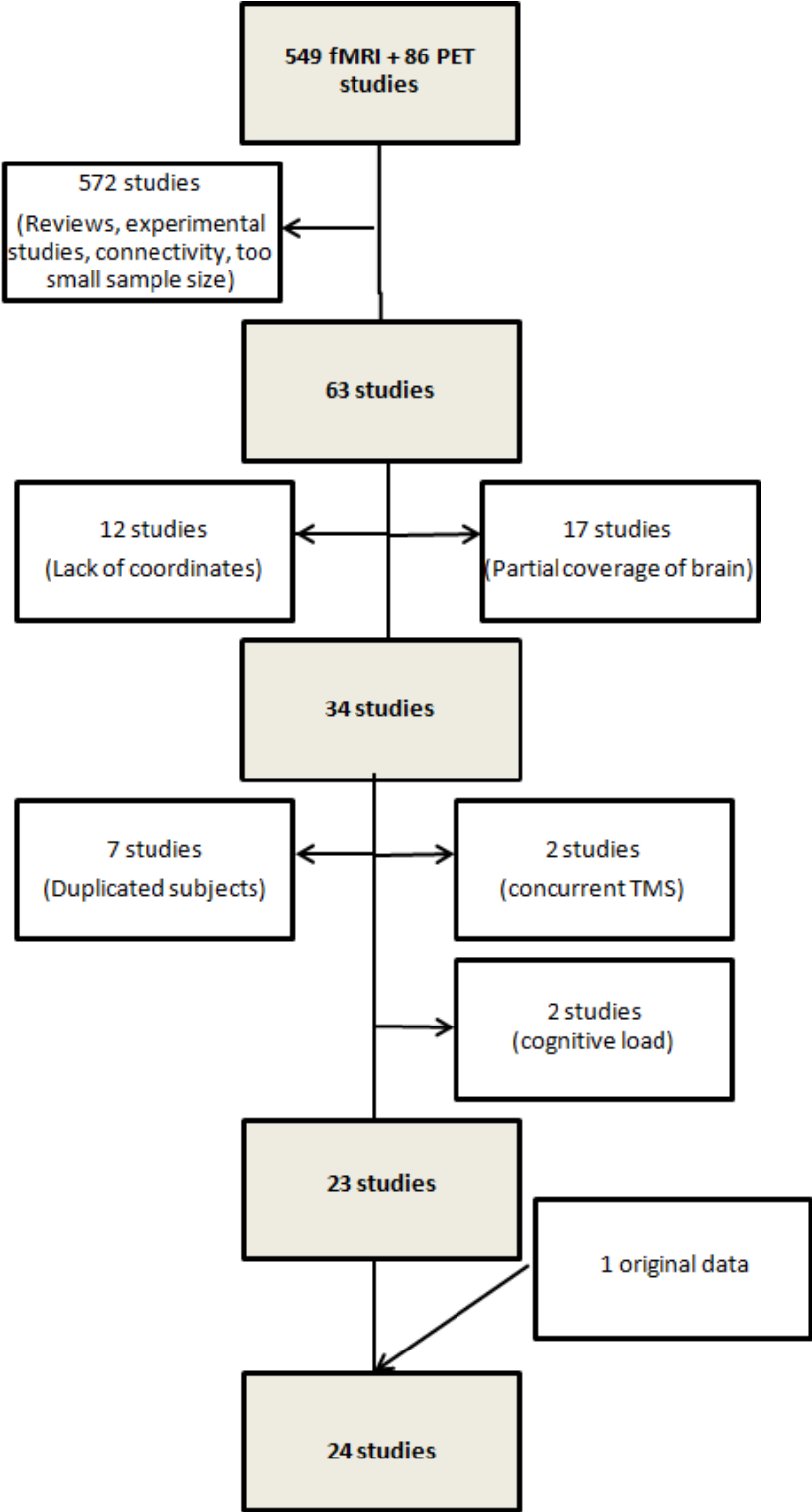
## 2. Methods

### 2.1. Study selection

Our aim was to identify functional neuroimaging studies published from 1995 to April 2012 investigating upper limb movements and motor recovery after stroke using functional magnetic resonance imaging (fMRI) or PET imagery. Studies were selected for the meta-analysis by searching the Pubmed database ([www.pubmed.org](http://www.pubmed.org)) using five keyword searches: “stroke”, “fMRI”, “PET”, “recovery” and “motor.” In addition, we searched for previous publications of the reported authors. We identified 549 relevant fMRI studies and 86 PET studies. Among those, 572 were excluded through an initial review of the abstracts. Excluded studies were either reviews, experimental studies, connectivity studies or studies with small sample sizes (< 5 subjects). Of the remaining 63 studies, 17 studies were excluded because of partial coverage brain analysis. In 16 studies, the native coordinates for the contrast ‘task – rest’ normalized to standard MNI or Talairach reference space were not reported in the publication. The authors were contacted by email. Calautti *et al.*, 2001, 2007; Lotze *et al.*, 2006, 2012 provided additional coordinates, not listed in their original paper. The remaining 12 studies were therefore not included. Finally, 34 studies met our inclusion criteria as: 1. Stroke patient at acute, subacute or chronic stage with a motor impairment of the upper limb and partial or complete recovery. 2. More than 5 subjects included in the study. 3. Active or passive motor paradigm of the upper limb (elbow, wrist or fingers). 4. Investigation by PET or fMRI. 5. Voxel-based analysis. Careful reading of the remaining publications revealed that 2 studies (Manganotti *et al.*, 2012; Bestmann *et al.*, 2010) have used concurrent repetitive TMS (rTMS). In rTMS, pulse of magnetic stimulation is applied over the skull to generate a local electrical current in the cortex. Stimulation intensity, orientation and frequency can induce either excitation or inhibition of the neuronal activity. Therefore, we decided to exclude these studies since rTMS generates interferences with neuronal circuitry and may disturb motor activation pattern. Two other studies used a motor paradigm including a cognitive load (Johansen-Berg *et al.*, 2002; Lotze *et al.*, 2006). These studies were excluded as the canonical task-related activation included a pattern larger than the motor cortical areas. When patients (at one time point) were duplicated in several studies, including them in the analysis could result in overweighting the effect size of these patients, leading to bias the MTA results. Thus, we excluded seven studies with duplicated

patients (Loubinoux *et al.*, 2007 ; Rehme *et al.*, 2011a ; Nelles *et al.*, 1999b ; Askim *et al.*, 2010; Sharma *et al.*, 2009a ; Calautti *et al.*, 2010 ; Wang *et al.*, 2011). After these criteria were applied, 23 studies remained. Then we added one study (original data from 19 acute and chronic stroke patients and 44 healthy subjects, in preparation), resulting in a total of 24 studies. For intervention studies, only coordinates from baseline assessments were analyzed.

**Figure 1. Screening and exclusions.**



*A total of 24 studies was included in our meta-analysis. Studies with lack of coordinates, partial coverage of brain through the acquisition, duplicated subjects and concurrent TMS were excluded from the analysis.*



**Table 1. Studies included in the ALE meta-analysis**

Study	Stroke patients	Foci	Controls	Foci	Imaging	Condition	Task	Stage
Askim et al., 2009	12 (session 1)	17	/	/	MRI 1,5	Active	Self-paced, thumb-index finger opposition	Acute
"	12 (session 2)	11	/	/	"	"	"	Chronic
Butefish et al.,2005	5	12	9	14	MRI 1,5	Active	Visually-paced, 1 Hz, thumb opposing the other fingers	Acute
Calautti et al., 2001	5 (session 1)	13	/	/	PET	Active	Auditory-paced, 1,26 Hz, thumb-index finger opposition	All stages
"	5 (session 2)	10	/	/	"	"	"	Chronic
Calautti et al., 2007	19	5	/	/	PET	Active	Auditory-paced, 1,26 Hz, thumb-index finger opposition	Chronic
Carey et al., 2006	9 (session 1)	9	10	3	PET	Active	Self-paced, index-tapping	Acute
"	5 (session 2)	3	/	/	"	"	"	Chronic
"	4 (session 2)	4	/	/	"	"	"	Chronic
Dechaumont et al., 2008	6 (session 1)	6	/	/	MRI 1,5	Passive	Wrist flexion-extension, 1Hz	Acute
"	7 (session 2)	5	/	/	"	"	"	Acute
"	7 (session 2)	5	/	/	"	"	"	Sub.
Jaillard et al. (in prep)	19 (session 1)	9	44	7	MRI 1,5	Active	Self-paced, sequential finger tapping	Acute
"	19 (session 2)	5	/	/	"	"	"	Chronic
Lindberg et al., 2007	7	9	6	9	MRI 1,5	Passive	Wrist flexion-extension, 0,25 Hz	Chronic
Lindberg et al., 2009	/	/	12	24	MRI 1,5	Passive	Wrist flexion-extension, 0,25 Hz	/
Lotze et al., 2012	14	7	/	/	MRI 1,5	Active	Auditory-paced, fist clenching around a rubber ball, 1 Hz	Chronic
Loubinoux et al., 2003	9 (session 1)	8	/	/	MRI 1,5	Passive	Wrist flexion-extension, 1 Hz	Acute
"	9 (session 2)	7	/	/	"	"	"	Sub.
Luft et al., 2004	9 (cortical)	7	8	7	MRI 1,5	Active	Auditory-paced, 0,3 Hz, elbow flexion-extension	Chronic
"	11 (subcortical)	21	/	/	"	"	"	Chronic
Marshall et al.,2009	23	7	/	/	MRI 1,5	Active	Auditory-paced, 1 Hz, hand flexion-extension	Acute
Nelles et al.,2011	10 (session 1)	4	/	/	PET	Passive	0,5 Hz, elbow flexion-extension	Acute
"	5 (session 2)	3	/	/	"	Active	0,5 Hz, elbow flexion-extension	Chronic
"	5 (session 2)	7	/	/	"	"	"	Chronic
Nelles et al., 2001	5 (session 1)	4	5	6	PET	Passive	0,5 Hz, elbow flexion-extension	Acute
"	5 (session 1)	4	/	/	"	"	"	Acute
"	5 (session 2)	3	/	/	"	"	"	Sub.
"	5 (session 2)	9	/	/	"	"	"	Sub.
Nelles et al.,1999a	6 (session 1)	6	3	8	PET	Passive	0,5 Hz, elbow flexion-extension	Acute
"	6 (session 2)	4	/	/	"	"	"	Sub.
Pariante et al., 2001	8	9	/	/	MRI 1,5	Active	Auditory-paced, 1 Hz, hand flexion-extension	Acute
Rehme et al., 2011	11	4	15	16	MRI 3,0	Active	Visually-paced, 1 Hz, whole hand - fist closures	Acute
Riecker et al., 2010	8	5	8	4	MRI 1,5	Active	Auditory-paced FT, 2 to 6 Hz	Chronic
Seitz et al.,1998	7	6	/	/	PET	Active	Self-paced, finger-tapping	All stage
Sharma et al., 2009b	12	8	17	8	MRI 3,0	Active	Auditory-paced, 1 Hz, thumb-index finger opposition	All stage
Struppeler et al., 2007	8	8	/	/	PET	Active	Auditory-paced, index-tapping	Chronic
Tardy et al., 2006	8	4	/	/	MRI 1,5	Active	Auditory-paced, 1 Hz, hand flexion-extension	Acute
Tombari et al.,2004	8 (session 1)	13	8	12	MRI 1,5	Act+ pass	Auditory-paced, 1 Hz, hand flexion-extension	Acute
"	8 (session 2)	9	/	/	"	Act + pass	"	Chronic

Twenty four studies were included in the MTA. The term 'foci' refers to the three-dimensional coordinates of the activated areas reported in the studies. In each study, one or more sets of foci can be reported. A patient can have one or more fMRI/ PET sessions during the following in longitudinal studies and therefore be included in both acute and chronic group. For more details on motor paradigms and stroke stage see supplemental data.

Sub. = Subacute

## 2.2. ALE meta-analysis

The analyses were based on the original methods designed and described in detail by Turkeltaub *et al.* (2002) upgraded by Laird *et al.* (2005), Eickhoff *et al.* (2009, 2012), and Turkeltaub *et al.* (2011). ALE-maps were computed using the recent version of Ginger-ALE software (BrainMap GingerALE version 2.1 (<http://www.brainmap.org>) (Turkeltaub *et al.*, 2011; Eickhoff *et al.*, 2012). The term "focus" refers to each three-dimensional coordinate of the activated areas reported in the studies. The ALE analysis firstly provides quantitative estimates of between-subject and between-template variability for the functionally defined regions, which are then used to explicitly model the spatial uncertainty associated with each reported coordinate (focus). Each focus is plotted as the center of a three-dimensional Gaussian function with a full width half-maximum (FWHM) calculated by the number of subjects in each experiment (<http://brainmap.org/ale/#FWHM%29>) (Eickhoff *et al.*, 2009). Secondly, the spatial relationship between foci in a given experiment being assumed to be fixed, ALE results are assessed against a null-distribution of random spatial association between experiments. Therefore, instead of testing for an above-chance clustering between foci, the algorithm from ALE 2.1 version assesses above-chance clustering between experiments. The advantage of random-effects inference is allowing generalization of the results to the entire population of studies analyzed (Eickhoff *et al.*, 2009). In addition, to compare two different sets of foci, ALE analysis includes subtraction meta-analysis, based on Z score images. The statistical maps presented for the groups and sub-groups analyses were thresholded at FDR  $p_N < 0.05$  to get reliable results at the voxel-level. In the comparison analysis, we used a more sensitive threshold FDR  $p_{ID} < 0.05$  to seek for differences between groups. FDR is based on a approach to the multiple comparisons

problem. Instead of controlling the chance of any false positives, FDR controls the expected proportion of false positives among suprathreshold voxels. A FDR threshold is determined from the observed p-value distribution and hence, is adaptive to the amount of signal in our data (Genovese *et al.*, 2002).

Results are presented in the MNI normalized space, so when necessary, Talairach coordinates were converted into MNI coordinates using the Lancaster (Lancaster *et al.*, 2007) *icbm2tal* included in GingerALE software. As we included studies with both right and left affected hemisphere, the coordinates of the affected right hemisphere were flipped to the left hemisphere. So, the left hemisphere corresponded to the affected hemisphere and the right limb to the affected limb in the MTA. Then, Brodmann areas were determined according to the coordinates of ALE maxima values using the atlas of Talairach (Talairach and Tournoux, 1988). A specific linear transformational procedure adapted for the cerebellum (Grodd *et al.*, 2001) developed in analogy to the spatial normalization procedure for the cerebrum described by Talairach et Tournoux (1988) was used to define 7 landmarks. The anatomical nomenclature of the cerebellum used in this study refers to the classification of Larsell and Jansen (1971). The ALE maps were then overlaid onto a homemade template designed on our Philips® 3-T MRI scanner.

Three separate ALE analyses were run: one for all 24 studies, one according to the “time post-stroke” and one for the comparisons between groups. The time post stroke was divided into two time-points: 151 subjects (16 experiments, 120 foci) were included in the acute group (stroke delay <35 days; first time-point), and 139 (15 experiments, 114 foci) in the chronic group (stroke delay >3months; second time-point). 32 subjects with a delay post stroke between 35 days and 3 months were included only in the global analysis (5 experiments, 28 foci). (Figure 2; details for the definition of stroke stages in supplemental data). To avoid duplicated subjects, a given patient was attributed to one MRI /PET scanning per time-point, so each subject was included only once for each time point. When subjects were duplicated, we selected the earliest scan for the first time-point (acute stage group) and the latest one for the third time-point (chronic stage group).

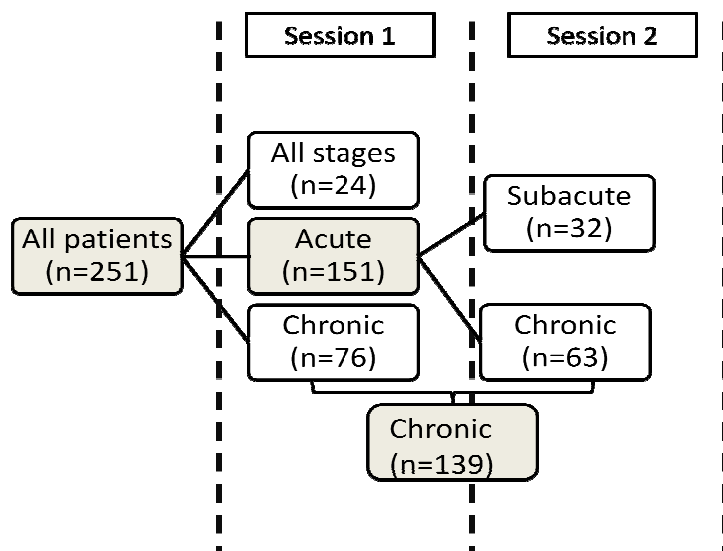
Three additional ALE analyses were run: one for subcortical and cortical strokes, one for passive and active tasks and the other for the good and bad recovery.

- To examine the effect of the type of motor task on the activation maps in terms of active and passive tasks (details for the motor paradigms in Supplementary data), we run an ALE

meta-analysis separately for the active (190 patients, 16 experiments, 157 reported foci) and the passive task (63 patients, 9 experiments, 59 foci) and then the contrast passive *minus* active and the reverse.

- The comparison between groups was based on a subtraction analysis of each set of foci. As we have shown that the kind of task performed can influence the topography of activation, only studies with an active paradigm were included in this analysis. Maps reflected regions of convergence across all reported coordinates both within- and between-groups, using maxima drawn from all three processing domains.

**Figure 2. Distribution of the included patients according to time post stroke**



*The included patients are divided into three groups (grayed boxes). Three stages were determinate. In the chronic group, 63 patients were the same as those included in the acute stage group (imagery session 1 and 2 of longitudinal studies) and 76 came from additional studies.*

- To investigate the effect of stroke recovery on the post-stroke motor pattern, we run an ALE meta-analysis separately for the good and the bad recovery and then we compared 'good recovery' (90 patients, 8 experiments, 51 reported foci) with bad recovery (42 patients, 6 experiments, 54 foci). To maximize the homogeneity between studies, studies using a passive paradigm (Lindberg *et al.*, 2007; Loubinoux *et al.*, 2003) were excluded from the analysis. As functional recovery was assessed using a broad variety of different validated neurological scales assessing the upper limb functional impairment, we divided the recovery

into two subgroups: good and bad recovery. Good recovery was considered in our study if NIHSS was <3, FM-UL > 60, Barthel Index > 90, ESS >85, MI UL >80, Ashworth scale <3, UL-MAS >13 and mRS<2 (See supplementary data for details).

### *2.3. Statistical analyses*

To analyze the shift of motor activation related to movements of the affected/ right hand between healthy controls and stroke patients within S1M1 and SMA, MNI coordinates obtained for each fMRI or PET study in the patient group for each axis of space (x,y,z) were compared. The statistical analyses were performed using a univariate GLM (one-way ANOVA), using SPSS 11.5. General assumptions for ANOVA designs are that: 1. Observations are independent of each other; 2. Scores in populations are normally distributed; and 3. Variances in population are homogeneous. To determine whether the dependent variables (peak coordinates) are normally distributed for each group, tests were run through a nonparametric test, the Kolmogorov–Smirnov test (K–S test). Homogeneity of variances was tested using Levene's Test for Equality of Variances. In SPSS, this is included in the main procedure for running the one-way ANOVA, so we get to evaluate whether there is homogeneity of variances at the same time as we get the results from the one-way ANOVA. We tested the 'sample sizes' and 'age' as covariates to control for the effects of continuous variables which could covary and interact with the dependent 'peak coordinates' variable. When more than two groups for the independent variable were assessed, we performed post-hoc tests (such as the LSD test) that compare individual group results to each other. A cutoff of  $p < 0.05$  was used for statistical significance. We tested the effect of recovery on the SM1 and SMA shifts in the chronic stroke patients using the same procedure.

### 3. Results

#### 3.1. Patient characteristics

Twenty four studies were included in the meta-analysis. Patient characteristics are given in Table 2. Sample size: 251 stroke patients; mean age: 60,7±5 years (note the study of Nelles *et al.* (2011) did not provided these data in the original paper); gender distribution 68% males, 32% females; lesion location: 89% subcortical, 11% cortical; lesion side: 49% right, 51% left. 145 healthy subjects were included. Mean age and sex ratio were not mentioned in numerous studies.

**Table 2. Stroke patient characteristics.**

Study	Stroke patients	Lesion side	Lesion location	Mean age ± SD (y)	Sex
Askim et al., 2009	12	5R, 7L	cortical (2)/subcortical(10)	67,2± 4,9	9M, 3W
Butefish et al., 2005	5	3R, 2L	cortical (2)/subcortical(2)/combined (1)	54,2± 11,4	1M, 4W
Calautti et al., 2001	5	0R, 5L	subcortical(5)	59,2± 13	4M, 1 W
Calautti et al., 2007	19	14R, 5L	cortical(2)/subcortical (17)	61±10	14M, 5W
Carey et al., 2006	9	4R, 5L	cortical(3)/subcortical(6)	72± 9,8	7M, 2W
Dechaumont et al., 2008	6	4R, 2L	subcortical(6)	58,8± 8	4M, 2W
"	7	4R, 3L	subcortical(7)	64± 12	4M, 3W
Jaillard et al.. (in prep)	19	7R, 12L	subcortical(19)	47,79±16,34	15M, 4W
Lindberg et al., 2007	7	2R, 5L	subcortical (6) / cortical (1)	59,4 ±7,37	7M, 0W
Lotze et al., 2011	14	7R, 7L	subcortical(14)	58± 14,4	10M, 4W
Loubinoux et al., 2003	9	5R, 4L	subcortical(9)	59± 7	5M, 4W
Luft et al., 2004	20	11R, 9L	subcortical (11) / cortical (9)	62± 9	11M, 9W
Marshall et al., 2009	23	12 R, 11 L	subcortical (16)/cortical (3) / combined (4)	59 ± 10,5	16M, 7W
Nelles et al., 2001	5	4R, 1L	subcortical(5)	68 ± 3,6	3M, 2W
"	5	3R, 2L	"	63± 3	3M, 1W
Nelles et al., 1999a	6	2R, 4L	subcortical(6)	62± 9,4	4M, 2W
Nelles et al., 2011	5	2R, 3L	subcortical(5)	54-85	4M, 1W
Nelles et al., 2011	5	4R, 1L	subcortical(5)	48-78	2M, 3W
Pariante et al., 2001	8	3R, 5L	subcortical(8)	61,7 ± 11,1	5M, 3W
Rheme et al., 2011	11	7R, 4L	cortical (3) / subcortical (8)	65± 10	7M, 4W
Riecker et al., 2010	8	0R, 8L	subcortical(8)	58,9± ,8	4M, 4W
Seitz et al., 1998	7	5R, 2L	cortical(7)	53,9 ± 8	6M, 1W
Sharma et al., 2009b	12	4R, 8L	subcortical(12)	66± 8,8	6M, 6W
Struppler et al., 2007	8	4R, aL	subcortical(8)	55± 8	6M, 2W
Tardy et al., 2006	8	4R, 4L	subcortical(8)	60,5 ±9,4	8M, 0W
Tombari et al., 2004	8	3R, 5L	subcortical(8)	62± 11	5M, 3W

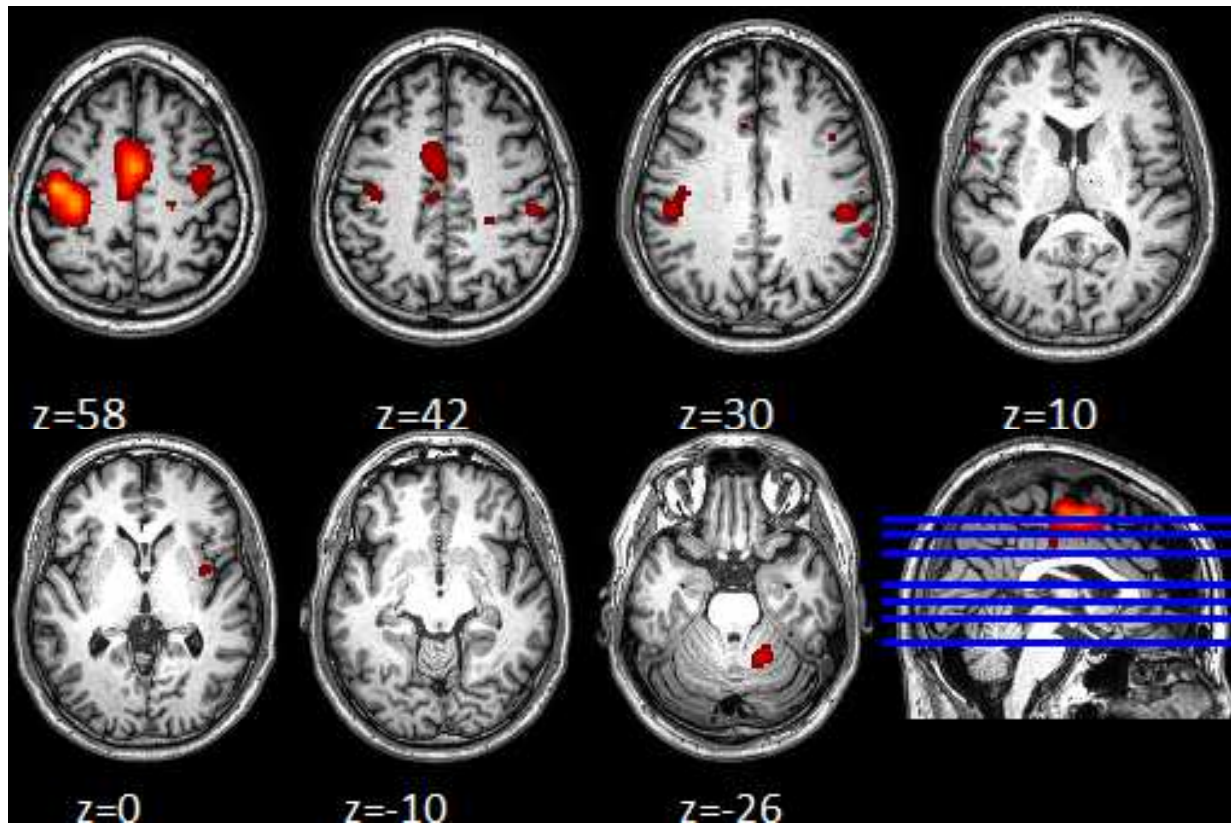
### *3.2. Time-related evolution at the level of the motor network in stroke patients and healthy controls*

Significant (FDR  $p < 0.05$ , FWE corrected at cluster level) convergence of activation in stroke patients ( $n=251$ , 25 experiments, 205 foci) (Fig 3) and healthy control group ( $n=145$ , 11 experiments, 118 foci) (Fig 4.C), was found with large clusters in left pre and post-central gyrus (S1M1; primary somatomotor cortex), in bilateral inferior parietal lobules, supplementary motor area (SMA, pre-SMA) and right anterior cerebellum (lobule V). The results revealed no significant convergence in ipsilesional anterior cerebellum and bilateral basal ganglia in the stroke patients group (Fig 3) while this activation was shown in healthy subjects (Fig 4.C) and convergent activation was found in right (contralesional) precentral gyrus only in the stroke patient group. This activation in contralesional primary motor cortex (42, -8, 56) was more rostral than the ALE maxima observed in ipsilesional S1M1 (-34, -24, 56) corresponding to BA4a rather than BA4p in continuity with area 6.

Studying the contrast between acute stroke patients ( $n=103$ , 9 experiments, 84 foci) and healthy controls ( $n=119$ , 8 experiments, 71 foci) performing an active task (Fig. 5.A) confirmed significant greater ALE values in right cerebellum (ipsilateral to the movements) in healthy subjects whereas the acute stage stroke patient group exhibited significant higher ALE values in right (contralesional) S1M1 and premotor cortex. Comparing activation maps between chronic stroke stage ( $n=132$ , 14 experiments, 105 foci) and controls performing an active task (Fig. 5B) showed a persistent significant deactivation of bilateral cerebellum in stroke patients.

Both acute (Fig 4.A) and chronic (Fig 4.B) stroke patients showed a significant convergence of activation in ipsilesional and contralesional S1M1-premotor cortex, SMA, preSMA and anterior contralesional cerebellum (lobule V). The contrast between activation maps in acute ( $n=103$ , 9 experiments, 84 foci) and chronic ( $n=132$ , 14 experiments, 105 foci) stroke patients performing an active task (Fig 5.C) confirmed significant higher ALE values at acute stage in ipsilesional premotor cortex and ipsilesional inferior parietal lobule whereas ipsilesional S1M1, cerebellar culmen, right ventro-postero-lateral thalamus exhibited a greater activation at chronic stage.

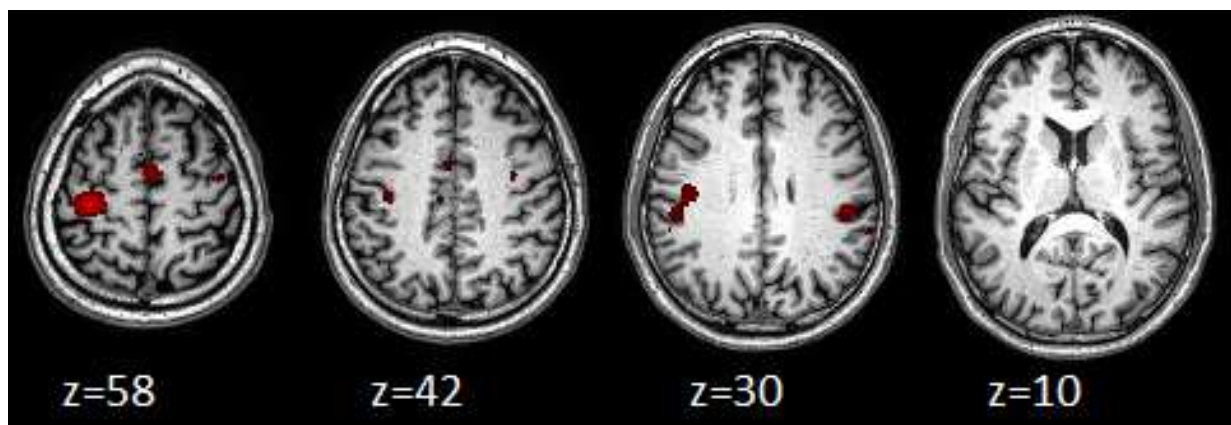
**Figure 3. Convergence of activation in stroke patients at all stages: ipsilesional primary motor cortex, bilateral BA40, SMA, pre-SMA, contralesional anterior cerebellum (lobule V), insula and contralesional motor cortex.**



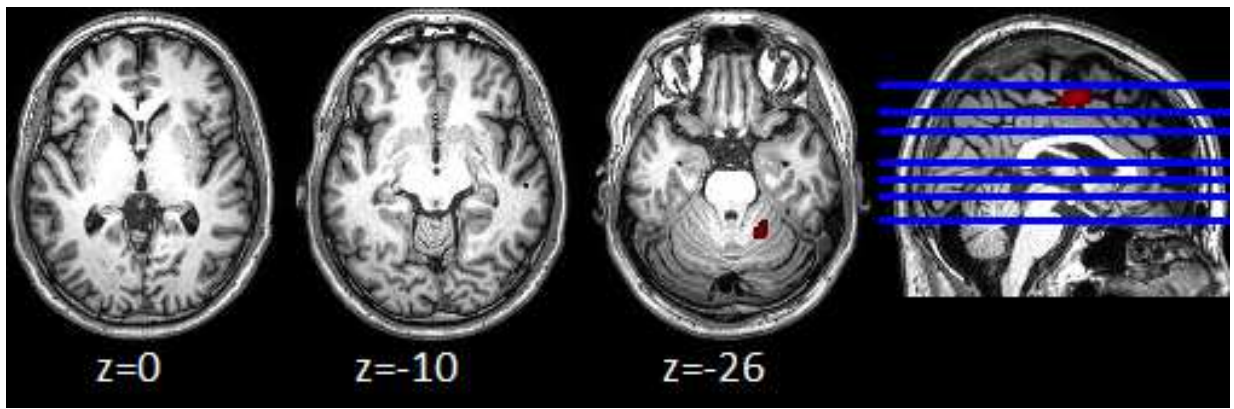
*Activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis for right/affected upper limb versus rest all stroke patients (hot; n=251 patients, 205 foci, 25 experiments). FDR  $pN < 0.05$ .*

**Figure 4. Convergence of activation in stroke patients at acute, chronic stage and in healthy subjects for affected/right hand movements.**

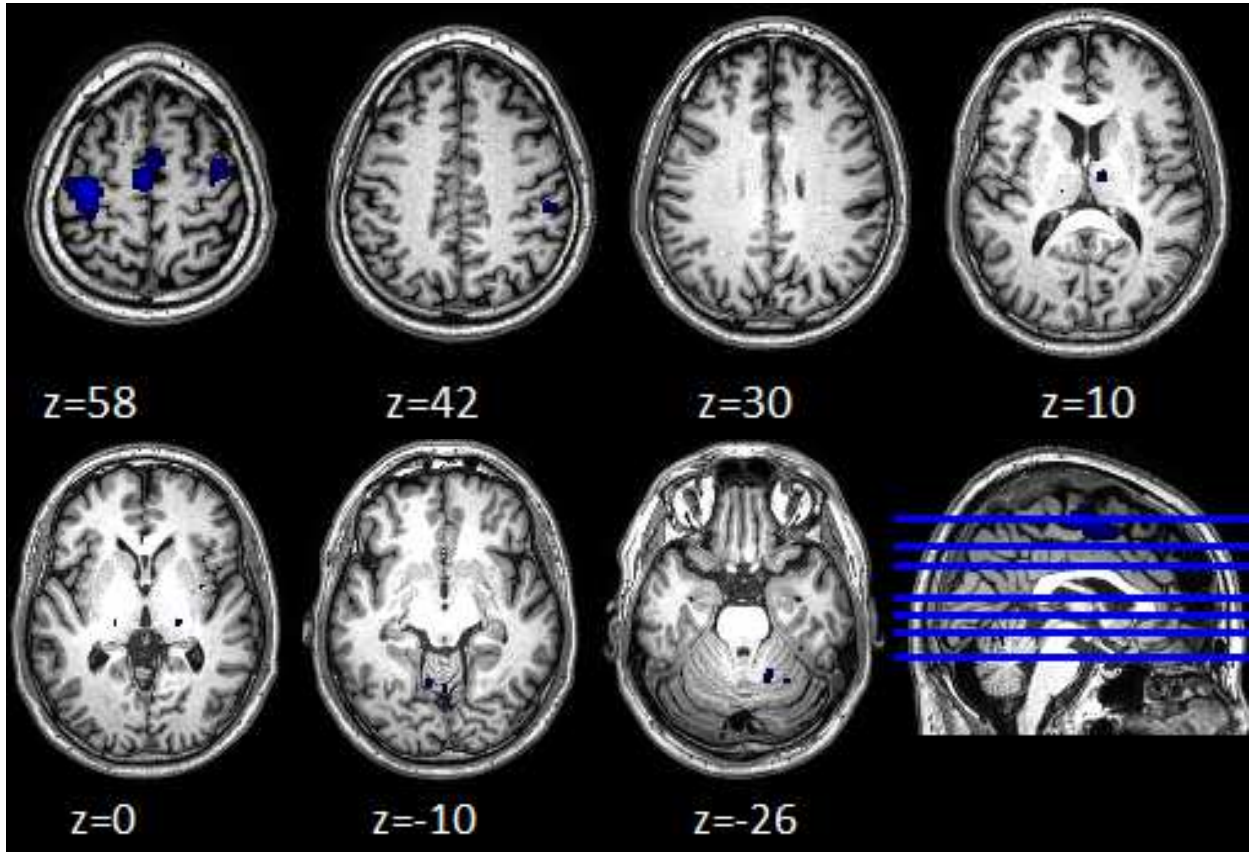
**A. Acute stroke stage patients. Affected upper limb > rest.**



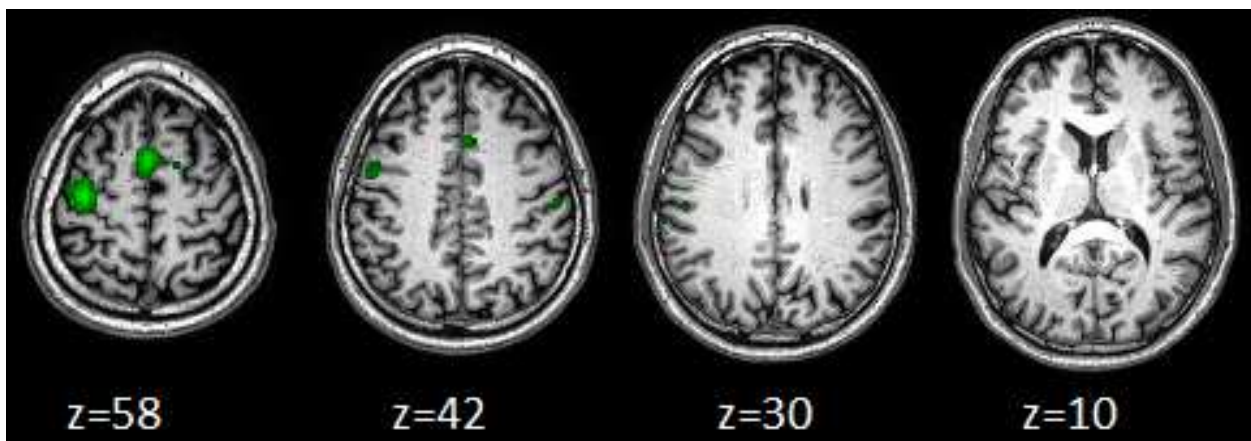


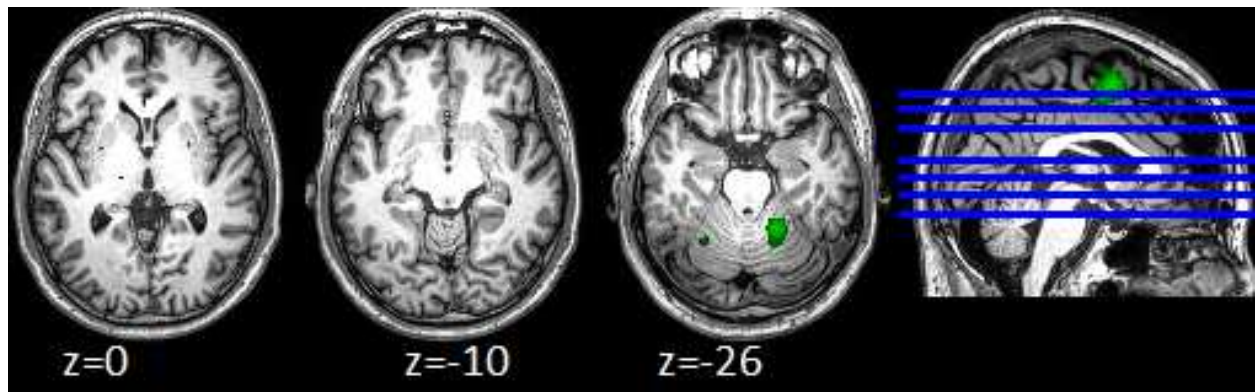


B. Chronic stroke stage patients. Affected upper limb > rest.



C. Healthy controls. Right upper limb > rest.

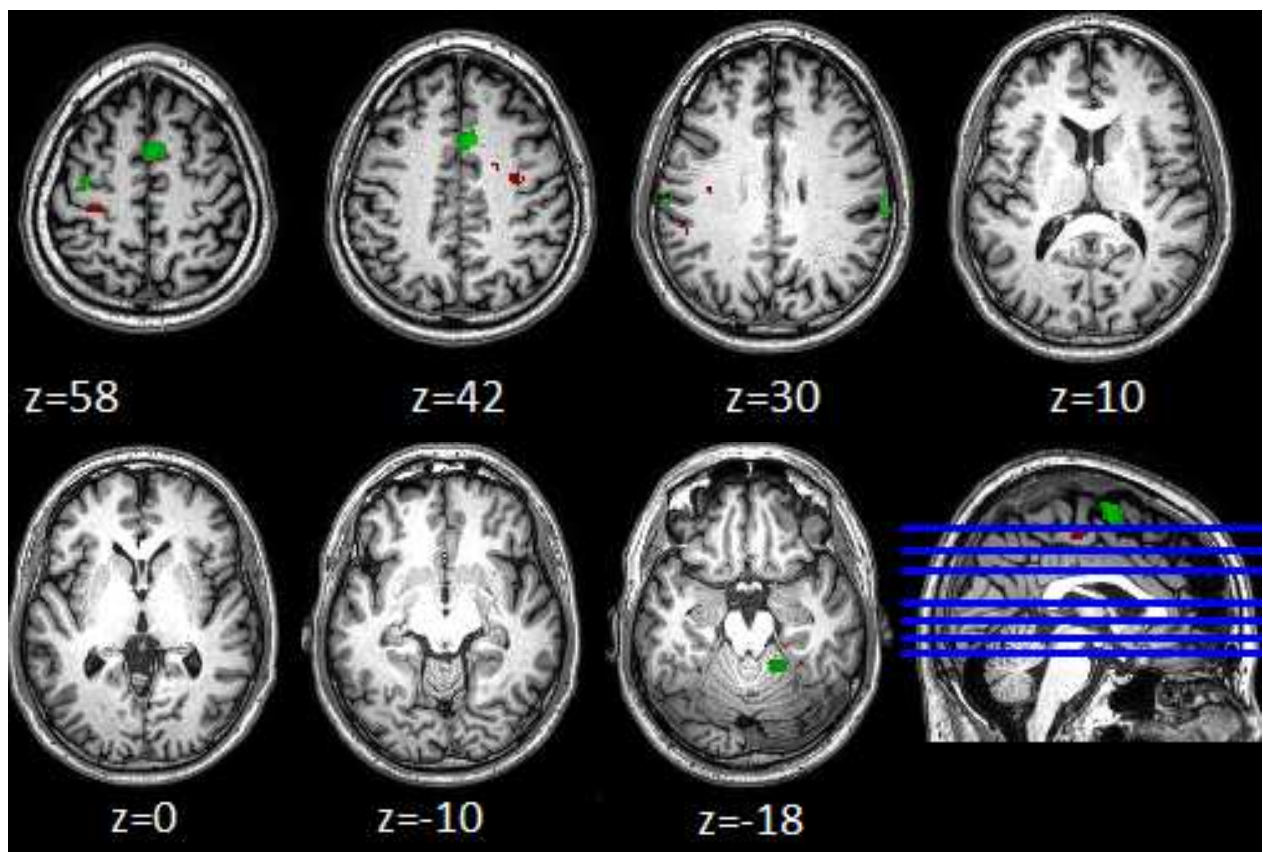




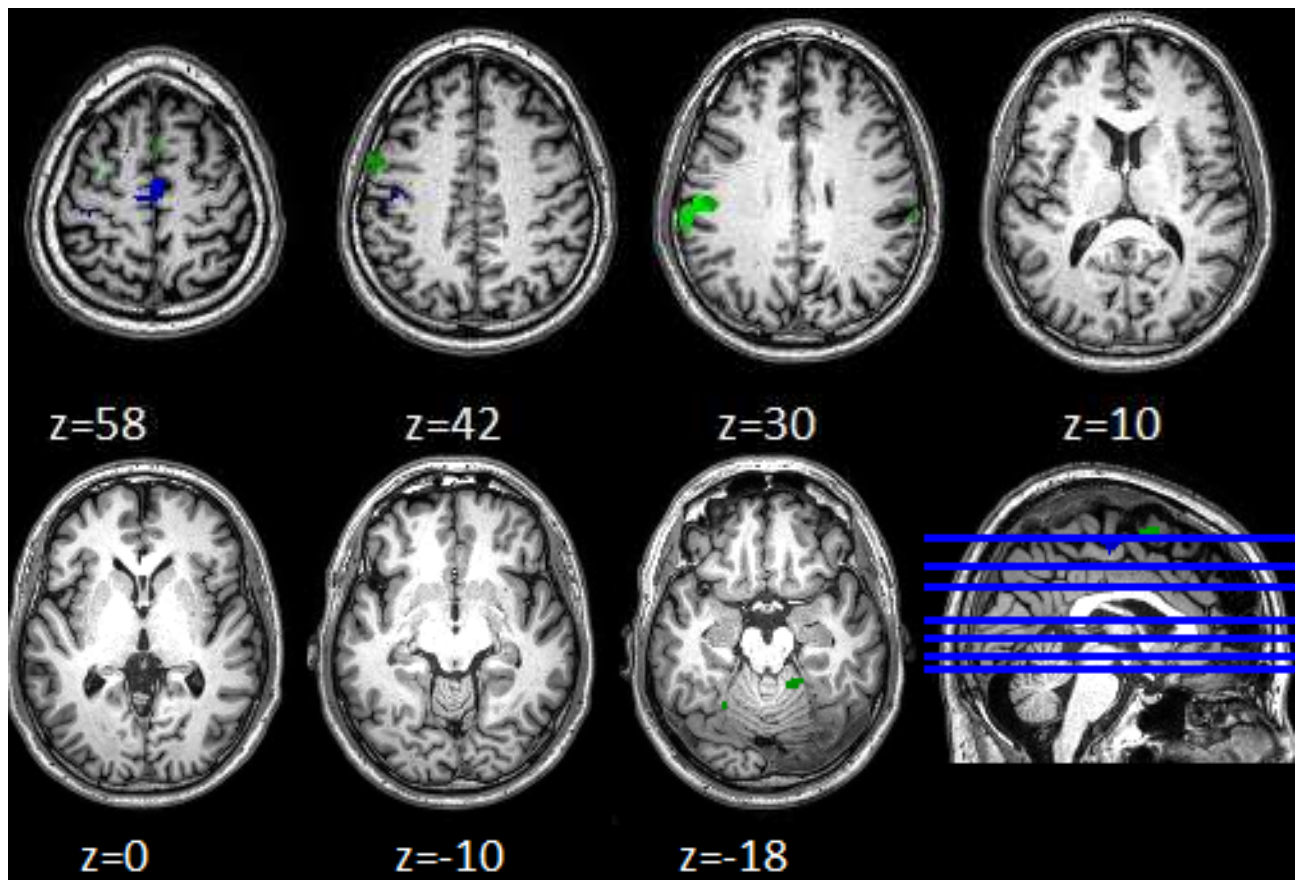
Activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis for right/affected upper limb versus rest in (C)controls (green; 145 patients, 11 experiments, 118 foci), (A) acute stage stroke patients (red; 151 patients, 16 experiments, 120 foci) and (B) chronic stage (blue; 139 patients, 15 experiments, 114 foci). FDR  $p < 0.05$ .

**Figure 5. Comparison of ALE maxima between stroke patients and healthy subjects for impaired/ right hand movements.**

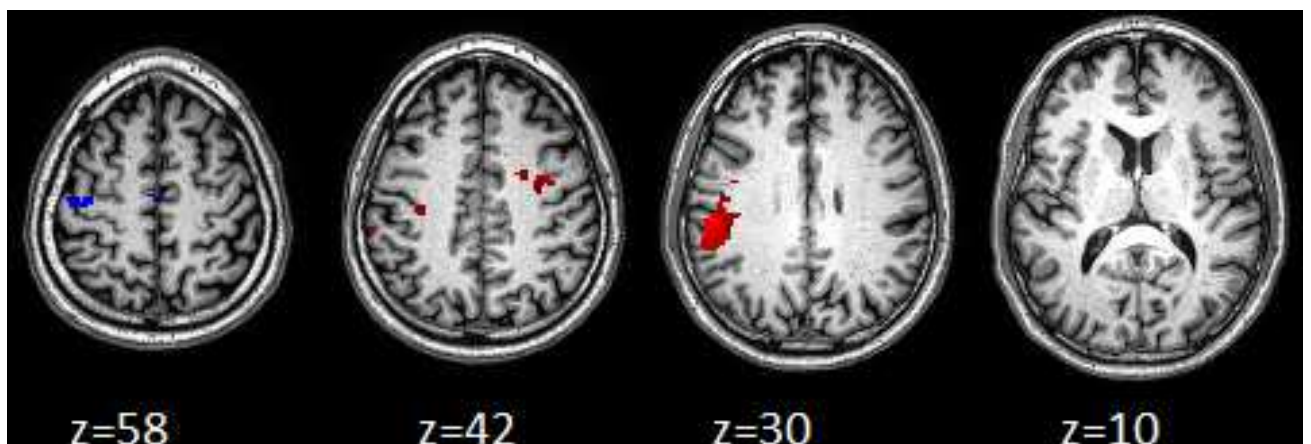
**A. Comparison between acute stage stroke patients and healthy subjects: higher ALE values are observed in contralesional cerebellum in controls (green). Acute stroke patients (red) exhibited a more caudal activation in ipsilesional S1M1 and SMA and more activation within contralesional M1-premotor cortex.**

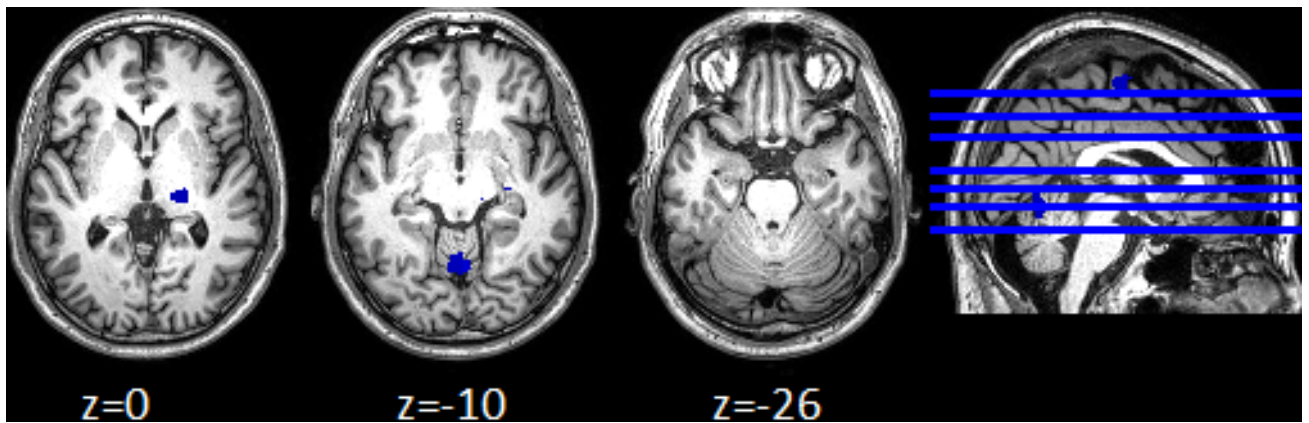


B. Comparison between chronic stage stroke patients and healthy subjects showing a Persistent hypoactivation of the contralesional cerebellum at the chronic stage (green) and more caudal activation in both S1M1 and SMA in patients (blue).



C. Comparison between chronic and acute stage stroke patients showing higher ALE values within ipsilesional BA40 and contralesional M1-premotor cortex at the acute stage (red). Higher ALE values in ipsilesional S1M1, cerebellum culmen and contralesional thalamus VPL at chronic stage (blue).



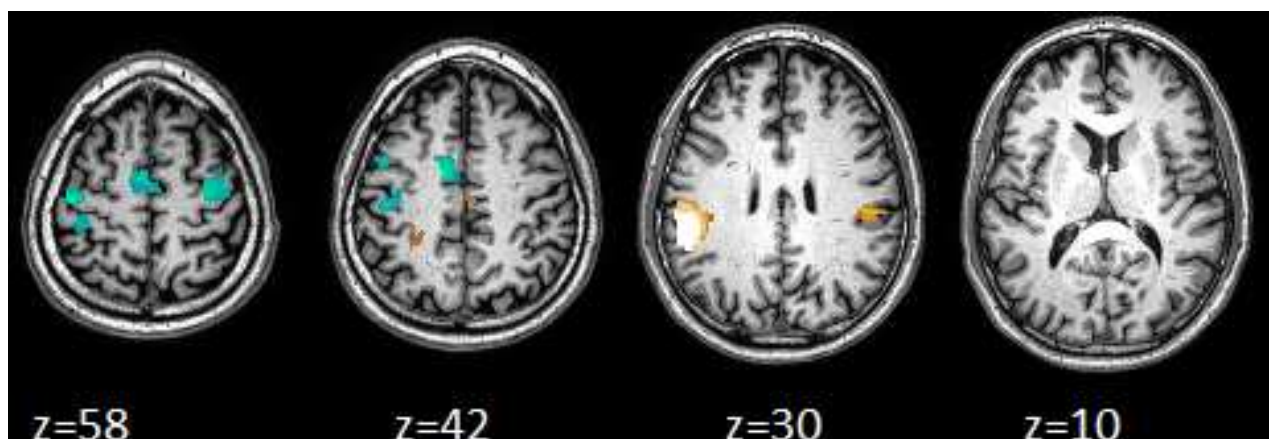


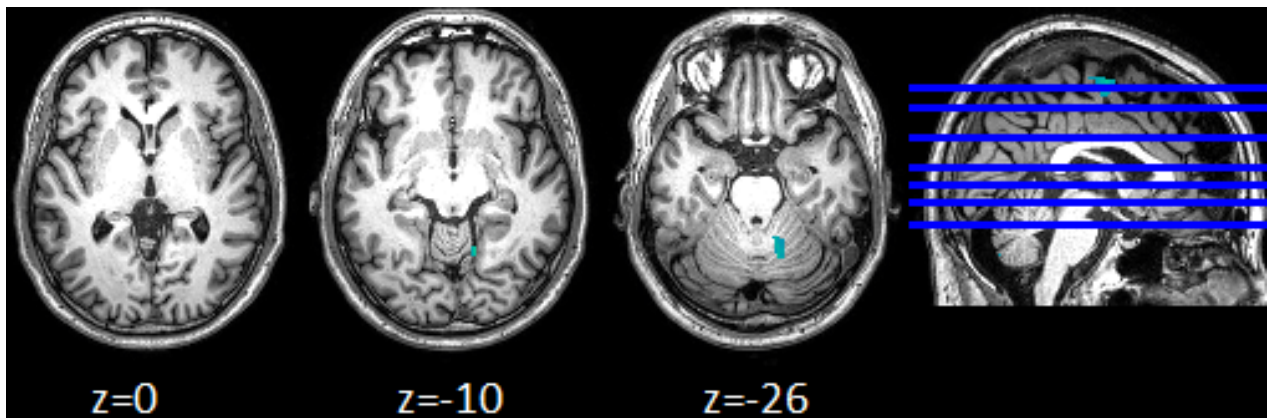
Differential contrast between activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis for right/affected upper limb versus rest in acute (red;  $n=103$ , 9 experiments, 84 foci), chronic (blue;  $n=132$ , 14 experiments, 105 foci) stage stroke patients and healthy subjects (green;  $n=119$ ; 8 experiments, 71 foci) performing an active task. FDR  $p < 0.05$ .

### 3.3. Task-related activation

Stroke subjects performing an active task ( $n=190$ , 16 experiments, 157 foci) exhibited higher activation in the ipsilesional S1M1, SMA, contralesional premotor cortex and contralesional cerebellum (lobule V) whereas higher ALE values were observed in the bilateral BA40, ipsilesional BA7 and posterior part of cingulate area when patients performed a passive motor paradigm ( $n=71$ , 10 experiments, 63 foci) (Fig. 6).

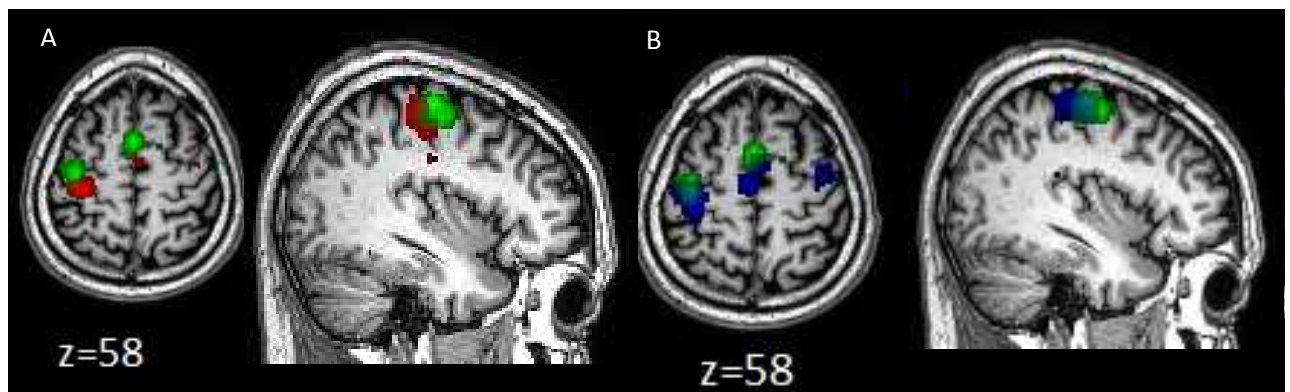
**Figure 6. Comparison between active and passive tasks in stroke patients: higher ALE values in ipsilesional S1M1, SMA, contralesional cerebellum and contralesional premotor cortex for active task (cyan). Higher ALE values in bilateral BA40, posterior part of cingulate area and ipsilesional BA7 are observed for the passive task (gold).**





Differential contrast between activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis for right/affected upper limb versus rest in active (cyan) and passive task (gold) in all stage stroke patients. FDR  $p < 0.05$ .

**Figure 7. A posterior shift of activation within S1M1 and SMA in acute (A) and chronic (B) stage stroke patients was identified comparing with healthy subjects**



A posterior shift can be observed on the overlay maps of ALE maxima for the active impaired or right hand movements in the acute stroke patients (red) relative to the healthy subjects (green) (Panel A) and in the chronic stroke patients (blue) relative to the healthy subjects (green) (Panel B). FDR  $p < 0.05$ .

### 3.4. Shifts in S1M1 and SMA activation over time

When overlaying ALE maps of stroke and healthy subjects groups, the maximum ALE-value in the ipsilesional S1M1 and the SMA in the stroke patients group was posterior (Figure 7) relative to the healthy subject group. This posterior shift can be observed from the acute (Fig 7.A) to the chronic phase (Fig 7. B) after stroke in both S1M1 and SMA regions.

The posterior shift between stroke patients and healthy subjects within SMA was confirmed in the subtraction analysis at both acute and chronic stage (Fig 5.A.B) performing an active paradigm. The analysis of the peak coordinate changes between stroke patients

(mean  $y=-4.90 \pm 9.1$ ) and healthy subjects (mean  $y=1.81 \pm 7.72$ ) confirmed a statistically significant 3,09 mm posterior displacement in the stroke patient group ( $p=0.03$ ). The difference didn't reach statistical significance at the acute ( $y=-5.15 \pm 8.90$ ) stage but a significant posterior shift was identified at the chronic stage ( $y=-5.22 \pm 9.72$  vs  $y=1.81 \pm 7.72$ ;  $p=0.041$ ).

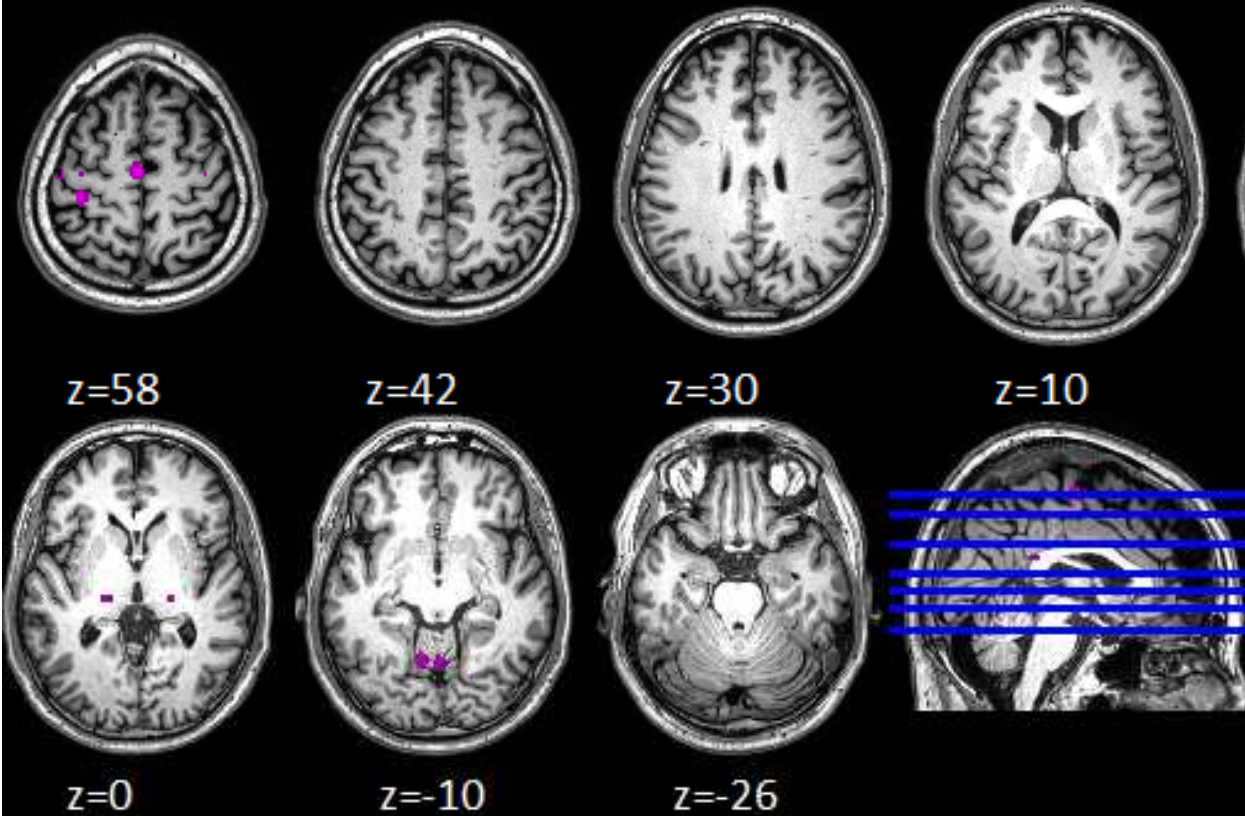
Similarly, a greater activation was shown in M1 area 4a in healthy subjects performing an active task while a shift of the activation was observed to the ventro-caudal part of S1M1 (BA4p) in the stroke patient group (Fig. 5 A.B) but this difference didn't reach statistical significance analyzing the peak coordinate changes ( $y=-17.71 \pm 8.73$ ;  $z=59.29 \pm 7.98$  in controls versus  $y=-20,68 \pm 7.16$  ;  $z=55.68 \pm 6.51$  in stroke patients).

### *3.5. Functional relevance of those plastic changes over time*

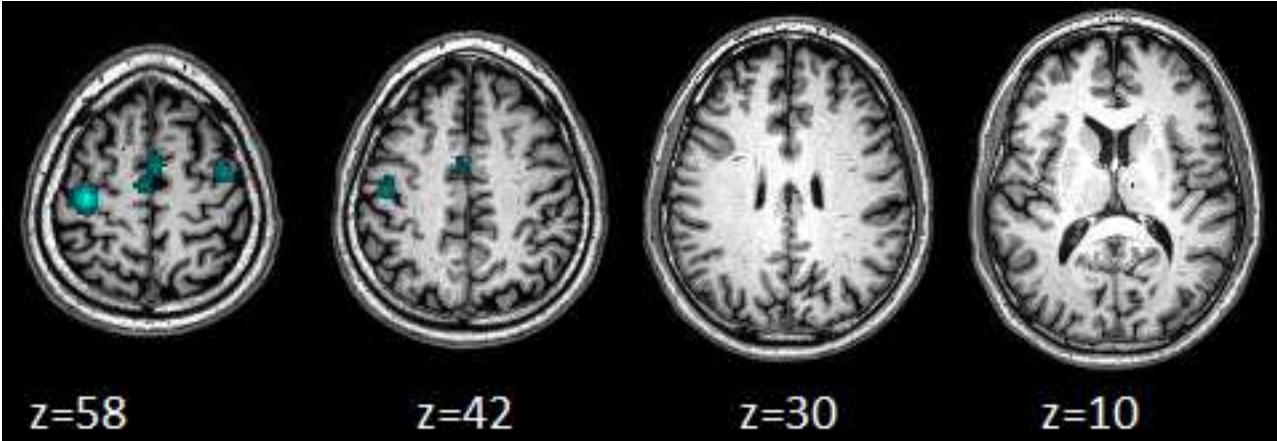
The differential contrast between bad and good recovery at chronic stage post stroke (Fig. 8) shown significant higher ALE values in ipsilesional S1M1, SMA and cingulate motor areas in the good outcome group. The bad outcome group was characterized by a strong contralesional activity in cerebellum culmen, right brainstem and thalamus VPL nucleus, potentially corresponding to the activation of the fastigio-thalamo-cortical tract. Comparing the peak coordinates given in each included study, a statistically significant caudal displacement of the ipsilesional peak of activation within S1M1 in stroke patients with a good recovery versus the bad recovers was observed at the chronic stage post stroke ( $z=54.97 \pm 7.26$  vs  $z=58.55 \pm 3.57$ ;  $p=0.02$ ) .

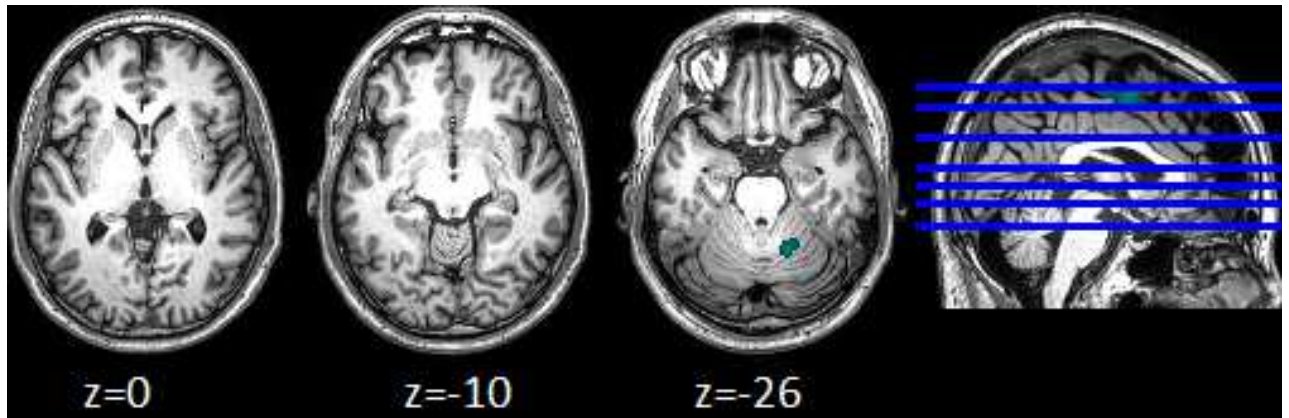
Figure 8. Analysis of recovery: higher ALE values in ipsilesional S1M1 and SMA for good recovers and higher ALE values in cerebellum (culmen), brain stem and thalamus VPL in bad recovers at chronic stage after stroke.

A. Convergence of activation in chronic stage stroke patients with a bad outcome

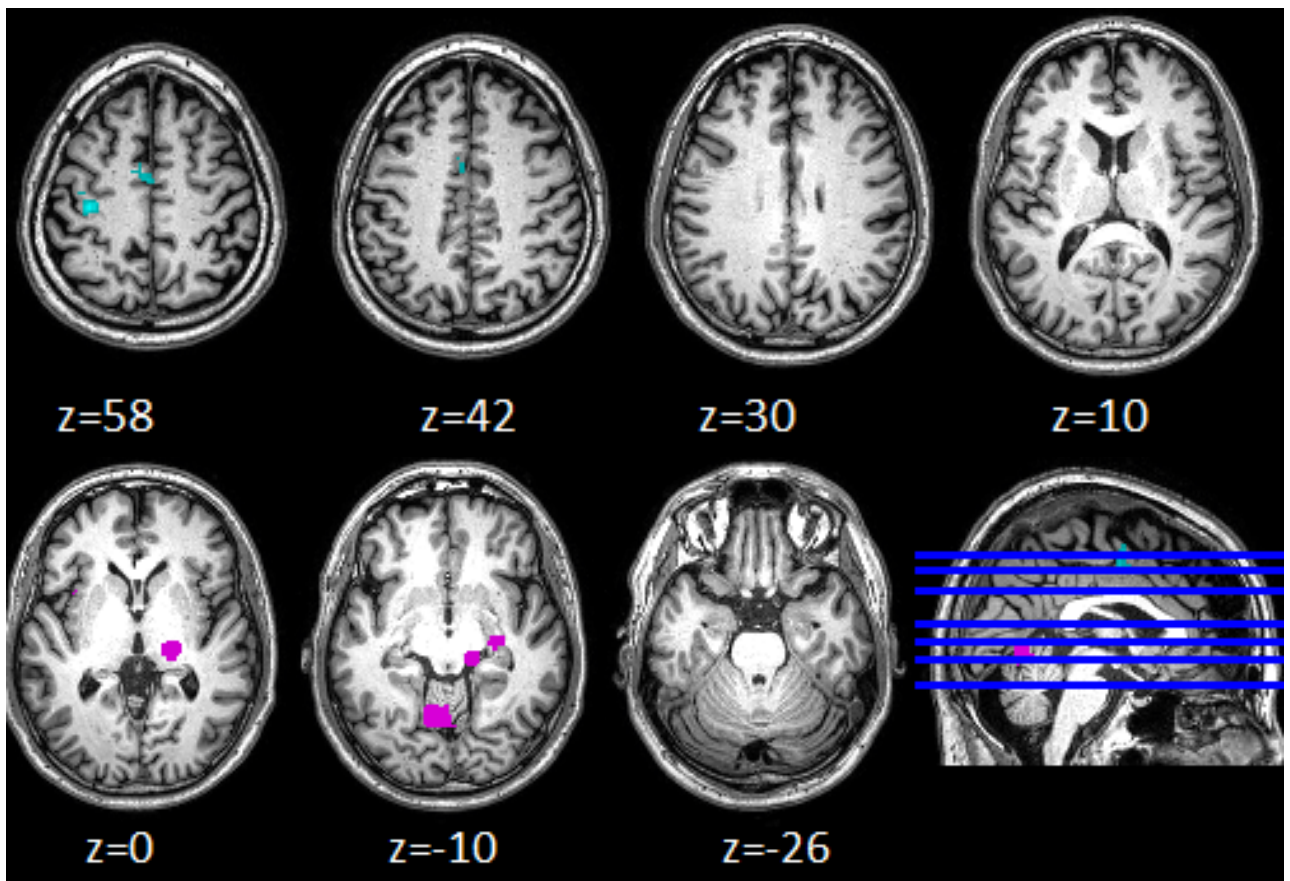


B. Convergence of activation in chronic stage stroke patients with a good outcome





C. Comparison of ALE maxima between good (cyan) and bad (pink) outcome in chronic stage stroke patients.



Individual maps and differential contrast between activation likelihood estimation (ALE) meta-analysis for active right/affected upper limb versus rest in chronic stroke patients (performing an active task) with a good outcome (Cyan) and bad recovery (pink). FDR  $p < 0.05$ .



## 4. Discussion

### 4.1. Evolution over time of central motor network after stroke

#### 4.1.1. Contralesional motor cortex and interhemispheric balance

The additional activation of the contralesional motor cortex (ipsilateral to the movements) in the stroke patients was clearly confirmed in this meta-analysis. This intriguing phenomenon that has been constantly documented in the early post-stroke period has attracted considerable interest because of both its pathophysiology regarding to the role of the contralesional CST and its potential therapeutic implications (Calautti *et al.*, 2007; Stoeckel and Binkofski., 2010). In our meta-analysis, this activation was observed early after stroke and tended to abate over time appearing to be significantly greater at the acute stage comparing with chronic stroke patients. This time course is consistent with previous studies (Marshall *et al.*, 2000; Calautti *et al.*, 2001; Calautti *et al.*, 2007; Sharma *et al.*, 2009) and anatomic studies in rodents which have shown a two-stage plasticity within the contralesional motor cortex with a first dendritic overgrowth and branching in layer V followed by a secondary decrease in number of synapses, perforated post synaptic density and dendritic branching (for review, Nudo *et al.*, 2001). In contrast, higher activation was seen at the chronic stage in ipsilesional motor cortex.

The meaning of this alteration of interhemispheric balance is still unclear and matter of debate in the literature. Two hypotheses can reasonably be considered. This activation may reflect the potential contribution of the ipsilateral descending pathway. Ipsilateral corticospinal projections have been shown for at least nine frontal and posterior areas including M1 and dorsal premotor cortex (dPMC) in the adult brain of nonhuman primates (Galea and Darian-Smith, 1994). Those projections are normally detectable via TMS in healthy children until the age of 10 years probably masked thereafter. We can hypothesize that those fibers would become functionally relevant after a lesion affecting the crossed corticospinal tract. The recruitment of contralesional motor areas may also be the consequence of the activation of transcortical connections, reflecting the patient' effort to perform the task (Gerloff *et al.*, 2006; Calautti *et al.*, 2003) through an adaptive pattern observed in the healthy state. Indeed, a reduction in laterality within motor network has been described when healthy subjects perform a task of increasing complexity (Hummel *et al.*, 2003) or increasing force component (Ward and & Frackowiak, 2003). After stroke, brain

functioning can be compared to a normal state where performance of a highly complex task is demanded and a simple motor task maybe perceived as complex by stroke patients leading to more bilateral activation as seen in healthy subjects. Consistently, Riecker *et al.* (2010) have found an increased finger-tapping frequency-related activity within contralesional motor area in stroke patients. The functional relevance of those hypotheses will be discussed above.

Interestingly, our findings evidenced a more rostral activation in contralesional motor area than the residual activation in ipsilesional motor cortex. This area corresponds to BA4a, (Geyer *et al.*, 1996) which occupies a dorso-rostral location in precentral gyrus variably extended into premotor area 6. This stating is consistent with those of recent studies (Johansen-Berg *et al.* 2002, Lotze *et al.*, 2006) in which inhibitory TMS has been shown to impair performance of a single motor task over dorsal premotor cortex but not in S1M1 suggested that this area is contributing to the performance of the disrupted task after stroke.

#### *4.1.2. Evolution of cerebellum activation over time*

This meta-analysis identified an hypo- activation in contralesional cerebellum comparing stroke patients with healthy subjects. This deactivation was present in the early stage after stroke and was persistent at the chronic stage

Variation in activation within cerebellum after stroke remains poorly investigated. Early deactivation of contralesional cerebellum (ipsilateral to the movements) is a constant finding after stroke. It is not a surprising finding as cerebellum is known to be highly interconnected with M1 through cortico-pontine fibers and dentato-rubro-thalamo-cortical tract. Baron *et al.* (1986) have illustrated with this phenomenon the concept of synaptic depression in spatially distant but connected regions with the stroke area also known as “diaschisis”. This “crossed cerebellar diaschisis” was explained by disruption of the crossed cortico-cerebellar pathways.

Contrary to Von Monakow theory according to recovery was sustained by the resolution of this “metabolic shock”, Pantano *et al* (1986) documented persistent cerebellum deactivation despite clinical recovery. In line with this, in this meta-analysis, activation in contralesional cerebellum decreased early after stroke and remained fewer relative to healthy subjects at the chronic stage. Moreover, activation appeared to be bilateral in

controls whereas it was found only in cerebellum ipsilateral to the movements in stroke patients. Similar to the well known somatotopical organization within S1M1, the cerebellum possesses two inverted topographically organized somatomotor representations. fMRI studies have allowed mapping those motor representations in humans (Grodd *et al.*, 2001; Buckner *et al.*, 2011; Wiestler *et al.*, 2011). An inverted representation was detected extending from lobule V of the anterior lobe (foot, arm, and fingers) to lobule VI (tongue and lip representation). A second representation was detected in the inferior cerebellum (VIII and IX). More recently, Wiestler *et al.* (2011) have localized the representation of the fingers in lobules V and VIII. Consistently with those studies, in this meta-analysis, we documented a pattern of activation within lobule V essentially. In addition, a more cranial and medial vermal activation in cerebellum culmen was found in chronic stroke patients which can suggest a reorganization of motor projections in cerebellum. In autoradiographic monkeys studies of cerebellum connectivity, Asanuma *et al.* (1983) have demonstrated the vermis tightly connected fastigial nucleus to project onto the motor cortex through the bilateral fastigio-thalamo-cortical loop. Preferential using of this tract (to compensate the damaged dentato-rubro-thalamo-cortical loop,?) may also account for bilateral activation in thalamus VPL observed in our findings.

#### 4.1.3. Implication of the parietal somato-sensory areas

Like numerous previous studies, we identified an increase in activation within ipsilesional inferior parietal lobule (BA 40) after stroke tended to abate over time (Loubinoux *et al.*, 2003; Tombari *et al.*, 2004; Calautti *et al.*, 2003; Nelles *et al.*, 2001; 2011).

This activation is not surprising as the tasks which implicate somatosensory information sampling, reaching, precisely tuned grip or discrimination of hand orientation are classically associated with activation in the rostral inferior parietal lobule (Seitz and Binkofski, 2003) through its role in sensorimotor integration. The BA40-ventral premotor cortex is well known to be engaged in the guidance of upper limb movements on the basis of proprioceptive information and play a key-role in grasping movements (Sakata, 2003).

Another critical role of inferior parietal lobule is attention. The idea is that a central attention mechanism resides in PPC, resulting from the rather dramatic results of lesions to this region, which products neglect in humans (Andersen and Buneo, 2003). Enhanced

attention is required to perform the motor task in stroke patients, suggesting the recruitment of the mobilizing primary and secondary somatosensory cortex could be an adaptative strategy. Their involvement in stroke patients might reflect different strategies to carry out the task, even though the task was apparently simple. The lesser recruitment of these areas over time observed in this meta-analysis suggested that recourse to such strategies becomes less necessary with time, in parallel with motor recovery.

#### *4.2. Shifts in activation within ipsilesional motor cortex and supplementary motor area.*

A local reorganization of activation within S1M1 corresponding to a shift of the activation peak maximum has been reported in different directions across functional imaging studies probably depending on investigated patients (Calautti *et al.*, 2001, 2003; Pineiro *et al.*, 2001; Ward *et al.*, 2003a,b; Chollet *et al.*, 1991; Weiller *et al.*, 1993). The present meta-analysis confirmed a ventro-caudal displacement of the ALE maxima in stroke patients relative to healthy controls. However there was no significant dynamic shift when peak coordinates were compared using ANOVA. That's to note this shift reached statistical significance in good recovers compared with patients who presented a bad outcome at chronic stage post stroke. This issue will be discussed below.

A statistically significant shift of motor activation within SMA and cingulate motor cortex in caudal direction was observed relative to healthy subjects since the acute stage after stroke demonstrating an early intra-SMA reorganization. Those results, consistent with Tombari *et al.* (2004) findings, suggest a role of motor areas of the medial wall in post stroke motor network reorganization. SMA is indeed an executive area for voluntary movements, playing a critical role in initiation, motor-programming, motor-planning (Tanji *et al.*, 1996). Through the direct connections with spinal motor neurons (Darian-Smith *et al.*, 1999), SMA may provide an anatomical substrate for motor recovery following interruption of S1M1 output since the acute stage.

### 4.3. Functional relevance of motor reorganization.

#### 4.3.1. Ipsilesional S1M1 cortex

Our meta-analysis confirmed that the activation within ipsilesional S1M1 was associated with motor recovery in chronic stroke patients. This finding is consistent with many cross-sectional and longitudinal studies which have suggested motor recovery to be optimal when the normal pattern of network activation for the particular task studied was reestablished (Calautti *et al.*, 2007; Rehme *et al.*; 2010, 2011; Nelles *et al.*, 2011; Carey *et al.*, 2006; Askim *et al.*, 2009). Similarly, recent studies using multimodal brain imaging, TMS and neurophysiological techniques have shown that one of the most important factors influencing post-stroke motor recovery seems to be integrity of the cortico-spinal tract. Accordingly, the presence of evoke motor potentials (MEPs) on single pulse TMS of ipsilesional S1M1 after stroke is predictive of good recovery (Stinear *et al.*, 2007; Riley *et al.*, 2011) whereas patients who lacked measurable MEPs following TMS could be subdivided into recovery groups through measurement of white matter corticospinal integrity using diffusion tensor imaging (Stinear *et al.*, 2007).

The ventral shift of the activation peak maximum within S1M1 after stroke was associated with recovery. While some studies have reported a shift, in different directions, mainly posterior, medial or ventral in no constant direction probably depending on studied patients (Calautti *et al.*, 2001, 2003; Pineiro *et al.*, 2001; Ward *et al.*, 2003 ; Chollet *et al.*, 1991; Weiller *et al.*, 1993), the functional relevance of such a shift remained questionable (Calautti *et al.*, 2003). Only Carey *et al.* (2006) have reported a posterior shift within S1M1 exclusively observed in patients with good hand recovery, suggesting an adaptative plastic change with reorganization of the motor representations within S1M1. In line with this previous finding, this meta-analysis identified a significant ventral shift only in patients with a good outcome compared with bad recovers at chronic stage after stroke even if we must have to be careful affirming this statement in view of our low sample size and the diversity of the motor task performed by the patients. This ventral displacement can be interpreted as a shift of the activity from the “rostradorsal” BA4a, located on the upper and anterior bank of the central sulcus connected to the premotor cortex, to the “ventrocaudal” Ba4p in the depth of the precentral sulcus (Geyer *et al.*, 1996) consistently with previous findings (Jaillard *et al.*, 2005).

Those changes may be closer to motor-learning induced plasticity within M1 area. According to the well-known Penfield homunculus, each part of the body is represented as a single specific location within M1 but further studies have demonstrated that this functional map breaks down within each somatotopic subareas as the representations of individual movements overlap in the motor cortex. For the upper extremity, representations of digits, elbow, wrist and shoulder may be interlinked in a complex pattern and communicate via a network of dense horizontal bidirectional projections. Individual movements are, therefore, controlled by a network of neurons distributed throughout the primary motor cortex (for review, see Nudo *et al.*, 2001). This complex and redundant organization of M1 provides a support to functional plasticity of motor cortex plasticity. We can hypothesize that those plastic changes within S1M1 area would reflect the unmasking of latent connections, substituting damaged CST fibers to help recovery. Squirrel monkeys learning an object retrieval task have been shown to expand finger representations in the contralateral M1 at the expense of wrist and forearm representations (Nudo *et al.*, 1996). Learning-induced enlargement of limb representations was also observed in humans (Pascual-Leone *et al.*, 1995), the contralateral digit representation in M1 as measured by TMS was significantly enlarged after learning a finger sequence on the piano. Those plastic changes are well known to be associated with structural and functional neuronal changes such as synaptogenesis, enlargement of dendritic fields and modification in synaptic weight and efficacy (LTD and LTP mechanisms) (for review, Hosp and Luft., 2012). We can hypothesize that similar mechanisms, then relayed by axonal sprouting and neurogenesis, may sustain somatotopic maps changes after stroke with the recruitment of representations not usually devoted to this function, suggesting a vicariant process.

Interestingly, Brodmann area 4p has also been associated to attentional modulation (Binkofski *et al.*, 2002). Recruitment of this area in good recovers maybe linked with an increased attention to sensory feedback in stroke patient which can reflect an adaptative and successful strategy to compensate the deficit induced by the damage CST. In line with the findings of this meta-analysis, Sharma *et al.* (2009) have identified a better recovery in chronic stroke patients who showed an increased recruitment of BA4p in a task of motor imagery. They hypothesized that this region maybe involved in encoding spatial components of movement “upstream” from execution that could be specifically targeted during rehabilitation. In conclusion BA 4p may represent a key area for motor recovery.

#### 4.3.2. *Contralesional motor area*

Our study didn't identify a predictive role of the contralesional motor area overactivation. Interestingly, this activation was found both in good and bad recovers at chronic stage after stroke.

Actually, the functional impact of contralesional motor area overactivation after stroke is still controversial; the most important debate evolved around the proposition that contralesional activation might indeed represent a maladaptive rather than a functionally relevant process.

Historically, studying the effects of ablating the cortical motor regions unilaterally and bilaterally, Otto Soltman encountered a remarkable degree of sparing of function in animals operated on as newborns, but not in older-operated dogs and turned to the theory of functional take-over (vicariation) to account for the absence of deficits in his young animals. Neuropsychological and imaging studies in children with congenital hemiplegia have evidenced that there is a remarkable preservation of the motor functions after lesions, supporting the hypothesis that motor function may be compensated by contralesional motor areas in the immature brain. More recently, Lotze *et al.* (2009) investigated a group of young adults with congenital hemiparesis due to small ischemic damage. All of them presented an excellent recovered hand function and exhibited prominent ipsilateral activation in primary motor cortex and dorsal premotor cortex documented in fMRI. Those findings are consistent with previous data in patients with brain ischemic damage acquired later in life. For example, patients suffering from a second stroke in the opposite hemisphere not only develop a new contralateral hemiparesis but also an impairment of the recovered limb, suggesting that the contralesional hemisphere assumes functions that were previously based in the ipsilesional hemisphere. Song *et al.* (2005) reported the case of two patients who developed ipsilateral hemiparesis after a left corona radiata infarct. Both of these patients had previously experienced contralateral hemiparesis after a right-sided supratentorial stroke. Functional MRI demonstrated bilateral motor area activation during paretic left hand movement. The findings of Lotze *et al.* (2006) and Johansen-Berg *et al.* (2002) discussed below also suggested a vicarious function of the controlateral motor areas as inhibitory TMS performed on contralesional PMd was shown to interfere with movements in stroke patients but not in healthy subjects. As above-described, in healthy humans increasing force production and complex hand movements are classically associated with linear increases in BOLD signal in

contralateral motor area and medial motor regions, suggesting that overactivation in those areas after stroke possibly reflect a “global brain effort”. Contralesional PMd may also sustain recovery by non force components of dexterity, speed and rhythmicity (Calautti *et al.*, 2010; Johansen Berg *et al.*, 2002) via its transcallosal connections with the ipsilesional hemisphere.

An alternative hypothesis for the recruitment of the contralesional hemisphere is the recruitment of descending cortico-spinal pathway. However, this issue remained highly controversial since TMS experiments have failed to evoke any muscular response in the affected hand performing excitatory pulses on contralesional motor areas (Gerloff *et al.*, 2006) suggesting that activation within S1M1 ipsilateral to the movement may not represent recruitment of uncrossed CST. Moreover, the higher this activation in those areas, the worse the recovery in most of the studies (Calautti *et al.*, 2007; Johansen-Berg *et al.*, 2002; Ward *et al.*, 2003). These findings support the hypothesis that contralesional activation might represent a maladaptive rather than a functionally relevant process. Along those lines, activation in the contralesional hemisphere could reflect a passive event related to decreased interhemispheric inhibition from the lesioned towards the non-lesioned hemisphere. In contrast, contralesional S1M1 may exert an abnormally high degree of interhemispheric inhibitory drive towards ipsilesional M1 (Grefkes *et al.* 2008). This concept was underpinned by TMS studies showing that inhibitive TMS over motor areas of the intact hemisphere improves motor performance of the affected hand (Liepert *et al.* 2007; Nowak *et al.* 2008). Such reorganization has also been observed in normal aging (Cabeza, 2002; Naccarato *et al.*, 2006). Anatomical studies have suggested an inhibitory connection between the two M1 areas, mediated through excitatory glutamatergic transcallosal fibers, those transcallosal connections may decline with increasing age explaining the decrease in hemispheric balance (Naccarato *et al.*, 2006).

These opposite viewpoints about the role of contralesional motor areas could be interpreted as the modulated effect of time on the recovery processes in terms of age and delay from stroke onset. Activation of contralesional motor areas could reflect an efficient motor function after early stroke with a supportive role and then could reflect a passive mechanism of disinhibition underlined by the damaged contra lateral corticospinal tract at the chronic stage. This hypothesis has been recently documented by connectivity studies in fMRI. As an example, using dynamic causal modeling, Rheme *et al.* (2011a) have described



an early (2 weeks after stroke) positive influence of ipsilesional motor areas on contralesional M1 whereas enhanced negative coupling from contralesional upon ipsilesional M1 was shown at the chronic stage in patients with poorer outcome. In addition, the variety of the methods used in fMRI and PET studies in terms of task designs and lesions topography may contribute to increase the heterogeneity of our data, explaining the divergent activations observed in our study for the contralesional motor region (see Stoeckel and Binkofski in a recent review (2010)).

#### 4.3.3. Medial wall motor areas : SMA and cingulate motor area

Our meta-analysis identified activation within SMA proper to be functionally and recovery relevant at the chronic stage after stroke. This finding is consistent with Carey *et al.* (2006) who reported a significant activation in the bilateral SMA at the initial and 6-month studies only in good recoverers. In Loubinoux *et al.* study (2003), activation within SMA also correlated with a good recovery. We have discussed above the executive role of SMA in voluntary movements. Another critical role of this area is its implication in motor learning (Doyon *et al.*, 2002; Doyon and Benali, 2005; Kakatenaka *et al.*, 2007). A preserved activity within SMA and pre-SMA may be associated with a preserved motor-learning pathway, which may be crucial for motor recovery.

This meta-analysis showed a significant posterior shift of SMA. Although this shift was not correlated with motor recovery, it highlights the plasticity of the medial wall during recovery. SMA proper has been shown to be activated when a sequence of finger movements is well learned and its execution becomes automatic (Doyon *et al.*, 2002) whereas pre-SMA was more activated in the early stage of motor learning (Kakatenaka *et al.*, 2007). Overactivation within SMA proper in well-recoverers may suggest best motor learning and capacities to automate the motor task.

#### 4.3.4. Cerebellum

A pattern of activation associating the vermian culmen region of the cerebellum, mesencephalon and the ventral posterior area of thalamus was observed in bad recoverers at the chronic stage after stroke. The cerebellum is thought to play an important role in

sensorimotor integration and is highly and complexly connected with the motor cortex through the dentothalamocortical tract. Efferent fibers from BA4 relay initially in the pontine nuclei (cortico-pontine tract) and then project to the contralateral cerebellar cortex (pontocerebellar tract) towards the deep dentate cerebellar nucleus. After integration of the information within dentate nucleus, efferent fibers project to a second synapse in the contralateral red nucleus of the mesencephalon and then in thalamus that in turn serves as a relay to the cerebral cortex. Brain activation in the cerebellum ipsilateral to the movements has been previously correlated with motor recovery after stroke (Small *et al.*, 2002). In our results, the activation of the culmen of the vermis suggests the recruitment of a cortico-cerebello-fastigio-thalamo-cortical circuit involving the fastigial and thalamic activation displayed in chronic bad recovers. In contrast to the dentate-thalamo-cortical tract involving the cerebellar hemispheres, the fastigial nucleus, with the cerebellar vermis, has bilateral projections on the VPLO and VLc nuclei of thalamus, as a relay to the motor cerebral cortex (Asanuma *et al.*, 1983). The fastigial nucleus projects caudally to the vestibular nuclei and participates to the reticulo-spinal tract. This tract is usually considered to control proximal and axial muscles, and to be involved mainly in locomotion and posture, contrasting with the corticospinal tract, which is thought to be involved in independent finger movements. Recent data have provided evidence that the reticulo-spinal tract can exert some influence over hand movements (Baker *et al.*, 2011). Although secondary to the corticospinal tract in healthy function, this tract may assume a functional role after corticospinal tract damage. The first clear difference between the two networks concerns the extent of divergence of single descending axons. Corticospinal axons diverge to a small number of motoneuron pool. By flexibly combining these synergistic groups, independent control of the digits can be achieved whereas reticulospinal axons contact many motoneuron pools and tends to facilitate flexors and suppress extensors ipsilaterally (Baker *et al.*, 2011) which can explain that recovered hand movements are poorly fractionated and imbalanced in activation of flexors and extensors. Hence, this cortico-thalamo-fastigio-reticulospinal tract may constitute an example of a behavioral compensatory strategy based on the recruitment of an archaic motor pattern in bad recovers.

#### 4.4. Secondary findings

##### 4.4.1. Effect of task on motor activation

Consistent with Weiller *et al.* (1996) findings, brain activation during passive or active task were almost the same. Not surprisingly, higher activation in lateral and medial wall motor areas (SMA) was observed for the active than for the passive task. The cerebellum (lobule V) ipsilateral to the movements was more activated too. The passive task led to a more caudal activation in the ipsilesional S1M1 and motor cingulate cortex, which was somewhat expected, as the proprioceptive integration is prominent in passive relative to active tasks. Bilateral posterior parietal areas (BA40) which are known to play a key-role in sensorimotor integration showed higher ALE values in patients performing a passive task .

We should note that those posterior activations may have led to bias in the interpretation of the location of ALE maxima between healthy subjects and patients since most of the healthy subjects performed an active paradigm whereas half of patient performed a passive one. Those different conditions could have been responsible for a more posterior activation in the patient group. For this reason, subjects performing a passive task were excluded from the analysis of contrasts and recovery.

##### 4.4.2. Effect of stroke localization

We tested the effect of stroke localization performing a separate analysis with sub-cortical locations only. The results didn't differ from those of all patient which is not surprising as 89% of the stroke patients included in the meta-analysis have sub cortical lesions. We didn't have enough subjects to perform an additional analysis of cortical locations only.

#### 4.5. Limitations

Inclusion bias have been minimized by an exhaustive review of literature and the systematic exclusion of studies with duplicated subjects. Similarly, studies with a paradigm implicating more than a motor content (i.e.cognitive load) have been excluded too. Only the studies with a total coverage of brain (including cerebellum) were included to limit the sur-representation of foci in some areas.

However, a strong limit of this work is the heterogeneity between studies. Actually, a meta-analysis can only test factors which can be systemized across experiments. As examples, stroke locations, hand dominance can't be control across studies as it was not yet possible to conduct a meta analysis on individual data.

Variability in stroke location, motor impairment, complexity, kind of motor task and time post stroke were the principal sources of variability. Even if reported information about those variables was often complete in studies, performing a separate meta-analysis for each variable was not possible retaining sufficient power. Particularly, study of recovery was limited by few studies with a complete motor evaluation and a great variability in the motor scales used to assess motor recovery.

## **5. Conclusion**

This meta-analysis highlighted five essential points in motor related activation after stroke:

- We clearly confirmed a consistent additional activation of contralesional motor areas early after stroke which tended to abate over time underlining a progressive restoration of the interhemispheric balance.
- We documented an early reorganization of neural activity within SMA and ipsilesional motor cortex after stroke.
- A decrease of the activation in contralesional cerebellum was evidenced in stroke patients.
- A good recovery after stroke appeared to be associated with activation in SMA and ipsilesional motor cortex. In contrast, a bad recovery appeared to be linked with a cerebellum vermal activation which may be therefect of behavioral compensatory strategies implicating the fastigio-thalamo-cortical loop and reticulo-spinal tract.
- Plastic changes within S1M1 with a shift in activity from BA4a to BA4p appeared to be linked with a good recovery, suggesting a vicariant process.

In conclusion, cerebral reorganization undoubtedly contributes to functional recovery after stroke, but it is clear that a more detailed understanding of the natural history of these processes is required. Functional imaging data can contribute to predictive models of the potential for therapy driven improvements in function, the challenge being to determine the best treatment adapted to each patient.

## 6. Supplemental data

### 6.1. Scales used to determine stroke recovery

- **NIHSS** (Brott *et al.*, 1989) is a 15-item impairment scale assessing level of consciousness, extraocular movements, visual fields, facial muscle function, extremity strength, sensory function, coordination (ataxia), language (aphasia), speech (dysarthria), and hemi-inattention (neglect). Each item is scored from 0 - 2, 0 - 3, or 0 - 4, and untestable items are scored as "UN". A score of 0 indicates normal performance. Total score on the NIHSS ranges from 0 to 42, higher values reflecting more severe cerebral infarcts. A score > 25 defines a very severe neurological impairment, a score from 5 to 14, a mild to a severe neurological impairment, a score < 5 a mild impairment.

- **European stroke scale** (Hantson *et al.*, 1994) scores from 0 (maximally affected) to 100 (healthy person) and evaluates level of consciousness, comprehension, speech, visual field, gaze, facial movement, arm in outstretched position, arm raising, extension of wrist, pinch grip, leg maintained in position, leg flexing, dorsiflexion of foot and gait.

- **Barthel index** (Mahoney and Barthel., 1965) is a widely used measure of functional disability. The scale consists of 10 items corresponding to 10 ADL activities including: feeding, bathing, grooming, dressing, bowel control, bladder control, toileting, chair transfer, ambulation and stair climbing. Total score ranges from 0 (totally dependent) to 100 (totally independent). For each item, 10 is attributed if the patient can perform the activity independently, 5 with some assistance, 0 if he is totally dependent. Dependence severity is further stratified in the following way: 0-20 total dependence, 21-60 severe dependence, 61-90 moderate dependence and 91-99 slight dependence.

- **modified Rankin Score** (Rankin, 1957) is a single item scale. The original Rankin Scale was developed in 1957 and was modified in 1988 as part of a study of aspirin in stroke prevention (UK-TIA Study Group, 1988) and renamed the mRS. The scale evaluates the level of functional independence with reference to pre-stroke activities rather than on observed performance of a specific task. It consisted of five grades representing no, slight, moderate, moderately severe, and severe disability.

mRS: 0 No symptoms 1 No significant disability despite symptoms; able to carry out all usual duties and activities 2 Slight disability: unable to carry out all previous activities but able to look after own affairs without assistance 3 Moderate disability: requiring some help, but able to walk without assistance 4 Moderately severe disability: unable to walk without assistance, and unable to attend to own bodily needs without assistance 5 Severe disability: bedridden, incontinent, and requiring constant nursing care and attention.

- **Action Research Arm Test (ARAT)** (Carroll, 1965; Lyle *et al.*, 1981) was designed to be representative of the major activities of the upper limb in everyday activities of daily living. It is a performance test that consists of 4 domains: grasping (lifting up different size objects), gripping (holding and moving objects), pinching (picking up small objects), and gross movement (eg, hand to mouth) involving 19 movements. The total score on the ARAT ranges from 0 to 57, with the lowest score indicating that no movements can be performed, and the upper score indicating normal performance. The ARAT scores is a continuous measure, with no categorical cutoff scores.

- **Ashworth scale** (Wade *et al.*, 1992).

It is one of the most widely used methods of measuring spasticity.

1. No increase in muscle tone. 2. Slight increase in tone giving a “catch” when affected part is moved in flexion or extension. 3. More marked increase in tone but affected part is easily flexed. 4. Considerable increase in tone; passive movement difficult. 5. Affected part is rigid in flexion or extension.

- **Motricity Index** (Wade *et al.*, 1992) scores from 0 to 100. Hand motor function was assessed by this scale (0–33): no movement (score 0), beginnings of prehension (score 11), ability to grip cube but not against gravity (score 19), ability to grip cube against gravity, but not against weak pull (score 22), ability to grip cube against pull, but weaker than the other side, (score 26), normal pinch grip (score 33).

- **Fugl Meyer Assessment UL** (Fugl-Meyer, Jaasko, Leyman, Olsson, & Steglind, 1975; Gladstone, Danells, & Black, 2002).

This scale is designed to assess motor functioning, balance, sensation and joint functioning in patients with post-stroke hemiplegia. The FM-UL test evaluated supination/pronation, flexion/extension, adduction/opposition of the UL (shoulder, elbow, forearm, wrist, hand, finger) and scores from 0 to 66. Each movement is assessed using a 3-point scale from 0 (no movement), to 3 points (normal performance). A mild impairment was defined by a FM-UL score of 60–66. Scores of 22–59 were considered as moderate and scores of 0–21 as severe impairment.

- **UL MAS** (Carr, Shepherd, Nordholm, & Lynne, 1985).

The Motor Assessment Scale (MAS) is a performance-based scale that was developed as a means of assessing everyday motor function in patients with stroke. The scale consists of 8 items corresponding to 8 areas of motor function. Patients perform each task 3 times and the best performance is recorded: Supine to side lying, supine to sitting over the edge of a bed, balanced sitting, sitting to standing, walking, upper-arm function, hand movements, advanced hand activities. The UL MAS is a subscale in which only the three upper limb items are used as a scale to assess upper limb function. All items are rated on a 7-point scale. A score of 6 indicates optimal motor behavior. A score of 4 on this item indicates a consistently normal response, a score > 4 indicates persistent hypertonus, and a score < 4 indicates various degrees of hypotonus. The maximum MAS-UL score is 18. 14–18 points indicates a mild impairment, 3–13 points a moderate and 0–2 points as severe impairment.

## *6.2. Classification of recovery*

**Table 3. Classification of recovery**

<i>Study</i>	<i>Patients</i>	<i>Foci</i>	<i>Time post stroke</i>	<i>Stage</i>	<i>Outcome</i>	<i>Mean NIHSS</i>	<i>SD</i>	<i>Mean mRS</i>	<i>SD</i>	<i>Mean UL FM</i>	<i>SD</i>	<i>Mean BI</i>	<i>SD</i>	<i>Other scales</i>
Askim et al.,2009	12	11	3 months	chronic	good			1	0,3			100	0	UL MAS 15+/-1,9
Calautti et al., 2001	5	10	92 to 348 days	chronic	good							95	5	ESS 85+/-7
Calautti et al.,2007	19	5	> 3 months (D92 to D1380)	chronic	good									ESS 88,6+/-7,3
Carey et al., 2006	5	3	6 months	chronic	good	0,4	0,5							ARAT 54.2+/-3.6
"	4	4	6 months	chronic	bad	4,25	1,7							ARAT 11+/-6.5
Jaillard et al., in prep.	19	5	4 to 6 months	chronic	good									
Lotze et al., 2012	14	7	>5 months (14,2+/-5 months)	chronic	good	1	NR							
Luft et al., 2004	9	7	53,2 months	chronic	bad					29,8	9,6			
Luft et al., 2004	11	21	53,2 months	chronic	bad					35,5	13			
Nelles et al., 2011	5	3	23+/-8 days + 8 weeks	chronic	bad					43,4	9,4			
"	5	7	23+/-8 days + 8 weeks	chronic	bad					7,2	6			
Riecker et al., 2010	8	5	3,5+/-0,5 years	chronic	good	1,75	0,46							
Struppler et al., 2007	8	8	3 to 54 months	chronic	bad									Ashworth 3,25+/-0,5
Tombari et al.,2004	8	9	12 months	chronic	good	2,9	3,6					92,5	19,3	Hand MI 31,25+/-3,2; Ashworth 0,5+/-1,4; MI 94,3+/-9,3



### 6.3. IRM/PET motor Paradigm

All the task paradigms consisted of several epochs alternating between rest and activation. For the active condition, the patients and the controls were instructed to perform an active auditory, visually or self-paced motor task involving distal upper limb at a variable frequency from 0,5. to 6 Hz according to the different studies. Most of the activation tasks consisted of finger tapping paradigms (Askim *et al.*, 2009; Butefish *et al.*, 2005; Calautti *et al.*, 2001; Calautti *et al.*, 2007; Carey *et al.*, 2006; Seitz *et al.*, 1998; Sharma *et al.*, 2009b; Riecker *et al.*, 2010; Struppler *et al.*, 2007). Some of the paradigms involved a more proximal segment of upper limb as hand ( Lotze *et al.*, 2012 ; Tombari *et al.*, 2004 ; Tardy *et al.*, 2006 ; Rheme *et al.*, 2009 ; Pariente *et al.*, 2001 ; Marshall *et al.*, 2009) or elbow flexion-extension movements ( Luft *et al.*, 2004 ; Nelles *et al.*, 2011). Other studies have employed a passive paradigm consisted of passive wrist (Dechaumont *et al.*, 2008; Lindberg *et al.*, 2007, 2009; Loubinoux *et al.*, 2003) or elbow movements ( Nelles *et al.*, 1999a ; 2001; 2011).

### 6.4. Classification of stroke stage

To study the impact of time post stroke on the motor patterns of activation, the stroke to imaging delay has been divided into 3 stages. Those stages were designed according to studies which have addressed natural history of stroke recovery (for review Cramer *et al.*, 2008). The acute stage was defined from 2 to 35 days after stroke onset since studies of stroke recovery have shown the most important improvements within the first month after stroke. The subacute stage was defined as the delay from J 35 to 3 months after stroke as spontaneous motor recovery is more likely to occur beyond these 3 months. The chronic stage was defined as a delay over 3 months.

### 6.5. MNI coordinates of ALE- maxima values

**Table 4. MNI coordinates for ALE-maxima in stroke patients (n=251, 25 experiments, 205 reported foci). Affected upper limb versus rest. FDR pN0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	ALE Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Precentral gyrus	L	4	522	-34	-24	56
Medial sup. frontal gyrus	L	6	345	2	-4	52
Medial sup. frontal gyrus	L	6	270	-4	-14	56
Cingulate gyrus	L	24	118	-4	-20	36
Inferior parietal lobule	L	40	156	-50	-28	28
Postcentral gyrus	L	2	99	-42	-18	30
Med. Ped Cereb.	L		131	-22	-40	-34
Superior temporal gyrus	L	22	123	-54	6	6
Precentral gyrus	R	4	225	42	-8	56
Inferior parietal lobule	R	40	167	50	-30	28
Insula	R	13	151	54	-34	20
Inferior parietal lobule	R	40	145	52	-30	40
Cerebellum HVD	R		224	16	-54	-22
Cerebellum, Vermis	R		104	2	-60	-18
Supramarginal gyrus	R	40	137	64	-40	34
Insula	R	13	122	36	0	0
Inferior frontal gyrus	R	44	115	54	6	16

**Table 5. MNI coordinates for ALE-maxima in healthy subjects (n=145, 11 experiments, 118 reported foci). Right upper limb versus rest. FDR pN0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	ALE Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Precentral gyrus	L	4	248	-36	-16	60
Precentral gyrus	L	4	201	-38	-12	54
Medial sup. frontal gyrus	L	6	226	0	4	58
Medial sup. frontal gyrus	L	6	85	-4	-6	68
Insula	L	13	138	-50	-22	24
Pre-motor cortex	L	6	120	-52	-4	40
Cerebellum, HVIb	L		100	-26	-56	-24
Cerebellum, HVIb	L		87	-36	-58	-26
Thalamus VPL nucleus	L		100	-16	-18	0
Insula	R	13	184	60	-30	22
Cerebellum HVC-d	R		203	18	-48	-20
Cingulate gyrus	R	32	120	4	16	42
Cerebellum, Vermis	R		135	6	-62	-14
Postcentral gyrus	R	2	95	56	-20	42
Inferior parietal lobule	R	40	94	52	-26	46

**Table 6. MNI coordinates for ALE-maxima in healthy subjects performing an active task (n=119, 8 experiments, 71 reported foci). Affected upper limb versus rest. FDR pN0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Precentral gyrus	L	4	230	-38	-16	60
Precentral gyrus	L	4	197	-38	-12	54
Medial Sup. Frontal gyrus	L	6	222	0	4	58
Insula	L	6	120	-52	-4	40
Cingulate gyrus	L	13	107	-50	-22	22
Cerebellum HVlb	L		99	-26	-56	-24
Cerebellum HVc-d	R		203	18	-48	-20
Cingulate gyrus	R	32	119	4	16	42
Postcentral gyrus	R	2	95	56	-20	42
Inferior Parietal Lobule	R	40	94	52	-26	46
Superior Temporal Gyrus	R	42	101	60	-32	16

**Table 7. MNI coordinates for ALE-maxima in acute stage stroke patients (n=151, 16 experiments, 120 foci). Affected upper limb versus rest. FDR pN0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Cerebellum, HVlb	L		93	-24	-42	-34
Cingulate Gyrus	L	24	88	-2	-2	42
Insula	L	13	80	-52	-40	26
Parietal inferior lobule	L	40	95	-50	-30	28
Postcentral gyrus	L	2	95	-42	-18	32
Precentral gyrus	L	4	233	-34	-24	54
Cingulate gyrus	L	6	83	-4	-20	46
Cerebellum, HVe	R		127	18	-50	-28
Cerebellum, HVc-d	R		80	14	-54	-20
Medial sup. frontal gyrus	R	6	180	2	-4	52
Parietal inferior lobule	R	40	112	50	-30	30
Precentral gyrus	R	4	100	38	-10	52

**Table 8. MNI coordinates for ALE-maxima in acute stage stroke patients performing an active task (n=103, 9 experiments, 84 reported foci). Affected upper limb versus rest. FDR pN0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Postcentral gyrus	L	3	174	-34	-26	56
Postcentral gyrus	L	3	106	-38	-20	46
Medial Sup. Frontal gyrus	L	6	105	-4	-2	52
Medial Sup. Frontal gyrus	L	6	101	-4	-8	50
Postcentral gyrus	L	2	90	-42	-18	32
Precentral gyrus	L	4	74	-44	-8	28
Cerebellum, HVIb	L		93	-24	-42	-34
Medial Sup. Frontal gyrus	R	6	100	4	-8	56
Cerebellum, HVe	R		127	18	-50	-28
Cerebellum, HVc-d	R		79	14	-54	-20
Precentral gyrus	R	4	95	36	-10	50

**Table 9. MNI coordinates for ALE-maxima in chronic stage stroke patients (n=139, 15 experiments, 114 reported foci). Affected upper limb versus rest. FDR p<sub>0.05</sub> at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Cerebellum, Vermis	L		90	0	-60	-14
Cerebellum, Vermis	L		83	0	-60	-14
Frontal opercular region	L	44	110	-52	6	6
Medial sup. frontal gyrus	L	6	193	-4	-14	58
Postcentral gyrus	L	3	213	-44	-16	52
Precentral gyrus	L	4	275	-36	-20	56
Cerebellum, HVb	R		145	16	-56	-22
Insula	R	13	93	54	-34	22
Medial sup. frontal gyrus	R	6	157	2	-2	54
Premotor cortex	R	6	129	42	-6	58
Thalamus VL nucleus	R		88	10	-12	10

**Table 10. MNI coordinates for ALE-maxima in chronic stage stroke patients performing an active task (n=132, 14 experiments, 105 reported foci). Affected upper limb versus rest. FDR p<sub>0.05</sub> at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Precentral gyrus	L	4	275	-36	-20	56
Postcentral gyrus	L	3	213	-44	-16	52
Medial Sup. Frontal Gyrus	L	6	193	-4	-14	58
Medial Sup. Frontal Gyrus	L	6	157	2	-2	54
Precentral gyrus	L	44	110	-52	6	6
Cerebellum, vermis	L		90	0	-60	-14
Premotor cortex	R	6	129	42	-6	58
Cerebellum, HV-b	R		145	16	-56	-22
Inferior parietal lobule	R	40	103	52	-30	42
Insula	R	13	93	54	-34	22

**Table 11. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast acute > chronic stroke patients. Affected upper limb (active tasks) versus rest. FDR pID0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value	x	y	z
Inferior parietal lobule	L	40	3.29	-53	-28	31
Inferior parietal lobule	L	40	3.12	-54	-28	26
Inferior parietal lobule	L	40	2.64	-52	-40	29
Inferior parietal lobule	L	40	2.80	-63	-31	34
Postcentral gyrus	L	2	2.40	-43	-25	33
Postcentral gyrus	L	2	2.10	-48	-16	30
Postcentral gyrus	L	2	2.09	-36	-22	36
Postcentral gyrus	L	3	1.95	-32	-22	44
Cingulate gyrus	R	24	2.45	20	-2	38
Premotor cortex	R	6	2.50	36	-4	38

**Table 12. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast chronic > acute stroke patients. Affected upper limb (active tasks) versus rest. FDR pID0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value	x	y	z
Cerebellum, Vermis	L		1.76	-5	-64	-14
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.12	-4	-12	66
Medial sup. frontal gyrus	L	6	1.83	-4	-20	60
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.44	-4	-2	72
Postcentral gyrus	L	3	2.44	-44	-20	56
Thalamus, VPL nucleus	R		1.74	21	-23	3
Cerebellum, Vermis	R		2.05	8	-64	-6
Cerebellum, Vermis	R		2.03	6	-60	-6
Cerebellum, Vermis	R		2.03	6	-64	-10
Inferior parietal lobule	R	40	2.12	56	-30	46
Medial sup. frontal gyrus	R	6	1.83	6	4	64
Medial sup. frontal gyrus	R	6	1.80	6	4	58
Medial sup. frontal gyrus	R	6	1.84	10	2	68
Postcentral gyrus	R	3	2.16	48	-26	52
Postcentral gyrus	R	3	1.99	44	-28	54

**Table 13. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast acute stroke patients > healthy subjects. Affected upper limb (active tasks) versus rest. FDR pID0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value	x	y	z
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.42	2	-14	52
Precentral gyrus	L	4	2.24	-28	-26	50
Precentral gyrus	L	4	2.26	-38	-16	36
Cingulate gyrus	R	24	3.12	20	-24	44
Medial sup. frontal gyrus	R	6	2.27	6	-12	50
Premotor cortex	R	6	2.10	38	-8	38
Premotor cortex	R	6	3.01	18	-22	50

**Table 14. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast healthy subjects > acute stroke patients. Affected upper limb versus rest. FDR pID0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value	x	y	z
Inferior parietal lobule	L	40	2.59	-64	-22	24
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.50	0	2	66
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.47	2	2	62
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.46	2	4	58
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.18	-4	-2	72
Precentral gyrus	L	4	3.12	-28	-16	68
Precentral gyrus	L	4	2.18	-34	-12	54
Cerebellum, HVb	R		1.98	16	-46	-14
Cerebellum, HVb	R		1.96	19	-48	-16
Cerebellum, HVd	R		1.87	17	-42	-20
Cingulate gyrus	R	24	2.91	4	10	46
Inferior parietal lobule	R	40	2.97	66	-24	28
Inferior parietal lobule	R	40	2.15	54	-26	50
Medial sup. frontal gyrus	R	6	2.69	4	-2	74
Medial sup. frontal gyrus	R	6	2.67	8	4	62
Medial sup. frontal gyrus	R	6	2.66	4	0	70
Medial sup. frontal gyrus	R	6	2.41	6	0	66
Postcentral gyrus	R	2	1.87	52	-20	46
Superior temporal gyrus	R	42	2.65	66	-32	22

**Table 15. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast chronic stroke patients > healthy subjects. Affected upper limb (active task) versus rest. FDR pID0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value	x	y	z
Medial sup. frontal gyrus	R	6	2.26	4	-14	54
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.05	0	-20	54
Medial sup. frontal gyrus	L	6	1.97	-2	-22	58
Postcentral gyrus	L	2	2.41	-48	-20	52

**Table 16. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast healthy subjects > chronic stroke patients. Affected upper limb versus rest (active tasks). FDR pID0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value	x	y	z
Cerebellum, HVe	L	40	1.76	-31	-57	-25
Inferior parietal lobule	L	40	3.16	-65	-29	35
Inferior parietal lobule	L	40	2.99	-62	-24	30
Inferior parietal lobule	L	40	2.97	-60	-23	25
Inferior parietal lobule	L	40	2.88	-54	-24	26
Inferior parietal lobule	L	40	2.85	-55	-28	28
Inferior parietal lobule	L	40	2.82	-52	-30	24
Inferior parietal lobule	L	40	2.76	-60	-34	34
Inferior parietal lobule	L	40	2.52	-65	-35	30
Inferior parietal lobule	L	40	2.51	-52	-20	22
Inferior parietal lobule	L	40	2.33	-48	-28	22
Postcentral gyrus	L	2	3.01	-57	-19	30
Precentral gyrus	L	4	3.12	-58	-6	34
Precentral gyrus	L	4	2.25	-60	4	38
Precentral gyrus	L	4	2.02	-59	6	43
Precentral gyrus	L	4	2.05	-30	-6	54
Premotor cortex	L	6	2.83	-26	-8	70
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.07	-2	4	62
Cerebellum, HVd	R		1.88	20	-44	-22
Cerebellum, HVb-c	R		1.87	12	-44	-18
Cerebellum, HVd	R		1.86	14	-42	-22
Cerebellum, HVb	R		1.85	20	-44	-16
Inferior parietal lobule	R	40	2.91	68	-24	28
Inferior parietal lobule	R	40	2.35	62	-28	22

**Table 17. MNI coordinates for ALE-maxima in chronic stroke patients with a good outcome (n=90, 8 experiments, 51 foci). Affected upper limb versus rest (active tasks). FDR p<0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Medial sup. frontal gyrus	L	6	148	2	-2	54
Medial sup. frontal gyrus	L	6	115	-4	-14	56
Precentral gyrus	L	4	251	-36	-20	56
Cerebellum, HVd	R		145	16	-56	-22
Inferior parietal lobule	R	40	103	52	-30	42
Premotor cortex	R	6	126	42	-6	58

**Table 18. MNI coordinates for ALE-maxima in chronic stroke patients with a bad outcome (n=42, 6 experiments, 54 foci). Affected upper limb versus rest (active tasks). FDR p<0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Thalamus VPL	L		70	-19	-21	0
Cerebellum, vermis	L		78	0	-60	-12
Cerebellum, vermis	L		87	-10	-60	-8
Postcentral gyrus	L	40	98	-36	-30	60
Cingulate gyrus	L	24	68	0	-38	20
Premotor cortex	L	6	95	-2	-14	58
Thalamus, VPL	R		70	19	-23	0

**Table 19. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast good recovery > bad recovery. Affected upper limb versus rest. FDR p<0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value	x	y	z
Precentral gyrus	L	4	2.71	-36	-22	52
Precentral gyrus	L	4	1.83	-38	-14	46
Precentral gyrus	L	4	1.78	-40	-14	50
Cingulate gyrus	L	24	2.09	-2	-6	44
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.07	-2	-6	50
Medial sup. frontal gyrus	L	6	2.03	-4	-4	54
Cingulate gyrus	L	24	1.78	-10	-2	50
Cingulate gyrus	L	24	1.76	-10	-4	44
Cingulate gyrus	L	24	1.75	-5	3	45



**Table 20. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast bad > good recovery. Affected upper limb versus rest. FDR pID0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value	x	y	z
Brainstem	R		2.29	30	-15	-8
Thalamus VPL	R		1.88	19	-23	0
Cerebellum, vermis	L		1.93	-5	-62	-6
Cerebellum, vermis	L		1.93	-17	-74	-13

**Table 21. MNI coordinates for ALE-maxima in stroke patients performing a passive task (n=63, 9 experiments, 59 reported foci). Affected upper limb versus rest. FDR pN 0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Medial. Sup Frontal gyrus	L	6	123	-2	-18	48
Medial. Sup Frontal gyrus	L	6	122	2	-4	52
Cingulate gyrus	L	24	75	-4	-20	38
Cingulate gyrus	L	31	74	-8	-20	40
Cingulate gyrus	L	24	66	0	0	42
Inferior parietal lobule	L	40	176	-50	-28	28
Precentral gyrus	L	4	204	-34	-24	54
Inferior parietal lobule	L	40	77	-28	-36	54
Cerebellum, Hve	L		120	-24	-68	-26
Cerebellum, Hvd	L		101	0	-58	-22
Inferior parietal lobule	R	40	169	48	-30	28
Inferior parietal lobule	R	40	124	64	-40	34

**Table 22. MNI coordinates for ALE-maxima in stroke patients performing an active task (n=190, 16 experiments, 157 reported foci). Affected upper limb versus rest. FDR pN 0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value (10 <sup>-4</sup> )	x	y	z
Precentral gyrus	L	4	390	-34	-24	56
Postcentral gyrus	L	3	314	-42	-16	52
Premotor cortex	L	6	85	-44	-2	58
Medial Sup. Frontal gyrus	L	6	261	-4	-14	56
Medial Sup. Frontal gyrus	L	6	258	-2	2	54
Med Ped. Cereb	L		131	-22	-40	-34
Superior temporal gyrus	L	22	123	-54	6	6
Precentral gyrus	R	4	210	42	-8	56

Cerebellum. HVd	R		224	16	-54	-22
Cerebellum. Vermis	R		104	2	-60	-18
Insula	R	13	134	56	-34	18
Inferior parietal lobule	R	40	134	52	-30	42
Lentiform nucleus	R		121	36	0	0
Superior temporal gyrus	R	42	109	66	-28	16
Inferior frontal gyrus	R	44	105	54	6	14

**Table 23. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast active > passive task. Affected upper limb versus rest. FDR pID0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	BA	Side	Ale Value	x	y	z
Postcentral gyrus	3	L	2.82	-42	-18	58
Postcentral gyrus	3	L	2.74	-34	-30	64
Precentral gyrus	4	L	2.41	-34	-12	48
Postcentral gyrus	2	L	2.33	-42	-20	48
Cingulate gyrus	24	L	2.89	-12	-4	48
Medial Sup. Frontal gyrus	6	L	2.57	-6	-6	58
Cingulate gyrus	24	L	2.48	-14	2	44
Precentral gyrus	4	L	2.30	-48	4	48
Medial Sup. Frontal gyrus	6	R	2.26	6	-12	62
Medial Sup. Frontal gyrus	6	R	2.25	4	-8	64
Precentral gyrus	4	R	2.47	34	-16	60
Premotor cortex	6	R	2.27	34	-8	56
Premotor cortex		R	2.21	36	-6	64
Premotor cortex		R	2.19	42	-12	60
Cerebellum HVd		R	2.39	16	-54	-22
Cerebellum HVd		R	2.17	14	-60	-18
Cerebellum HVd		R	2.16	12	-54	-28
Cerebellum HVe		R	2.02	12	-50	-26
Cerebellum HVe		R	1.75	10	-60	-4

**Table 24. ALE-maxima MNI coordinates for the differential contrast passive > active task. Affected upper limb versus rest. FDR pID0.05 at the voxel-level, FWE-corrected at the cluster level.**

Region	Side	BA	Ale Value	x	y	z
Superior temporal gyrus	L	41	3.89	-53	-35	28
Cingulate gyrus	L	24	1.76	-24	-38	46
Superior parietal lobule	L	7	1.71	-29	-45	45
Insula	R	13	2.68	50	-25	26
Inferior parietal Lobule	R	40	2.88	61	-46	37
Inferior parietal Lobule	R	40	2.67	62	-38	32

### **III. CONCLUSION**

THESE SOUTENUE PAR : Isabelle FAVRE

**TITRE : Réorganisation des aires motrices après un infarctus cérébral: Meta-analyse des études de neuro-imagerie fonctionnelle**

**CONCLUSION**

L'accident vasculaire cérébral (AVC) représente la première cause de handicap acquis de l'adulte dans notre pays, le déficit moteur constituant la séquelle la plus fréquente. Sa prise en charge thérapeutique est basée sur la rééducation motrice, qui repose sur la réorganisation neuronale des aires motrices cérébrales, permettant la récupération motrice.

Ces deux dernières décennies ont vu l'essor de l'imagerie fonctionnelle, en particulier de l'IRM fonctionnelle (IRMf), qui permet d'étudier les processus de réorganisation neuronale impliqués dans la récupération motrice post-AVC. Ces processus sont essentiellement fondés sur le concept de plasticité cérébrale, impliquant l'activation du cortex moteur et prémoteur contra-lésionnel, ainsi qu'une réorganisation topographique au sein du cortex moteur de l'hémisphère lésé. Néanmoins, la présence de données contradictoires et la taille modeste des effectifs dans les études publiées limitent l'interprétation de ces résultats. De surcroît, la signification fonctionnelle de la réorganisation des réseaux neuronaux et son impact sur la récupération motrice restent encore aujourd'hui controversés.

L'apport d'une méta-analyse (MTA) est de permettre de faire la synthèse des études publiées en palliant au manque de puissance des études individuelles. Dans ce travail, nous avons effectué une MTA de l'ensemble des études publiées en neuro-imagerie fonctionnelle sur l'activation cérébrale liée à une tâche motrice après la survenue d'un AVC, sur la base des coordonnées des aires activées rapportées dans ces travaux. L'objectif de ce travail était de mettre en évidence l'évolution dynamique temporelle de l'activation motrice et de déterminer l'impact des patterns d'activation observés sur la récupération motrice.

Les résultats de cette méta-analyse, basés sur l'inclusion de 24 études et 251 patients, sont les suivants :

- (1) Les aires motrices contra-lésionnelles sont activées à la phase précoce de l'AVC, cette activation tendant à régresser au cours du temps avec la restauration progressive de la balance inter-hémisphérique.

(2) Les aires motrice primaire et supplémentaire homolatérales à la lésion sont activées dès la phase aiguë, cette activation se renforçant à la phase chronique.

(3) L'activation canonique du cervelet est plus faible chez les patients que chez les sujets sains.

(4) L'activation homolatérale à la lésion du cortex moteur et de l'aire motrice supplémentaire est associée à bonne récupération motrice tandis que l'activation du circuit cérébello-fastigio-thalamo-cortical paraît associée à une mauvaise récupération. Ce pattern pourrait refléter la mise en place d'un processus de compensation motrice. Notons que l'activation du cortex moteur contra-lésionnel au stade chronique n'apparaît pas comme un facteur prédictif de la récupération.

(5) La récupération motrice est significativement liée à la présence d'un 'shift' ventral au sein du cortex moteur primaire homolatéral à la lésion, correspondant au recrutement de la région 4p de l'aire 4 de Brodmann. Ce type de processus de plasticité neuronale suggère un phénomène de vicariance.

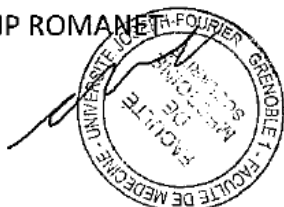
Dans ce travail, l'étude des schémas d'activation en phase aiguë n'a pu être réalisée faute d'effectif suffisant. En outre, la plupart des études ont porté sur des lésions sous corticales. Les conclusions tirées de cette MTA sur l'impact de l'activation motrice sur la récupération nécessitent d'être confirmées par des études complémentaires réalisées à la phase aiguë de l'AVC et/ou incluant des lésions des aires motrices. Enfin, l'hétérogénéité des tâches motrices étudiées a pu biaiser le pattern d'activation des aires motrices, soulignant la nécessité d'une approche plus standardisée dans la méthodologie employée par les études futures.

En conclusion, cette MTA montre l'existence après l'AVC d'une réorganisation neuronale des aires motrices, support de la récupération motrice. L'IRMf peut contribuer à déterminer des modèles prédictifs de réponse à un schéma thérapeutique donné, permettant à la fois d'évaluer de nouvelles thérapeutiques et d'adapter le traitement du patient à l'échelle individuelle.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 19 septembre 2012

LE DOYEN  
JP ROMANET



LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE  
M HOMMEL

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Hommel'.

# **IV. REFERENCES**

# **BIBLIOGRAPHIQUES**

- Andersen R.A, Buneo C.A, Sensorimotor integration in posterior parietal cortex In: Siegel AM., Andersen RA., Freund HJ., Spencer DD., editors. *Advances in Neurology*, vol 93, the Parietal Lobes. Lippincott Williams and Wilkins; 2003. P159-177.
- Asanuma H., Larsen K.D., Zarzecki P., 1979. Peripheral input pathways projecting to the motor cortex in the cat. *Brain Res.* 24, 172(2), 197-208.
- Asanuma C., Thrach WT., Jones EG., 1983. Anatomical evidence for segregated focal groupings of efferent cells and their terminal ramifications in the cerebellothalamic pathway of the monkey. *Brain Research Reviews* 5, 267-297.
- Askim T., Indredavik B., Vangberg T., Haberg A., 2009. Motor network changes associated with successful motor skill relearning after acute ischemic stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 23, 295–304.
- Askim T., Indredavik B., Vangberg T., Haberg A., 2010. Internally and externally paced finger movements differ in reorganization after acute ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 91, 1529-1535.
- Baker S.N., 2011. The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. *J Physiol.* J Physiol 589.23, 5603–5612
- Baron J.C., Feenay D.M., 1986. Diaschisis. *Stroke* 17(5), 817-830.
- Baron J.C., 2005. Stroke Research in the Modern Era: Images versus Dogmas. *Cerebrovasc Dis.* 20, 154–163
- Bestmann S., Swayne O., Blankenburg F., Ruff C.C., Teo J., Weiskopf N., Driver J., Rothwell J.C., Ward N.S., 2010. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J. Neurosci.* 30, 11926–11937.
- Binkofski F., Fink G.R., Geyer S., Buccino G., Gruber O., Shah N.J., Taylor J.G., Seitz R.J., Zilles K., Freund H.J., 2002. Neural activity in human primary motor cortex areas 4a and 4p is modulated differentially by attention to action. *J Neurophysiol.* 88(1), 514-9.
- Brott, T., Marler, J.R., Olinger, C.P., Adams Jr., H.P., Tomsick, T., Barsan, W.G., Biller, J., Eberle, R., Hertzberg, V., Walker, M., 1989. Measurements of acute cerebral infarction: lesion size by computed tomography. *Stroke* 20, 871– 875.
- Buckner R.L., Krienen F.M., Castellanos A., Diaz J.C., Yeo B.T., 2011. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol.* 106(5), 2322-45.
- Buma F.E., Lindeman E., Ramsey N.F., Kwakkel G., 2010. Functional neuroimaging studies of early upper limb recovery after stroke: a systematic review of the literature. *Neurorehabil Neural Repair.* 24(7), 589-608.

- Bütefisch C.M., Kleiser R., Körber B., Müller K., Wittsack H.-J., Hömberg V., Seitz R.J., 2005. Recruitment of contralesional motor cortex in patients with recovery of hand function. *Neurology* 64, 1067–1069.
- Cabeza R., 2002. Hemispheric asymmetry reduction in older adults: the HAROLD model. *Psychol Aging* 17, 85–100.
- Calautti C., Leroy F., Guincestre J.Y., Baron J.C., 2003. Displacement of primary sensorimotor cortex activation after subcortical stroke: a longitudinal PET study with clinical correlation. *Neuroimage* 19, 1650–1654.
- Calautti, C., Jones, P.S., Guincestre, J.-Y., Naccarato, M., Sharma, N., Day, D.J., Carpenter, T.A., Warburton, E.A., Baron, J.-C., 2010. The neural substrate of impaired finger tapping regularity after stroke. *NeuroImage* 50, 1–6.
- Calautti, C., Leroy, F., Guincestre, J.Y., Baron, J.C., 2001a. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using fixed-performance paradigm. *Stroke* 32, 2534–2542.
- Calautti C., Leroy F., Guincestre J.Y., Marie R.M., Baron J.C., 2001b. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. *NeuroReport* 12, 3883–3886.
- Calautti C., Naccarato M., Jones P.S., Sharma N., Day D.D., Carpenter A.T., Bullmore E.T., Warburton E.A., Baron J.-C., 2007. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke. *NeuroImage* 34, 322–331.
- Carey L.M., Abbott D.F., Egan G.F., O'Keefe, G.J., Jackson G.D., Bernhardt J., Donnan G.A., 2006. Evolution of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 20, 24–41.
- Carroll D., 1965. A quantitative test of upper extremity function. *J Chronic Dis.* 18, 479–491.
- Chainay H., Krainik A., Tanguy M.L., Gerardin E., Le Bihan D., Lehericy S., 2004. Foot, face and hand representation in the human supplementary motor area. *Neuroreport.* 15(5), 765-9.
- Chollet F., DiPiero V., Wise R.J., Brooks D.J., Dolan R.J., Frackowiak R.S., 1991. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann. Neurol* 29, 63–71.
- Chollet F., Tardy J., Albucher J.F., Thalamas C., Berard E., Lamy C., Bejot Y., Deltour S., Jaillard A., Niclot P., Guillon B., Moulin T., Marque P., Pariente J., Arnaud C., Loubinoux I., 2011. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 10(2), 123-30



- Coupar F., Pollock A., Rowe P., Weir C., Langhorne P., 2012. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 26(4),291-313.
- Cramer S.C., 2008. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. *Ann. Neurol.* 63, 272–287.
- Cirstea M.C., Levin M.F., 2000. Compensatory strategies for reaching in stroke. *Brain* 123, 940–953.
- Darian-Smith I., Burman K., Darian-Smith C., 1999. Parallel pathways mediating manual dexterity in the macaque. *Exp. Brain Res.* 128,101–108.
- Dechaumont-Palacin S., Marque P., De Boissezon X., Castel-Lacanal E., Carel C., Berry I., Pastor J., Albucher J.F., Chollet F., Loubinoux I., 2008. Neural correlates of proprioceptive integration in the contralesional hemisphere of very impaired patients shortly after a subcortical stroke: an fMRI study. *Neurorehabil. Neural Repair* 22, 154–165.
- Doyon J., Benali H., 2005. Reorganization and plasticity in the adult brain during learning of motor skills. *Curr Opin Neurobiol.* 15(2), 161-7.
- Doyon J., Song A.W., Karni A., Lalonde F., Adams M.M., Ungerleider L.G., 2002. Experience-dependent changes in cerebellar contributions to motor sequence learning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 1017–1022.
- Dromerick A.W., Lang C.E., Birkenmeier R.L., Wagner J.M., et al. 2009. Very Early Constraint-Induced Movement during Stroke Rehabilitation (VECTORS): a single-center RCT. *Neurology* 73, 195–201.
- Duncan P., Goldstein L., Horner R., et al., 1994. Similar motor recovery of upper and lower extremities after stroke. *Stroke* 25, 1181–1188.
- Duncan P., Goldstein L., Matchar D., et al., 1992. Measurement of motor recovery after stroke. *Stroke*, 23, 1084 –1089.
- Eickhoff S.B., Bzdok D., Laird A.R., Kurth F., Fox P.T., 2012. Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *NeuroImage.* 59(3), 2349-61.
- Eickhoff S.B., Laird A.R., Grefkes C., Wang L.E., Zilles K., Fox P.T., 2009. Coordinate based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: a random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Hum. Brain Mapp.* 30, 2907–2926.
- Finger S., Beyer T., Koehler P.J., 2000. Dr Otto Soltmann (1876) on development of the motor cortex and recovery after its removal in infancy. *Brain Res Bull.* 53, 133–40.
- Fugl-Meyer A.R., Jaasko L., Leyman I., Olsson S., Steglind S., 1975. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand. J. Rehabil. Med.* 7, 13–31.

- Galea M.P., Darian-Smith I., 1994. Multiple corticospinal neuron populations in the macaque monkey are specified by their unique cortical origins, spinal terminations, and connections. *Cereb. Cortex* 4, 166–194.
- Genovese C.R., Lazar N.A., Nichols T.E., 2002. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 15, 870-878.
- Gerloff C., Bushara K., Sailer A., Wassermann E.M., Chen R., Matsuoka T., Waldvogel D., Wittenberg G.F., Ishii K., Cohen L.G., Hallett M., 2006. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 129, 791–808.
- Geyer S., Ledberg A., Schleicher A., Kinomura S., Schormann T., Burgel U., et al.,1996. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature* 382, 805–7.
- Glees C.D., Cole J.,1950. Recovery of skilled motor functions after small repeated lesions in motor cortex in macaque. *J Neurophysiol.*13, 137–48.
- Grefkes C., Nowak D.A., Eickhoff S.B., Dafotakis M., Kust, J., Karbe H., Fink G.R., 2008. Cortical connectivity after subcortical stroke assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann. Neurol.* 63, 236–246.
- Grodd W., Hülsmann E., Lotze M., Wildgruber D., Erb M.,2001. Sensorimotor mapping of the human cerebellum: fMRI evidence of somatotopic organization. *Hum Brain Mapp.* 13(2), 55-73.
- Hantson L., De Weerd W., De Keyser J., Diener H.C., Franke C., Palm R., Van Orshoven M., Schoonderwalt H., De Klippel N., Herroelen L., et al.,1994.The European Stroke Scale. *Stroke*, 11:2215–2219.
- Hatakenaka M., Miyai I., Mihara M., Sakoda S., Kubota K.,2007. Frontal regions involved in learning of motor skill--A functional NIRS study. *Neuroimage.* 34(1), 109-16.
- Hosp J.A., Luft A.R., 2011. Cortical plasticity during motor learning and recovery after ischemic stroke. *Neural Plast.* 2011, 871296.
- <http://strokengine.ca/assess>
- <http://www.strokecenter.org>
- Hummel F., Kirsammer R., Gerloff C., 2003. Ipsilateral cortical activation during finger sequences of increasing complexity: representation of movement difficulty or memory load? *Clin Neurophysiol.* 114(4), 605-13.
- Jaillard A., Martin C.D., Garambois K., Lebas J.F., Hommel M., 2005. Vicarious function within the human primary motor cortex? A longitudinal fMRI stroke study. *Brain* 128, 1122–1138.

- Jin K., Wang X., Xie L., Mao X.O., Zhu W., Wang Y., Shen J., Mao Y., Banwait S., Greenberg D.A., 2006. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci.* 29103(35), 13198-202.
- Johansen-Berg H., Rushworth M.F., Bogdanovic M.D., Kischka U., Wimalaratna S., Matthews P.M., 2002. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 99, 14518–14523.
- Krainik A., Hund-Georgiadis M., Zysset S., von Cramon D.Y., 2005. Regional impairment of cerebrovascular reactivity and BOLD signal in adults after stroke. *Stroke* 36, 1146–1152
- Krainik A., Functional MRI. In Eds. P. H. Duffau. *Brain Mapping.* 2012; pp 45-59. SpringerLink New York.
- Lancaster J.L., Tordesillas-Gutierrez D., Martinez M., Salinas F., Evans A., Zilles K., Mazziotta J.C., Fox P.T., 2007. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp* 28, 1194-1205.
- Larsell O., Jansen J., 1971. *The comparative anatomy and histology of the cerebellum: the human cerebellum, cerebellar connections, and cerebellar cortex.* Minneapolis: University of Minnesota Press.
- Laird A.R., Fox P.M., Price C.J., Glahn D.C., Uecker A.M., Lancaster J.L., Turkeltaub P.E., Kochunov P., Fox P.T., 2005. ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum. Brain Mapp.* 25, 155–164.
- Liepert J., Zittel S., Weiller C., 2007. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor Neurol Neurosci* 25, 461–465.
- Liepert J., 2010. Evidence-based therapies for upper extremity dysfunction. *Curr Opin Neurol.* 23(6), 678-82.
- Lindberg P.G., Gäverth J., Fagergren A., Fransson P., Forssberg H., Borg J., 2009. Cortical activity in relation to velocity dependent movement resistance in the flexor muscles of the hand after stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* 23, 800–810.
- Lindberg P.G., Schmitz C., Engardt M., Forssberg H., Borg, J., 2007. Use-dependent up and down-regulation of sensorimotor brain circuits in stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair* 21, 315–326.
- Langhorne P., Coupar F., Pollock A., 2012. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 8(8), 741-54.
- Logothetis N.K., Wandell B.A., 2004. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol.* 66, 735-69.

- Lotze M., Beutling W., Loibl M., Domin M., Platz T., Schminke U., Byblow W.D., 2012. Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well-recovered subcortical stroke patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 26(6), 594-603.
- Lotze M., Markert J., Sauseng P., Hoppe J., Plewnia C., Gerloff C., 2006. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J. Neurosci*. 26, 6096–6102.
- Lotze M., Sauseng P., Staudt M., 2009. Functional relevance of ipsilateral motor activation in congenital hemiparesis as tested by fMRI-navigated TMS. *Exp. Neurol*. 217, 440–443.
- Loubinoux I., Carel C., Pariente J., Dechaumont, S., Albucher J.F., Marque P., Manelfe C., Chollet F., 2003. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *NeuroImage* 20, 2166–2180.
- Loubinoux I., Dechaumont-Palacin S., Castel-Lacanal E., De B.X., Marque P., Pariente J., Albucher J.F., Berry I., Chollet F., 2007. Prognostic value of FMRI in recovery of hand function in subcortical stroke patients. *Cereb. Cortex* 17, 2980–2987.
- Luft A.R., Waller S., Forrester L., Smith G.V., Whittall J., Macko R.F., Schulz J.B., Hanley D.F., 2004. Lesion location alters brain activation in chronically impaired stroke survivors. *NeuroImage* 21, 924–935.
- Lyle RC., 1981. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research. *Int J Rehabil Res*. 4, 483– 492.
- Mahoney F.I., Barthel D.W., 1965. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md. State Med. J.* 14, 61– 65.
- Manganotti P., Storti SF., Formaggio E., Acler M., Zoccatelli G., Pizzini FB., Alessandrini F., Bertoldo A., Toffolo GM., Bovi P., Beltramello A., Moretto G., Fiaschi A.,2012. Effect of median-nerve electrical stimulation on BOLD activity in acute ischemic stroke patients. *Clin Neurophysiol*. 123(1), 142-53.
- Marshall R.S., Perera G.M., Lazar R.M., et al.,2000. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke* 31, 656–661.
- Marshall R.S., Zarahn E., Alon L.,Minzer B., Lazar R.M., Krakauer J.W., 2009. Early imaging correlates of subsequent motor recovery after stroke. *Ann. Neurol*. 65, 596–602.
- Morris J.H., van Wijck F., Joice S., Donaghy M.,2012. Predicting health related quality of life 6 months after stroke: the role of anxiety and upper limb dysfunction. *Disabil Rehabil*. Early online, 1-9.
- Naccarato M., Calautti C., Jones P.S., et al.,2006. Does healthy aging affect the hemispheric activation balance during paced index to- thumb opposition task? An fMRI study. *NeuroImage* 32, 1250 –1256.

- Nair D.G., Hutchinson S., Fregni F., Alexander M., Pascual-Leone A., Schlaug G., 2007. Imaging correlates of motor recovery from cerebral infarction and their physiological significance in well-recovered patients. *NeuroImage* 34, 253–263.
- Nelles G., Jentzen W., Bockisch A., Diener H.C., 2011. Neural substrates of good and poor recovery after hemiplegic stroke: a serial PET study. *J Neurol.*, 258(12), 2168-75.
- Nelles G., Jentzen W., Jueptner M., Müller S., Diener H.C., 2001. Arm training induced plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *NeuroImage* 13, 1146–1154.
- Nelles G., Spiekermann G., Jueptner M., Leonhardt G., Müller S., Gerhard H., Diener H.C., 1999b. Reorganization of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients. A positron emission tomography study. *Stroke* 30, 1510–1516.
- Nelles G., Spiekermann G., Jueptner M., Leonhardt G., Müller S., Gerhard H., Diener H.C., 1999a. Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study. *Ann. Neurol.* 46, 901–909.
- Nudo R.J., Wise B.M., SiFuentes F., Milliken G.W., 1996. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272, 1791–1794.
- Friel K.M., Nudo R.J., 1998. Recovery of motor function after focal cortical injury in primates: compensatory movement patterns used during rehabilitative training. *Somatosens Mot Res.* 15(3), 173-89.
- Nudo R.J., Plautz E.J. and Frost S.B., 2001. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* 24, 1000–1019.
- Pantano P., Baron J.C., Samson Y., Bousser M.G., Derouesne C., Comar D.: Crossed cerebellar diaschisis., 1986. Further studies. *Brain* 109: 677–694.
- Pariente J., Loubinoux I., Carel C., Albucher J.-F., Leger A., Manelfe C., Rascol O., Chollet F., 2001. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke. *Ann. Neurol.* 50, 718–729.
- Pascual-Leone A., Nguyet D., Cohen L.G., Brasil-Neto J.P., Cammarota A., Hallett M., 1995. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol.* 74, 1037–1045.
- Picard N., Strick P.L., 1996. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation. *Cerebr Cortex* 6:342–353.
- Pineiro R., Pendlebury S., Johansen-Berg H., Matthews P., 2001. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization? *Stroke* 32, 1134 –1139.

- Preuss T.M., Stepniewska I., Kaas J.H., 1996. Movement representation in the dorsal and ventral premotor areas of owl monkeys: a microstimulation study. *J Comp Neurol.* 371, 649–676.
- Rankin J., 1957. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. Prognosis. *Scott Med J.* 2, 200-15.
- Rehme A.K., Eickhoff S.B., Wang L.E., Fink G.R., Grefkes C., 2011a. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *NeuroImage* 55, 1147–1158.
- Rehme A.K., Fink G.R., von Cramon D.Y., Grefkes C., 2011b. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI. *Cereb Cortex.* 21(4), 756-68.
- Rehme A.K., Eickhoff S.B., Rottschy C., Fink G.R., Grefkes C., 2012. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage.* 1, 59(3):2771-82.
- Rehme A.K., Eickhoff S.B., Wang L.E., Fink G.R., Grefkes C., 2011a. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *NeuroImage* 55, 1147–1158.
- Richards L.G., Stewart K.C., Woodbury M.L., Senesac C., Cauraugh J.H., 2008. Movement-dependent stroke recovery: a systematic review and meta-analysis of TMS and fMRI evidence. *Neuropsychologia* 15, 46(1):3-11.
- Riecker A., Groschel K., Ackermann H., Schnaudigel S., Kassubek J., Kastrup A., 2010. The role of the unaffected hemisphere in motor recovery after stroke. *Hum. Brain Mapp.* 31, 1017–1029.
- Riley J.D., Le V, Der-Yeghiaian L., See J., Newton J.M., Ward N.S., Cramer S.C., 2011. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy. *Stroke* 42(2), 421-6.
- Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M., Benjamin E.J., Berry J.D., Borden W.B. et al., 2012. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 125(1), e2-e220.
- Sakata H., The role of the parietal cortex in grasping. In: Siegel AM., Andersen RA., Freund HJ., Spencer DD., editors. *Advances in Neurology*, vol 93, the Parietal Lobes. Lippincott Williams and Wilkins; 2003. P121-157.
- Sanes J.N., Donoghue J.P., 2000. Plasticity and primary motor cortex. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 393–415
- Seitz R., Hoflich P., Binkofski F., et al. 1998., Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol* 55, 1081–1088.

- Seitz R.J. and Binkofski F., Modular organization of parietal lobe functions as revealed by functional activation studies. In: Siegel AM., Andersen RA., Freund HJ., Spencer DD., editors. *Advances in Neurology*, vol 93, the Parietal Lobes. Lippincott Williams and Wilkins; 2003. P281-292.
- Serrati C., Marchal G., Rioux P., et al., 1994. Contralateral cerebellar hypometabolism: A predictor for stroke outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57, 174–179.
- Sharma N., Baron J.C., Rowe J.B., 2009a. Motor imagery after stroke: relating outcome to motor network connectivity. *Ann. Neurol.* 66, 604–616.
- Sharma N., Simmons L.H., Jones P.S., Day D.J., Carpenter T.A., Pomeroy V.M., Warburton, E.A., Baron J.-C., 2009b. Motor imagery after subcortical stroke. A functional magnetic resonance imaging study. *Stroke* 40, 1315–1324.
- Small S.L., Hlustik P., Noll D.C., Genovese C., Solodkin A., 2002. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain* 125, 1544–1557.
- Song Y.M., Lee J.Y., Park J.M., Yoon B.W., Roh J.K., 2005. Ipsilateral hemiparesis caused by a corona radiata infarct after a previous stroke on the opposite side. *Arch Neurol* 62(5), 809-11.
- Steiner C.M., Barber P.A., Smale P.R., Coxon J.P., Fleming M.K., Byblow W.D., 2007. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 130(1), 170-80.
- Stoeckel M.C., Binkofski F., 2010. The role of ipsilateral primary motor cortex in movement control and recovery from brain damage. *Exp Neurol.*, 221(1), 13-7.
- Struppler A., Binkofski F., Angerer B., Bernhardt M., Spiegel S., Drzezga A., Bartenstein P., 2007. A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: a PET H<sub>2</sub>O<sub>15</sub> study. *NeuroImage* 36, T174–T186.
- Talairach J., Tournoux P., 1988. *Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain*. Thieme, New York.
- Tanji J., 1996. New concepts of the supplementary motor area. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 782–787.
- Tardy J., Pariente J., Leger A., Dechaumont-Palacin S., Gerdelat A., Guirad V., Conchou F., Albucher J.-F., Marque P., Franceries X., Cognard C., Rascol O., Chollet F., Loubinoux I., 2006. Methylphenidate modulates cerebral post-stroke reorganization. *NeuroImage* 33, 913–922.
- Tombari D., Loubinoux I., Pariente J., Gerdelat A., Albucher J.F., Tardy J., Cassol, E., 2004. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients. *Neuroimage* 23(3), 827-39.

- Turkeltaub P.E., Eden G.F., Jones K.M., Zeffiro T.A., 2002. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 16, 765–780.
- Turkeltaub P.E., Eickhoff S.B., Laird A.R., Fox M., Wiener M., Fox, P., 2011. Minimizing within-experiment and within-group effects in activation likelihood estimation meta-analyses. *Hum. Brain Mapp.* 33(1), 1-13.
- Von Monakow C.: Diaschisis [1914 article translated by G. Harris].*In: Brain and Behavior I: Mood States and Mind.* Pribram KH, ed. Baltimore: Penguin, 27-36, 1969
- Wade D.T., 1992. *Measurement in Neurological Rehabilitation.* Oxford Univ. Press, New York, NY.
- Wang L.E., Fink G.R., Diekhoff S., Rehme A.K., Eickhoff S.B., Grefkes C., 2011. Noradrenergic enhancement improves motor network connectivity in stroke patients. *Ann. Neurol.* 69, 375–388.
- Ward NS. & Frackowiak RSJ., 2003. Age-related changes in the neural correlates of motor performance. *Brain* 126, 873–888
- Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S., 2003a. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study. *Brain* 126, 2476–2496.
- Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S., 2003b. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 126, 1430–1448.
- Weiller C., Jüptner M., Fellows S., Rijntjes M., Leonhardt G., Kiebel S., Müller S., Diener H.C., Thilmann A.F.,1996. Brain representation of active and passive movements. *Neuroimage.* 4(2), 105-10.
- Weiller C., Ramsay S., Wise R., et al.,1993. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 33, 181–189.
- Wiestler T., McGonigle D.J., Diedrichsen J.,2011. Integration of sensory and motor representations of single fingers in the human cerebellum. *J Neurophysiol.* 105(6), 3042-53.
- Witt S.T., Laird A.R., Meyerand M.E., 2008. Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: an ALE meta-analysis. *Neuroimage* 42(1):343-56.
- Wu C.W., Bichot N.P., Kaas J.H., 2000. Converging evidence from microstimulation, architecture, and connections for multiple motor areas in the frontal and cingulate cortex of prosimian primates. *J Comp Neurol.* 423, 140–177.



