

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

RÔLE DE L'HÉMISPHERE DROIT ET DU SILLON INTRAPARIÉTAL
GAUCHE DANS LA MODULATION DE LA FORCE DE PRÉHENSION
INDUITE PAR LE LANGAGE : UNE ÉTUDE SUR LE LANGAGE INCARNÉ

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DU DOCTORAT EN BIOLOGIE

PAR

RONALDO LUIS DA SILVA

JUILLET 2020

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

REMERCIEMENTS

Mon doctorat ne serait pas terminé sans le soutien et la collaboration raisonnable, patiente et très bien fondée de Vânia Canterucci Gomide-Çakmak, Cristiane Regina Ruiz, Danila Torres Leite, Lívia Pimentel de Sant'Anna Dourado, Luiz Paulo Neves, Carole Miéville et Evelina Pituch. Je vous remercie énormément !

L'appui que j'ai reçu au Laboratoire Cerveau-Motricité-Langage et à l'Institut de réadaptation Gingras-Lindsay de Montréal était essentiel tout au long de cette randonnée. David Labrecque, Fernanda Pérez-Gay Juárez et Alejandro Hernandez, vous êtes devenus mes amis. Sachez que vous pouvez éternellement compter sur moi. Stella Furquim, Nathalie Rochinski Vieira, Isabella Maria Gonçalves Mendes et Francielly Ferreira Santos, je serais toujours à la recherche de participantes et de participants sans votre engagement à m'aider. Je ne peux pas vous en remercier assez. Je suis heureux de partager cette conquête avec vous.

Mes sincères remerciements à la communauté brésilienne de Montréal et le personnel du « Centro Estadual de Reabilitação e de Readaptação Dr Henrique Santillo - CRER » qui se sont portés volontaires si promptement pour la réalisation de ce travail.

Victor et Johanne, merci d'être le directeur et la codirectrice de ma thèse. Merci de votre humanité, compréhension et respect. Puisse la conclusion de ce doctorat signaler le début d'une longue histoire d'amitié et de soutien mutuel.

Enfin, je voudrais remercier le Conseil national pour le développement scientifique et technologique – CNPq – du Ministère de la Science, de la Technologie et de l'Innovation du gouvernement du Brésil, le personnel du programme Science sans frontières, du BCEI, des Services à la vie étudiante de l'UQAM et du département des sciences biologiques de l'UQAM.

DÉDICACE

Solange, si tu étais là, je sais que tu serais heureuse.

Où que tu sois, je te dédie cette thèse.

*Monsieur Geraldo, Madame Alvina, Patricia, André et Henrique, tout a été fait pour
vous.*

À vous je dédie ma vie.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	x
LISTE DES TABLEAUX.....	xii
LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES	xiii
LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS	xvii
RÉSUMÉ	xviii
ABSTRACT.....	xx
CHAPITRE I INTRODUCTION GÉNÉRALE – CADRE THÉORIQUE	1
1.1 Le circuit du langage	1
1.1.1 La voie ventrale.....	3
1.1.2 La voie dorsale	5
1.2 L’aire de Broca	6
1.2.1 Les limites de l’aire de Broca.....	7
1.2.2 Subdivisions alternatives.....	10
1.2.3 Fonctions de l’aire de Broca	12
1.3 L’aire homologue de Broca	17
1.3.1 Fonctions de l’aire homologue de Broca	18
1.3.2 L’aire homologue de Broca et le traitement sémantique	21
1.4 L’aire de Wernicke	23
1.4.1 La partie temporale de l’aire de Wernicke.....	25
1.4.2 La partie pariétale de l’aire de Wernicke	29
1.5 Le sillon intrapariétal.....	32
1.6 La latéralisation du circuit du langage.....	34
1.7 Le langage incarné.....	38
1.8 Objectifs de la thèse.....	42

1.8.1	Objectifs généraux	45
1.8.2	Objectifs spécifiques	45
1.9	Structure de la thèse.....	47
CHAPITRE II MANUAL ACTION VERBS MODULATE THE GRIP FORCE OF EACH HAND IN UNIMANUAL OR SYMMETRICAL BIMANUAL TASKS .		
2.1	Présentation	48
2.1.1	Fiche d'information de l'article	49
2.2	Abstract.....	51
2.3	Introduction	52
2.4	Materials and Methods	54
2.4.1	Ethics statement	54
2.4.2	Participants.....	54
2.4.3	Stimuli	55
2.4.4	Procedure	55
2.4.5	Data acquisition.....	57
2.4.6	Data analysis	58
2.5	Results	61
2.5.1	Occurrence of modulation.....	61
2.5.2	Characterization by condition	62
2.6	Discussion.....	64
2.7	Acknowledgments	71
CHAPITRE III REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION OF THE INTRAPARIETAL SULCUS CHANGES THE GRIP FORCE MODULATION EXERTED BY MANUAL ACTION-VERBS – AN EXPLORATORY STUDY		
3.1	Présentation	72
3.1.1	Fiche d'information de l'article	73
3.2	Abstract.....	75
3.3	Introduction	76
3.4	Materials and Methods	78
3.4.1	Participants.....	78

3.4.2	Auditory Stimuli.....	78
3.4.3	Grip Force Recording.....	79
3.4.4	Motor Evoked Potentials Recording.....	80
3.4.5	IPS Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation.....	81
3.4.6	Procedure	82
3.4.7	Data Acquisition	83
3.4.8	Data Analysis	83
3.5	Results	85
3.5.1	MEP	85
3.5.2	GFM.....	86
3.6	Discussion.....	87
3.7	Conclusion	91
3.8	Supplementary Material.....	92
3.8.1	Conflict of interest Supplementary Material.....	92
3.8.2	Ethical Approval	92
3.9	Acknowledgments	93
3.10	Highlights	94
CHAPITRE IV – EFFECTS OF EXCITATORY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION OF THE P3 POINT IN CHRONIC STROKE PATIENTS – CASE REPORTS		95
4.1	Présentation	95
4.1.1	Fiche d’information de l’article	97
4.2	Abstract.....	98
4.3	Introduction	99
4.4	Materials and Methods	102
4.4.1	Ethics statement	102
4.4.2	Subjects	102
4.4.3	Evaluations.....	103
4.4.4	rTMS	103
4.5	Results	105
4.6	Discussion.....	109
4.6.1	Lower Limb.....	109

4.6.2	Upper Limb	111
4.6.3	Sensory Function.....	111
4.6.4	Limitations	112
4.7	Conclusion	115
4.8	Acknowledgments	116

CHAPITRE V – CONTRIBUTIONS OF THE LEFT- AND THE RIGHT- HEMISPHERE ON THE LANGUAGE-INDUCED GRIP FORCE MODULATION OF THE LEFT HAND IN UNIMANUAL TASK..... 117

5.1	Présentation	117
5.1.1	Fiche d’information de l’article	121
5.2	Abstract.....	122
5.3	Introduction	123
5.4	Materials and Methods	125
5.4.1	Ethics statement	125
5.4.2	Subjects	125
5.4.3	Grip force assessment	126
5.4.4	Data analysis	127
5.5	Results	130
5.5.1	Subjects	130
5.5.2	Language-induced grip force modulation occurrence.....	130
5.5.3	Comparisons by verb, verbal category, and hemispheric processing .	131
5.5.4	Correlation analysis.....	133
5.6	Discussion.....	134
5.7	Conclusions	137
5.8	Supplementary Material.....	138
5.8.1	Funding	138
5.8.2	Acknowledgments.....	138
5.8.3	Conflicts of interest.....	138

CHAPITRE VI – L’EFFET DE DIFFÉRENTS VERBES D’ACTION SUR LA MODULATION DE LA FORCE DE PRÉHENSION DE LA MAIN GAUCHE

CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES D'UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL DE L'HÉMISPHERE GAUCHE	140
6.1 Présentation	140
6.2 Introduction	142
6.3 Méthodologie.....	144
6.3.1 Déclaration d'éthique	144
6.3.2 Patients	144
6.3.3 Évaluation de la force de préhension	145
6.3.4 Analyse des données	147
6.3.5 Évaluation de la dénomination.....	148
6.3.6 Évaluation de la fluidité verbale – Fluidité verbale sémantique	149
6.3.7 Évaluation de la fluidité verbale – Fluidité verbale phonologique	149
6.3.8 Évaluation des zones cérébrales touchées par l'AVC.....	150
6.3.8 Analyse statistique	151
6.4 Résultats.....	152
6.4.1 L'occurrence de modulation de force de préhension	152
6.4.2 L'occurrence de modulation de force de préhension par participant...	153
6.4.3 Corrélations phonologiques	155
6.4.4 Corrélations avec les zones cérébrales touchées par l'AVC.....	156
6.5 Discussion.....	157
DISCUSSION GÉNÉRALE	160
CONCLUSION.....	178
ANNEXE A FRÉQUENCES – MOT-CLÉS SUR PUBMED ET GOOGLE SCHOLAR	183
ANNEXE B LISTE DES MOTS – TABLEAU COMPARATIF PORTUGAIS BRÉSILIEN-FRANÇAIS-ANGLAIS	185
ANNEXE C LES AFFICHES PRÉSENTÉES DANS LA XV CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE DU CRER – VERSIONS ORIGINALES EN PORTUGAIS BRÉSILIEN	188

ANNEXE D RÉSUMÉ ET CERTIFICAT DE PRÉSENTATION – CONFÉRENCE BRAIN-BODY-COGNITION – HARVARD MEDICAL SCHOOL	191
ANNEXE E L’AFFICHE PRÉSENTÉE DANS LE XII CONGRESSO BRASILEIRO DE DOENÇAS CEREbroVASCULARES (CONGRÈS BRÉSILIEN DES MALADIES CÉRÉbroVASCULAIRES) – AVC 2019 – VERSION ORIGINAL EN PORTUGAIS BRÉSILIEN	194
APPENDICE A APPROBATION PAR LE COMITÉ D’ÉTHIQUE – PREMIÈRE ÉTAPE	197
APPENDICE B FORMULAIRE D’INFORMATION ET DE CONSENTEMENT – PREMIÈRE ÉTAPE.....	199
APPENDICE C APPROBATION PAR LE COMITÉ D’ÉTHIQUE – DEUXIÈME ÉTAPE	204
APPENDICE D FORMULAIRE D’INFORMATION ET DE CONSENTEMENT – DEUXIÈME ÉTAPE	208
APPENDICE E APPROBATION PAR LE COMITÉ D’ÉTHIQUE EN PORTUGAIS BRÉSILIEN – ÉTAPES BRÉSILIENNES	218
APPENDICE F FORMULAIRE D’INFORMATION ET DE CONSENTEMENT EN PORTUGAIS BRÉSILIEN.....	225
APPENDICE G PRIX REÇU AU BRÉSIL – XV CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE DU CRER.....	234
RÉFÉRENCES.....	237

LISTE DES FIGURES

Figure	Page
1.1 Les faisceaux liés au langage.....	3
1.2 L'aire de Broca	8
1.3 Champs de l'aire de Broca selon le schéma de segmentation de Vogt	9
1.3 Segmentation de l'aire de Broca.....	12
1.4 Diagramme de Lichtheim (1885).....	24
1.5 Variabilité de réponses concernant la délimitation de l'aire de Wernicke	25
1.6 Variabilité du sillon intrapariétal (IPS) et segmentation du lobule pariétal inférieur	32
1.7 Variations sur la latéralisation de Broca dans la littérature	35
2.1 Grip force sensor held by means of a tri-digital pinch	56
2.2 Grip force modulation and reaction time according to the tasks	63
3.1 Grip force sensor and correct hand position	79
3.2 Timeline of a single test.....	82
3.3 MEP peak-to-peak amplitude, and duration expressed as a percentage of the baseline.....	85

3.4	Grip force modulation following the action verb onset prior and following the IPS inhibition.....	86
3.5	Graphical abstract	94
4.1	Possible stimulated areas by the international 10–20 system P3 point.....	104
4.2	Computed tomography (patients C2 and C3) and magnetic resonance image (patients C1 and S1) showing the spared intraparietal sulcus and the affected primary motor cortex.....	105
4.3	Score variation for lower limb Fugl-Meyer Assessment subsections.....	108
4.4	Score variation for upper limb Fugl-Meyer Assessment subsections.....	108
5.1	Language-induced grip force modulation by action verb.....	132
5.2	Comparison between pair of verbs and verb groups	132
5.2	Graphical abstract	139
6.1	Courbes de variation de force de préhension induite par chaque verbe de l'étude.....	152
6.2	Nombre d'évaluations valides pour chaque verbe et nombre d'évaluations montrant une modulation significative.....	153

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Page
2.1 Comparison between baseline and auditory processing phases by the condition.....	61
4.1 Fugl-Meyer Assessment subsections scores.	106
5.1 Statistical notation of the language-induced grip force modulation occurrence and reaction time determination by interval and micro-interval	131
5.2 Spearman's correlation, grip force modulation and sample characteristics	133
6.1 Résultats de l'ANOVA par participant.....	154
6.2 Corrélations de Spearman – modulation de la force de préhension et tests phonologiques par verbe d'action	155
6.3 Zones touchées par l'AVC.....	156
6.4 Corrélations de Spearman – modulation de la force de préhension et matrice de zones touchées par l'AVC	156

LISTE DES ABRÉVIATIONS, DES SIGLES ET DES ACRONYMES

-A	Évaluation avant la SMTr de l'IPS
A1	Cortex auditif primaire
AIP	Aire intrapariétale antérieure
AMR-1	ANOVA à mesures répétées à un facteur
AMR-2	ANOVA à mesures répétées à deux facteurs
aSTG	Partie antérieure du gyrus temporal supérieur
AVC	Accident vasculaire cérébral
BA	Aire de Brodmann
baa	Branche ascendante antérieure du sillon latéral
bha	Branche horizontale antérieure du sillon latéral
BNT	Boston Naming Test, « test de dénomination de Boston »
BOLD	Blood-oxygen-level dependent, « dépendant du niveau d'oxygène sanguin »
CML	Laboratoire Cerveau-Motricité-Langage
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, « Conseil national du développement scientifique et technologique »

CRER	Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo « Centre d'État pour la réhabilitation et la réadaptation Dr Henrique Santillo »
CRIR	Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain
DSH	Honestly Significant Difference, « différence franchement significative »
EHl	Edinburgh Handedness Inventory, « l'Inventaire de manualité d'Edinburgh »
FAT	Frontal Aslant Tract, « faisceau oblique frontal »
FDI	First dorsal interosseous, « premier interosseux dorsal
FMA	Fugl-Meyer Assessment, « l'échelle de Fugl-Meyer »
FVP	Fluidité verbale phonologique
FVS	Fluidité verbale sémantique
GFI	Gyrus frontal inférieur
GFI-D	Gyrus frontal inférieur droit
GFI-G	Gyrus frontal inférieur gauche
GFM	Grip force modulation, « modulation de la force de préhension », aussi MFP
HSD	Honestly Significant Difference, « différence franchement significative », aussi DSH

IPS	Intraparietal sulcus, « sillon intrapariétal »
IRGLM	Institut de réadaptation Gingras-Lindsay de Montréal
IURDPM	l'Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal
IRMf	Imagerie de résonance magnétique fonctionnelle
L2	Deuxième langue
LGFM	Language-induced grip force modulation, « modulation de la force de préhension induite par le langage », aussi MFP-IL
LH	Left hemisphere, « hémisphère gauche »
LL-FMA	Fugl-Meyer Assessment, lower limb section, « l'échelle de Fugl-Meyer, section membre inférieur »
LSD	Fisher's Least Significant Difference, « la plus petite différence significative de Fisher »
M1	Cortex moteur primaire
MEP	Motor-evoked potentials, « potentiel évoqué moteur », aussi PEM
MFP	Modulation de la force de préhension
MFP-IL	Modulation de la force de préhension induite par le langage
P3	Point Pariétal trois (hémisphère gauche) selon le système international 10-20
PEM	Potentiel évoqué moteur, aussi MEP

PMv	Cortex prémoteur ventral
PMd	Cortex prémoteur dorsal
RH	Right hemisphere, « hémisphère droit »
RMT	Resting Motor Threshold, « seuil moteur de repos »
RT	Reaction time, « temps de réaction »
rTMS	Repetitive transcranial magnetic stimulation, « stimulation magnétique transcrânienne répétitive », aussi SMTr
SBL	Symmetrical bimanual left-hand, « tâche bimanuelle, main gauche »
SBR	Symmetrical bimanual right-hand, « tâche bimanuelle, main droite »
SMG	Gyrus supramarginal
SMT	Stimulation magnétique transcrânienne, aussi TMS
SMTr	Stimulation magnétique transcrânienne répétitive, aussi rTMS
STS	Sillon temporal supérieur
tDCS	Transcranial direct current stimulation, « stimulation transcrânienne à courant continu »
TMS	Transcranial magnetic stimulation, « stimulation magnétique transcrânienne », aussi SMT
UL	Unimanual left hand, « tâche unimanuelle, main gauche »
UL-FMA	Fugl-Meyer Assessment, upper limb section, « l'échelle de Fugl-Meyer, section membre supérieur »

UR	Unimanual right hand, « tâche unimanuelle, main droite »
-Z	Évaluation suite à la SMTr de l'IPS

LISTE DES SYMBOLES ET DES UNITÉS

Fz	Force dans l'axe Z
g	Gramme
kHz	Kilo Hertz
mN	MilliNewton
ms	Millisecondes
N	Newton

RESUMÉ

Le réseau neuronal lié au contrôle moteur et celui lié au traitement linguistique se chevauchent largement de sorte qu'ils s'influencent mutuellement. Cette influence mutuelle est appelée langage incarné. L'expression du langage incarné n'est pas facile à observer de manière contrôlée, bien que de nombreuses études aient cherché à l'analyser dans différentes situations. Des études utilisant des verbes d'action manuelle comme stimulus linguistique ont permis d'évaluer cette expression en montrant l'occurrence de la modulation de la force de préhension induite par le langage (MFP-IL). Puisque les deux réseaux sont latéralisés à gauche, seul l'hémisphère gauche a été étudié. L'objectif de cette thèse est d'étudier l'expression du langage incarné selon trois aspects: la participation probable de l'hémisphère droit à l'expression du langage incarné de la main gauche; la participation conjointe des deux hémisphères à l'expression du langage incarné de chaque main; et le rôle du sillon intrapariétal (IPS) gauche sur l'expression du langage incarné de chaque main, c'est-à-dire, la relation de l'IPS avec la fonction linguistique et le langage incarné. Pour cela, cette thèse a évalué la modulation de la force de préhension induite par un stimulus linguistique non associé à une expression connotative, prosodique ou empathique, c'est-à-dire une liste de mots contenant des noms non liés à l'action manuelle et des verbes exprimant des actions manuelles. L'étude a été menée en quatre étapes, à Montréal au Canada et à Goiânia au Brésil. Les protocoles des études composant cette recherche étaient basés sur l'évaluation de la MFP-IL de la main droite et de la main gauche lors d'une activité unimanuelle et d'une activité bimanuelle symétrique chez des sujets droitiers cohérents, à savoir des sujets avec 80 points ou plus selon l'inventaire d'Édimbourg (Oldfield, 1971). L'IPS était inhibé par la stimulation magnétique transcrânienne à 1 Hz chez des sujets sains et était excité à 10 Hz chez des sujets présentant une aphasie non fluente due à un accident vasculaire cérébral (AVC) de l'hémisphère gauche. L'hémisphère gauche s'est avéré essentiel pour la MFP-IL de la main gauche lors de l'activité unimanuelle. Nous avons trouvé que l'occurrence de la MFP-IL est indépendante du verbe d'action choisi comme stimulus linguistique et de la probabilité de la main gauche d'effectuer l'action (comme dans le cas du verbe *écrire*). L'hémisphère droit a augmenté le temps de réaction de certains verbes étudiés et a influencé la progression de la MFP-IL de la main gauche durant la première phase du traitement linguistique, de sorte qu'il a été possible de distinguer les verbes dont le traitement cérébral est latéralisé à gauche et ceux dont le traitement est bi-hémisphérique. Un traitement linguistique moins latéralisé à gauche semble être lié à la production de la MFP-IL observée chez certains patients présentant une aphasie non fluente due à un AVC de l'hémisphère gauche. Ainsi, bien que l'hémisphère gauche

lésé ne soit pas en mesure de produire la MFP-IL pour les verbes d'action dont le traitement est latéralisé à gauche, la demande accrue de l'hémisphère droit pour le traitement de certains verbes semble créer les conditions nécessaires à la production de la MFP-IL. L'inhibition de l'IPS gauche a influencé significativement la MFP-IL de la main gauche lors d'une activité unimanuelle, ce qui semble indiquer qu'il joue un rôle important dans l'expression du langage incarné associé à l'hémisphère droit. D'autre part, l'IPS gauche ne semble pas avoir de pertinence significative pour le langage incarné de l'hémisphère gauche, bien que son importance puisse avoir été compensée par l'aire de Broca dans notre étude. L'occurrence de la MFP-IL était en corrélation avec des parties spécifiques des tests de dénomination de Boston et de fluidité verbale. Ainsi, notre étude a révélé que le langage incarné peut être évalué chez des sujets sains et des sujets souffrant d'aphasie non fluente due à un AVC de l'hémisphère gauche utilisant la main droite ou la main gauche. Cette évaluation peut fournir des informations importantes sur le fonctionnement résiduel de l'hémisphère gauche et la participation de l'hémisphère droit au traitement linguistique, enrichissant ainsi l'élaboration de stratégies de traitement pour ces sujets.

Mots-clés : langage incarné, traitement linguistique, hémisphère droit, sillon intrapariétal, aphasie non fluente

ABSTRACT

ROLE OF THE RIGHT HEMISPHERE AND THE LEFT INTRAPARIETAL SULCUS IN THE LANGUAGE-INDUCED GRIP FORCE MODULATION: AN EMBODIED LANGUAGE STUDY

The motor control neural network and the linguistic processing neural network largely overlap and influence each other. This mutual influence is referred to as embodied language. The embodied language expression is not easily observed under controlled conditions, although many studies have sought to analyze it by different protocols. Studies using manual action verbs as a linguistic stimulus have been evaluating this expression by displaying the occurrence of language-induced grip force modulation (MFP-IL). As both motor and linguistic networks are left-lateralized, only the left hemisphere has been studied. The objective of this thesis is to study the expression of the embodied language according to three aspects: the probable participation of the right hemisphere in the expression of the embodied language of the left hand; the joint participation of both brain hemispheres in the expression of the embodied language of each hand; and the role of the left intraparietal sulcus (IPS) on the expression of embodied language of each hand, that is, the relationship of the IPS with the linguistic function and the embodied language. For this purpose, this thesis aims to evaluate the grip force modulation induced by a linguistic stimulus which is not associated with a connotative, prosodic or empathic expression, namely a list of words containing nouns not linked to the manual action and verbs expressing manual actions. The study was conducted in four stages, the first two were carried out in Montreal, Canada, and the last ones in Goiânia, Brazil. The experiment protocols were based on the evaluation of the MFP-IL of the right hand and the left hand during a unimanual activity and a bimanual symmetrical activity of a consistent right-handed subjects, namely subjects with 80 points or more according to Edinburgh's inventory (Oldfield, 1971). IPS was inhibited by transcranial magnetic stimulation at 1 Hz in healthy subjects and was excited at 10 Hz in subjects with non-fluent aphasia due to stroke in the left hemisphere. The left hemisphere was essential for the left hand MFP-IL during unimanual activity. We have found that the occurrence of MFP-IL is independent of the action verb chosen as the linguistic stimulus and the probability of the left hand performing the action (as in the case of the verb to write). The right hemisphere increased the reaction time of some verbs studied and influenced the progression of MFP-IL of the left hand during the first phase of linguistic processing, so that it was possible to distinguish verbs whose brain treatment is lateralized to the left and those whose treatment is bi-

hemispherical. A lesser lateralized linguistic treatment on the left seems to indicate a link to the production of MFP-IL by certain patients with non-fluent aphasia due to a stroke in the left hemisphere. Thus, although the injured left hemisphere is unable to produce MFP-IL for action verbs whose processing is lateralized to the left, the increased demand of the right hemisphere for the treatment of certain verbs seems to create the conditions necessary to produce the MFP-IL. The inhibition of the left IPS significantly influenced the MFP-IL of the left hand during a unimanual activity, which seems to indicate that it plays an important role in the expression of the embodied language associated with the right hemisphere. On the other hand, the left IPS does not seem to have significant relevance for the embodied language expression by the left hemisphere, although its importance may have been compensated by Broca's area in our study. The occurrence of the MFP-IL correlated with specific parts of the Boston naming and verbal fluence tests. Our study reveals that embodied language can be assessed in healthy subjects and subjects suffering from non-fluent aphasia due to a stroke in the left hemisphere by means of the right hand or the left hand. This assessment can provide important information about the residual functioning of the left hemisphere and the participation of the right hemisphere in linguistic processing, thus enriching the development of treatment strategies for these subjects.

Keywords: embodied language, linguistic processing, right hemisphere, intraparietal sulcus, non-fluent aphasia

CHAPITRE 1

INTRODUCTION GÉNÉRALE - CADRE THÉORIQUE

1.1 Le circuit du langage

Le langage est une fonction très complexe, qui est basée sur des informations visuelles et auditives et, dans de nombreux cas, tactiles manuelles ou podales. En conséquence, l'information provient de différents cortex dans la direction caudo-rostrale à travers le cerveau et se dirige vers le cortex frontal (Jung-Beeman, 2005 ; Lim *et al.*, 2018). Selon Jung-Beeman (2005), le traitement linguistique¹ se produit simultanément dans les deux hémisphères, ayant des caractéristiques différentes dans chacun d'eux, mais en conservant les mêmes phases. Les informations visuelles et tactiles relatives au langage sont traitées et introduites dans le réseau du traitement linguistique au niveau des lobes temporal et pariétal (2012). L'information auditive atteint le cortex auditif primaire (A1) dans le gyrus temporal supérieur. Le traitement de ces informations s'étend aux régions environnantes qui comprennent la partie antérieure du gyrus temporal supérieur

¹ L'étude du traitement linguistique se développe notamment à partir des années 1970, lorsque les études de discours ont commencé à s'intéresser aux théories structurelles de la grammaire, notamment celles relatives à la syntaxe, au contenu propositionnel du texte, au rôle des connaissances du monde de l'individu et à la communication à travers un texte (Graesser et al., 2003). Depuis la « décennie du cerveau » de 1990, il y a eu un nombre croissant de recherches sur le traitement cognitif et le traitement linguistique. Les techniques de neuroimagerie ont été largement utilisées dans des études basées sur le mot, la phrase et le discours oral et écrit (Scherer, 2009). Les procédures mentales impliquées dans la compréhension du son propositionnel, qu'il soit structuré dans un code linguistique ou non, ainsi que dans le décodage de ce son et dans la production d'un discours cohérent, sont conjointement appelées « traitement linguistique » (Leitão, 2011). Dans les études concernant le traitement linguistique, les aspects grammaticaux, morphologiques, syntaxiques, sémantiques et phonologiques du mot, de la phrase ou du discours sont considérés indépendants ou associés.

(aSTG), le sillon temporal supérieur (STS), le gyrus temporal moyen et le pôle temporal. Cette première étape du traitement linguistique est appelée la phase d'intégration (Jung-Beeman, 2005).

La phase d'intégration précède la phase d'activation, qui se produit dans le cortex pariétal avec la participation significative des cortex occipital et temporal et qui est suivie par la phase de sélection qui se produit dans le cortex frontal (Jung-Beeman, 2005). Parker et ses collègues (2005) ont proposé un modèle à deux voies pour le traitement auditif. Dans ce modèle, la voie ventrale, aussi appelée voie directe, connecte le lobe temporal au gyrus frontal inférieur (GFI) dans le lobe frontal, alors que la voie dorsale, appelée aussi voie indirecte, relie les cortex auditifs au lobe pariétal et celui-ci au GFI dans le lobe frontal. Une des théories de l'évolution de la fonction du langage chez l'homme attribue à la spécialisation de la voie dorsale le développement de la fonction linguistique par le traitement de la vocalisation (Aboitiz et García, 2009). Le faisceau fronto-occipital inférieur, le faisceau unciné, le faisceau longitudinal inférieur et le faisceau longitudinal moyen participent à la voie ventrale, alors que la voie dorsale comprend le faisceau arqué et le faisceau longitudinal supérieur (Parker *et al.*, 2005; Hickok et Poeppel, 2007). Ces faisceaux sont illustrés à la Figure 1.1.

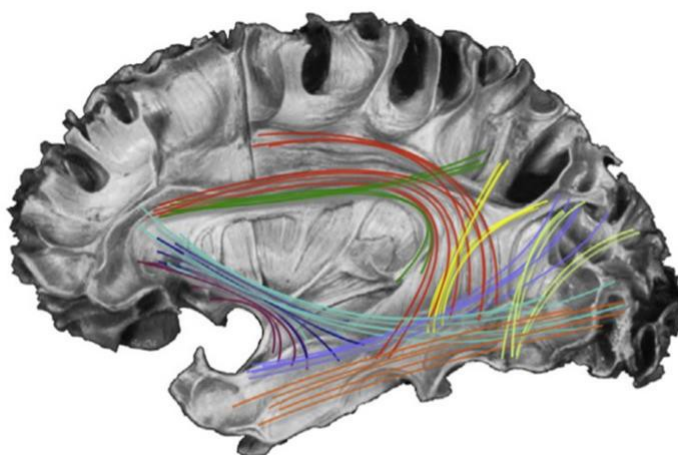


Figure 1.1. Les faisceaux liés au langage. Voie dorsale : faisceau arqué (rouge) *rameau III* du faisceau longitudinal supérieur (vert/jaune), faisceau longitudinal moyen (bleu clair). Voie ventrale : faisceau fronto-occipital inférieur (bleu vert) faisceau unciné (pourpre) faisceau longitudinal inférieur (orange). Faisceaux accessoires : fascicule occipital vertical (beige) et le système de fibres de la capsule extrême (bleu foncé). (Figure issue et adaptée de Tremblay et Dick, 2016)

1.1.1 La voie ventrale

Le fascicule fronto-occipital inférieur relie le pôle frontal, les aires de Brodmann 10, 11 et 12 et la *pars orbitalis* au lobe occipital et aux aires de Brodmann 18-22 et 37. Il se connecte au gyrus frontal moyen chez deux tiers des droitiers dans l'hémisphère gauche et chez un tiers des droitiers dans l'hémisphère droit (Vassal *et al.*, 2016). Le faisceau unciné provient de la substance blanche du lobe temporal, traverse la capsule extrême et la capsule externe et atteint le gyrus orbital dans le lobe frontal (Kier *et al.*, 2004). Son rôle dans la fonction du langage fait encore l'objet de débats. Duffau et collaborateurs (2009) ont suggéré que sa participation à la fonction du langage ne serait qu'accessoire, puisque sa stimulation directe lors d'une chirurgie n'a suscité aucun changement dans le langage. Néanmoins, d'autres études ont suggéré que le faisceau

unciné participait à la récupération lexicale et aux associations sémantiques (Papagno, 2011 ; Von Der Heide *et al.*, 2013). À son tour, le faisceau longitudinal inférieur relie le pôle temporal et les gyri temporaux moyen et inférieur au pôle occipital dans BA 18, 19 et 37 (Vassal *et al.*, 2016). Ainsi, les faisceaux composant la voie ventrale du langage n'ont pas de lien direct avec la *pars triangularis* ou la *pars opercularis* dans les deux hémisphères. Une étude a cherché à évaluer la participation de ces trois faisceaux lors d'une tâche de contrôle sémantique (Nugiel *et al.*, 2016). Le contrôle sémantique est le processus de sélection des mots, des expressions verbales et des constructions syntagmatiques afin de produire le discours le plus efficace selon notre intention de communication. Cette étude a observé une corrélation entre le contrôle sémantique et la microstructure du fascicule fronto-occipital inférieur et du faisceau longitudinal inférieur, mais n'a pas observé de participation du faisceau unciné.

Finalement, le fascicule longitudinal moyen a été nommé en tant que quatrième composante de la transmission de la voie ventrale de la langue. Il traverse toute la matière blanche du gyrus temporal supérieur du pôle temporal au gyrus angulaire dans le lobe pariétal (Menjot de Champfleury *et al.*, 2013 ; Makris *et al.*, 2013), bien que cette terminaison soit plus variable dans la population par rapport à l'hémisphère droit (Vassal *et al.*, 2016), et puisse finir dans le gyrus angulaire, dans le lobe occipital ou dans le lobule pariétal supérieur. Une autre étude, cependant, a constaté que le fascicule longitudinal moyen droit s'étendait jusqu'au lobule pariétal supérieur droit pour la plupart de l'échantillon (Makris *et al.*, 2013). Similairement au faisceau unciné, des impulsions menées lors de la chirurgie ont mis en doute la pertinence du faisceau longitudinal inférieur pour le langage (De Witt Hamer *et al.*, 2011). En observant que les terminaisons du fascicule longitudinal moyen dans le lobule pariétal supérieur ou dans la zone pariéto-occipitale sont plus nombreuses par rapport aux terminaisons dans le gyrus angulaire, Wang *et al.* (2013) ont suggéré que ce fascicule devait participer au système de localisation du stimulus du traitement auditif, au lieu du traitement du langage. Il est important de considérer, cependant, que les résultats des études menées

en chirurgie avec des patients oncologiques doivent être observés avec prudence, en raison du nombre limité de participants dans cet état pathologique.

Fonctionnellement, le pôle temporal gauche est connecté au gyrus frontal inférieur et aux gyri temporaux moyen et supérieur et, avec moins d'intensité, aux homologues contralatéraux de ces centres. La même tendance de connexion est observée avec le pôle temporal droit, mais avec des liaisons plus faibles (Hurley *et al.*, 2015).

1.1.2 La voie dorsale

Le faisceau arqué part des gyri temporaux moyen et supérieur vers le cortex PMv et vers la *pars opercularis*, bilatéralement (Lemaire *et al.*, 2013 ; Vassal *et al.*, 2016). Dans une partie de la population, les fibres atteignent la *pars triangularis* gauche, ce qui n'est pas observé dans l'hémisphère droit (Vassal *et al.*, 2016). Frey et collègues (2008) affirment que la liaison entre la partie supérieure postérieure temporelle et la partie postérieure de l'IPS n'est pas effectuée par les fibres du faisceau arqué, comme on l'a cru jusque-là, mais par les fibres du fascicule longitudinal moyen ou inférieur.

Le faisceau longitudinal supérieur dispose habituellement de deux segments distincts, appelés segment temporel et segment frontal, bien qu'il puisse avoir trois segments dans une petite partie de la population (Vassal *et al.*, 2016). Basé sur une étude de tractographie de Frey et collègues (2008) réalisée par une imagerie de diffusion à haute résolution angulaire (IDARA), Friederici (2009, 2011) a déclaré que ce fascicule reliait le gyrus temporal supérieur au cortex PMv et à BA 44, ce qui corrobore les conclusions de Anwender et ses collaborateurs (2007). Cependant, des études plus récentes utilisant la tractographie par imagerie du tenseur de diffusion (T-ITD) (Kaplan *et al.*, 2010), combinée avec l'IRMf, ont constaté que le segment frontal reliait le gyrus

supramarginal au cortex PMv et à la *pars opercularis* (Vassal *et al.*, 2016 ; Zhang *et al.*, 2017d). Une de ces études, en revanche, a révélé que ce segment-là n’atteignait la *pars opercularis* que chez environ 50 % de la population (Vassal *et al.*, 2016). Il relie également la partie antérieure de l’IPS au cortex PMv (Rushworth *et al.*, 2006 ; Zhang *et al.*, 2017d). La partie temporale relie les gyri temporaux moyen et supérieur au gyrus angulaire, en atteignant le gyrus supramarginal dans environ 50 % des cas (Vassal *et al.*, 2016). Bien que la technique IDARA soit moins limitée que la T-ITD (Savadjiev *et al.*, 2008), la différence de dates de publication entre les deux études nous empêche de concéder une plus grande fiabilité à l’une des études plutôt qu’aux autres. Ainsi, la liaison structurelle entre la partie postérieure du gyrus temporal supérieur et la *pars opercularis* nécessite encore d’autres recherches, en particulier dans l’hémisphère droit. La voie dorsale pourrait encore compter sur le fascicule opercule-prémoteur, formé par un ensemble bien organisé de fibres en U, qui reliait la *pars opercularis* au cortex prémoteur (Lemaire *et al.*, 2013). Ce fascicule, cependant, n’a plus été examiné dans la littérature.

1.2 L’aire de Broca

En 1861, Paul Broca a commencé la publication d’une série de cas qui corrélait le développement des déficits de dénomination et de langage avec la lésion de la partie postérieure inférieure du cortex frontal (Broca, 1861a). Plus précisément, Broca a identifié une atteinte au niveau de la troisième circonvolution du cortex frontal comme étant la cause la plus probable des déficits de langage observés (Broca, 1861b, 1863, 1865). Cette région a reçu le nom de région de Broca et plusieurs études ont confirmé, au fil des années, son importance dans la fonction linguistique (Flinker *et al.*, 2015 ; Bernal *et al.*, 2015).

La troisième circonvolution frontale correspond au gyrus frontal inférieur, qui peut être divisé en trois parties : la partie postérieure est appelée la *pars opercularis*, la partie antérieure est la *pars triangularis* et la partie ventrale est la *pars orbitalis*. Broca a noté que la partie postérieure de la troisième circonvolution frontale devait être le siège de l'expression de la parole, ce qui, en principe, impliquait que la région de Broca ne correspondait qu'à la *pars opercularis* (Broca, 1861b, Keller *et al.*, 2009). La *pars opercularis* a été classée par Brodmann comme l'aire 44, alors que la *pars triangularis* a été classée comme l'aire 45, et la *pars orbitalis* comme l'aire 47. Brodmann a classé, dans ses travaux de 1908 à 1909, l'aire 44 comme l'aire de Broca, et l'ensemble formé par les aires 44 et 45 comme la région de Broca, mais il a élargi la zone liée au langage avec l'inclusion de l'aire 47 dans les publications ultérieures de 1912 et 1914 (Judaš *et al.*, 2012).

Ainsi, actuellement l'aire de Broca peut être considérée comme la région du cortex frontal liée principalement au traitement du langage, et comprenant les aires 44, 45 et 47 de Brodmann (Keller *et al.*, 2009). Cependant, il est difficile de délimiter ces aires en raison de la grande diversité des configurations des sillons qui les délimitent dans la population générale (Keller *et al.*, 2009).

1.2.1 Les limites de l'aire de Broca

Classiquement, le sillon frontal inférieur sépare les gyres frontaux inférieur et moyen, en s'en servant comme limite dorsale de la *pars opercularis* et de la *pars triangularis*, qui sont séparées l'une de l'autre par le *rameau* ascendant antérieur de la scissure de Sylvius (Tomaiuolo *et al.*, 1999 ; Keller *et al.*, 2009). Caudalement, la *pars opercularis* est limitée par la partie ventrale du gyrus précentral à travers le sillon précentral inférieur (Tomaiuolo *et al.*, 1999), tandis que la *pars triangularis* est limitée ventro-

rostralement par le rameau horizontal de la scissure de Sylvius (Foundas *et al.*, 1996). Ce rameau la sépare de la *pars orbitalis*, qui est encore limitée par le sillon orbital latéral (Ocak et Kocaeli, 2017). Ainsi, l'aire de Broca est limitée caudalement par le sillon précentral inférieur, dorsalement par le sillon frontal inférieur et ventralement par le sillon orbital latéral. Cependant, la limite caudale de la *pars opercularis* est étendue au sillon sous-central antérieur, selon certaines études (Foundas *et al.*, 1998 ; Chiarello *et al.*, 2009). La Figure 1.2 illustre ces limites anatomiques.

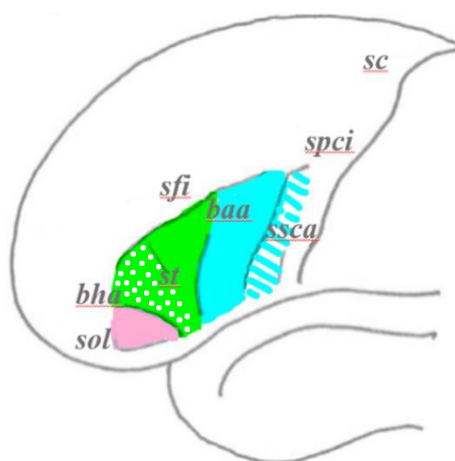


Figure 1.2. L'aire de Broca. *Pars orbitalis* (rose), *pars triangularis* (vert) et *pars opercularis* (bleu). *Pars triangularis rostralis* représentée en pointillé, *pars triangularis caudalis* en couleur continue. La zone en bleu rayé représente l'extension de la *pars opercularis* adoptée dans certaines études. **baa** : branche ascendante antérieure de la scissure de Sylvius ; **bha** : branche horizontale antérieure de la scissure de Sylvius ; **sc** : sillon central ; **sfi** : sillon frontal inférieur ; **spci** : sillon précentral inférieur ; **sol** : sillon orbital latéral ; **ssca** : sillon subcentral antérieur ; **st** : sillon triangulaire. (Adaptée de Keller *et al.*, 2009)

Cependant, la variabilité anatomique dans cette région rend particulièrement difficile la délimitation de ces aires, avec des gyri submergés, des *rameaux* manquants, des sillons dupliqués, discontinus ou mal classés (Tomaiuolo *et al.*, 1999 ; Keller *et al.*, 2009). Plusieurs études suggèrent que l'apparition du sillon diagonal dans la *pars opercularis* peut être plus fréquente dans l'hémisphère gauche que dans l'hémisphère

droit, ce qui rend difficile l'analyse comparative volumétrique de la *pars opercularis* entre les hémisphères (Tomaiuolo *et al.*, 1999 ; Keller *et al.*, 2009).

L'analyse cytoarchitectonique de l'aire de Broca a toutefois montré que les sillons et les rameaux généralement adoptés pour la délimitation de la *pars triangularis* et la *pars opercularis* ne correspondaient pas aux limites indiquées par les différentes caractéristiques laminaires corticales de cette région (Tomaiuolo *et al.*, 1999 ; Amunts *et al.*, 1999 ; Keller *et al.*, 2009). Riegele (2006) a défini l'aire de Broca comme la partie reliée aux champs 41 et 56 à 66, selon la nomenclature de Vogt, en fonction des caractéristiques cytoarchitectoniques de cette région cérébrale, c'est-à-dire, en pointant des délimitations différentes pour l'aire de Broca (Riegele, 2006) (Figure 1.3). Selon lui, il n'a pas été possible de définir les limites cytoarchitectoniques de chaque champ, ni de les délimiter en se basant sur les sillons et les rameaux de la région, de sorte que ces marqueurs ne devraient être utilisés que comme base d'emplacement général, compte tenu de leur grande variabilité.

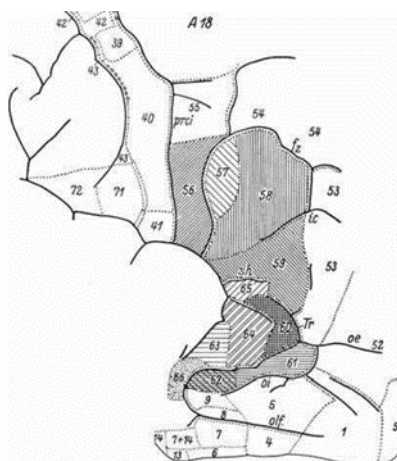


Figure 1.3. Champs de l'aire de Broca selon le schéma de segmentation de Vogt. Bien que Riegele ait inclus les champs 41 et 56, il n'a fait aucun commentaire sur le champ 41 dans le texte ni ne l'a représenté de façon cytoarchitectonique sur la figure. (Récupérée de Riegele, 2006)

1.2.2 Subdivisions alternatives

Certaines études suggèrent d'autres critères pour subdiviser les parties constitutives de l'aire de Broca. Elles sont basées sur des modèles de connexions corticales (Albanese *et al.*, 1989), des différences cytoarchitectoniques (Amunts *et al.*, 1999) ou moléculaires (Amunts *et al.*, 2010). Plusieurs études réalisées avec des singes suggèrent des divisions de la région homologue de Broca en deux régions, appelées généralement 45A et 45B, selon les liens qu'elles ont avec différentes régions du cortex frontal, pariétal et temporal (Petrides et Pandya, 2009 ; Gerbella *et al.*, 2010 ; Frey *et al.*, 2014). Jusqu'à présent, cependant, les aires 45A et 45B ne sont pas encore entièrement corrélées aux sous-régions de l'aire de Broca. Albanese et ses collègues (1989) ont divisé la *pars triangularis* en deux parties, à travers le sillon diagonal, et les ont appelées *triangularis rostralis* et *triangularis caudalis*, mais cette division n'a pas été abordée par des études ultérieures. Bien qu'il puisse éventuellement se trouver au milieu de la *pars triangularis* (Amunts *et al.*, 1999), le sillon diagonal est généralement décrit comme étant dans la *pars opercularis*, avec une grande variabilité dans la population et peut être présent dans les deux hémisphères, dans un seul d'entre eux ou absent (Tomaiuolo *et al.*, 1999). En utilisant des examens d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et des tests de fluidité sémantique et phonologique, Katzev *et al.* (2013) ont noté que la *pars triangularis* présentait deux schémas d'activation dans les tests de fluidité sémantique, selon la performance du sujet et la complexité de la tâche. Ainsi, les auteurs ont observé une partie antérieure et une partie postérieure dans la *pars triangularis* et ont suggéré qu'elles pourraient être corrélées respectivement avec les aires 45A et 45B chez le singe. Jusqu'au début du mois de décembre 2018, 17 articles avaient cité le travail de Katzev *et al.* ; cependant, aucun d'entre eux n'a évalué les deux parties de la *pars triangularis* de façon séparée, de telle sorte que la corrélation entre les aires 45A et 45B chez l'homme et les aires triangulaire antérieure et triangulaire-postérieure nécessite encore une investigation plus

approfondie. L'étude de Katzev *et al.* (2013), toutefois, corrobore les données d'une autre étude (Amunts *et al.*, 2010) qui a cherché à mettre la cytoarchitecture en corrélation avec le modèle de présentation et de distribution des récepteurs synaptiques de l'aire de Broca et les régions adjacentes. Dans cette étude, les auteurs ont observé que la *pars triangularis* avait deux parties : une antérieure (45A) et une postérieure (45P), qui diffèrent l'une de l'autre par une plus grande densité des récepteurs muscariniques M1 et ionotropiques AMPA dans les lames supragranulaires de l'aire 45A par rapport à l'aire 45P (Amunts *et al.*, 2010). Ainsi, bien qu'il y ait des études qui soutiennent la division de BA 45 en deux parties, 45A et 45P, la variation anatomique du gyrus frontal inférieur et l'impossibilité d'un emplacement fiable basé sur ses sillons et ses rameaux empêchent encore qu'elles soient bien isolées et étudiées selon leurs actions et leurs fonctions pour le langage.

L'analyse cytoarchitectonique de la *pars opercularis* a montré que la partie antérieure au sillon diagonal est plus mince que la partie postérieure, avec des différences significatives dans les lames III et V (Economo et Koskinas, 1925, cité dans Amunts *et al.*, 1999). Cependant, une étude évaluant l'activation de la *pars opercularis* dans les activités d'observation et d'imitation des mouvements a trouvé une autre segmentation pour celle-ci (Molnar-Szakacs *et al.*, 2005). Dans cette étude, la partie dorsale de la *pars opercularis* a été activée autant lors de tâches d'observation que lors de tâches d'imitation, alors que la partie ventrale a été activée uniquement lors de tâches d'imitation. La répartition de la *pars opercularis* en deux parties, une dorsale et une ventrale, est renforcée par le travail d'Amunts et ses collègues (2010), qui ont également suggéré la segmentation de la *pars opercularis* en une partie dorsale et une ventrale en fonction des modèles de présentation et de distribution des récepteurs synaptiques. Les auteurs indiquent que les plus grandes différences entre les deux sous-zones sont leurs concentrations de récepteurs muscariniques M₂, ionotropiques AMPA et adrénergiques $\alpha 1$. La représentation des segmentations proposées en fonction de la

présentation et de la distribution des récepteurs synaptiques peut être vue dans la Figure 1.4.

Toutefois, comme la *segmentation* de la *pars triangularis*, la *segmentation* de la *pars opercularis* proposée par Amunts et ses collègues (2010) n'a pas été étudiée à nouveau.

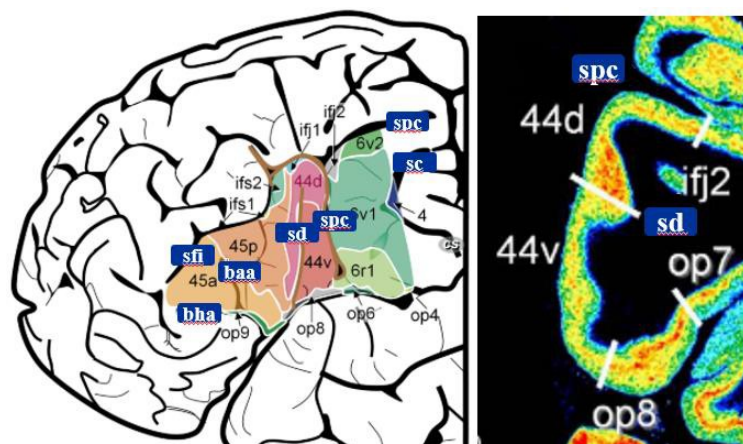


Figure 1.3. Segmentation de l'aire de Broca. Représentation schématisique des aires obtenues par l'analyse receptoarchitectonique de l'aire de Broca et des régions analogues environnantes. En détail à droite, la distribution et la densité du récepteur M₂ dans les sous-zones de la *pars opercularis*. **baa** : branche ascendante antérieure de la scissure de Sylvius ; **bha** : branche horizontale antérieure de la scissure de Sylvius ; **sc** : sillon central ; **sd** : sillon diagonal ; **sfi** : sillon frontal inférieur ; **spc** : sillon précentral ; **44v** : BA 44, partie ventrale ; **44d** : BA 44, partie dorsale. (Adaptée de Amunts *et al.*, 2010)

1.2.3 Fonction de l'aire de Broca

Lorsque Paul Broca a décrit l'atteinte présentée par ses patients avec aphémie, appelée aphasie aujourd'hui, il a corrélié les troubles importants de la parole à la lésion de la région inférieure du cortex frontal (Broca, 1861 a, 1861b, 1865). Cependant, des études

ultérieures ont montré que la lésion spécifique de la *pars opercularis* ne suffisait pas pour produire l'ensemble des symptômes observés par Paul Broca, et même les symptômes qui découlent de cette atteinte n'étaient pas permanents (Mohr *et al.*, 1978 ; Alexander *et al.*, 1990). Plusieurs études sur la fonction de l'aire de Broca dans le langage ont montré que cette aire participe au traitement sémantique et phonologique (Costafreda *et al.*, 2006 ; Heim *et al.*, 2008 ; Katzev *et al.*, 2013), au processus d'observation et d'exécution des actions (Corina et Knapp, 2006 ; Fadiga *et al.*, 2009 ; Okada *et al.*, 2016) et à la conversation intérieure (Morin et Michaud, 2007 ; Morin et Hamper, 2012 ; Alderson-Day *et al.*, 2016). L'aire de Broca semble fonctionner comme une porte de contrôle de la production verbale, puisque la stimulation électrique directe de cette aire a produit la cessation de la parole sans toutefois changer l'excitabilité des neurones moteurs responsables de l'articulation de la parole (Ferpozzi *et al.*, 2018).

Le processus de construction syllabique semble demander l'activation de toute l'aire de Broca (Indefrey, 2011), bien que certaines aires puissent être plus actives selon les caractéristiques linguistiques de la langue étudiée (Zhang *et al.*, 2017d ; Xi *et al.*, 2017). Dans ce processus, l'enchaînement approprié des phonèmes² pour la construction de mots isolés ou de phrases est réalisé afin de permettre une production verbale adéquate. Par conséquent, les langues qui sollicitent une plus grande participation de l'hémisphère droit, comme le chinois, peuvent déclencher une plus grande activation de la *pars triangularis*, en comparaison aux langues de traitement essentiellement gauche, telles que l'anglais, l'allemand et l'arabe (Xi *et al.*, 2017). La *pars triangularis* semble soutenir le traitement sémantique (Costafreda *et al.*, 2006 ; Katzev *et al.*, 2013), bien que certaines études n'aient pas trouvé de différence entre son activation et l'activation de la *pars opercularis* au cours de ce traitement (Heims *et al.*, 2008). La complexité de la tâche et la compétence linguistique de l'échantillon peuvent être

² Selon la Banque de Dépannage Linguistique de l'Office québécois de la langue française (2019), les phonèmes « sont des représentations abstraites des sons établies les unes par rapport aux autres selon leur fonction au sein d'un ensemble organisé (le système phonologique) ». Les phonèmes sont l'objet d'étude de la phonologie et sont inscrits entre barres obliques, comme /s/ et /ã/.

d'avantage responsables de la différence d'activation au cours du traitement sémantique trouvée parmi les différentes études sur la fonction de chacune de ces régions (Katzev *et al.*, 2013), ce qui renforce la nécessité d'autres études pour mieux comprendre ces phénomènes. Prenant en considération une analyse prudente de la littérature disponible, la *pars triangularis* semble être plus pertinente pour le traitement sémantique que les autres parties constitutives de l'aire de Broca (Uchiyama *et al.*, 2008 ; Goucha et Friederici, 2015). À son tour, le traitement phonologique semble se produire en particulier dans la *pars opercularis* (Costafreda *et al.*, 2006 ; Heims *et al.*, 2008 ; Katzev *et al.*, 2013), puisque son activation précède l'articulation de la parole (Papoutsis *et al.*, 2009 ; Long *et al.*, 2016). Un patient japonais avec la *pars opercularis* lésée a développé une incapacité particulière d'utiliser le système *rōmaji* de dactylographie, un système dont les clés représentent des syllabes et qui est basé uniquement sur des règles phonologiques. Cette découverte a mené les chercheurs à établir une corrélation entre la lésion de la *pars opercularis* et la détérioration de la fonction de conversion phonème-graphème³ dans ce cas spécifique (Ogura *et al.*, 2013). La *pars opercularis* est également liée au traitement syntaxique (Price, 2010 ; Friederici, 2011 ; Goucha et Friederici, 2015). L'IRMf rend possible l'observation de la réponse de la *pars opercularis* à une requête syntaxique. Les participants d'une étude ont reçu deux mots de manière séquentielle pour déterminer si ces mots formaient une phrase ou juste une liste de mots. La partie ventro-antérieure de la *pars opercularis* était plus fortement activée lorsqu'il était possible de relier les deux mots pour former une phrase (Zaccarella et Friederici, 2015).

³ Le graphème est la représentation écrite du son. Un phonème peut être représenté par un ou plusieurs graphèmes (comme *s*, *c*, *ss*, *sc*, *ç* pour le phonème [s]) et un graphème peut représenter un ou plusieurs phonèmes (comme le graphème < oi > en « voir ») (Phonèmes et Graphèmes, 2014). Par rapport aux graphèmes de la langue française, Catach (1973) affirme que « alors que nos 33 archigraphèmes suffisent à lire 80 à 90% des phonèmes du français, quelque 130 allographes se partagent les 10 à 20% restants, et l'on pourrait aisément doubler ce chiffre en y incluant par exemple les noms propres et les graphèmes d'emprunt. C'est donc bien ce que l'on peut appeler une zone marginale ».

Le lien étroit entre la *pars opercularis* et l'articulation de la parole a conduit certains auteurs à affirmer que la *pars opercularis* était liée au traitement phonétique, mais pas phonologique (Papoutsi *et al.*, 2009). Le traitement phonétique diffère du traitement phonologique en ne se rapportant pas à la signification du mot, mais à sa construction par phones⁴ successifs et à l'articulation appropriée de ces derniers (Callou et Leite, 2009). Cependant, l'activation de la *pars opercularis* pour le traitement sémantique est largement décrite dans la littérature, bien que cette activation ne soit pas spécifique aux contextes sémantiques (Myers *et al.*, 2009). La *pars opercularis* semble être liée à la surveillance de la cohérence phonétique, sémantique ou syntaxique de la phrase, car son activation est décrite comme étant corrélée au traitement des phrases avec le plus haut niveau de complexité (Ye et Zhou, 2009). L'apparition d'ambiguïté (Bilenko *et al.*, 2009) et la présence de métaphores dans la phrase (Mashal *et al.*, 2009) sont également responsables de l'activation accrue de la *pars opercularis*. L'activation de la *pars opercularis* semble encore augmenter quand une phrase est associée à des gestes ou à des pantomimes incongrus à ce qui est dit (Wilhems *et al.*, 2009). L'utilisation des verbes qui ne préfigurent pas clairement l'action à décrire, à savoir les verbes qui ont des significations multiples et variées et qui demandent, donc, plus d'efforts pour la prédiction de l'action à décrire, semble augmenter l'activation de la *pars opercularis*, en particulier, de sa partie ventrale (Obleser et Kotz, 2010 ; Price, 2010).

La stimulation intraopératoire corticale de la *pars opercularis* a été en mesure de générer la cessation de la parole (« *speech arrest* ») (Quiñones-Hinojosa *et al.*, 2003). Cependant, la *pars opercularis* semble agir comme le point de convergence du

⁴ Le phone est l'unité sonore de la parole. Cela correspond à tous les sons qui se produisent réellement dans la parole, y compris ceux impliqués dans la variation de la prononciation des mots. Les phones sont représentés par la transcription phonétique, conventionnés dans l'alphabet phonétique international, et ils sont présentés entre parenthèses. Alors que le phone représente les sons réellement produits dans la parole, qui varient selon les régions du pays, le phonème est un élément qui correspond à l'image mentale des unités sonores du système phonologique. L'orthographe représente les phonèmes, pas les phones. En phonétique, un phone est un son articulé, c'est-à-dire prononcé en principe de manière distincte par le mouvement des organes qui l'émettent, et qui est reçu dans le processus de communication par la parole en tant que le segment le plus discrètement perceptible dans la chaîne parlée (Glossário Ceale, 2014).

traitement linguistique qui se produit dans la *pars triangularis* (Nagai *et al.*, 2010 ; Elmer *et al.*, 2016) et d'autres centres de traitement linguistique du lobe frontal (Biesbroek *et al.*, 2016), en même temps qu'elle se connecte aux centres moteurs impliqués dans le contrôle articulatoire (Broca, 1861b, Dronkers *et al.*, 2007). Structurellement, cette hypothèse est renforcée par l'aspect intermédiaire que la quatrième couche corticale de la *pars opercularis* a par rapport à la même couche corticale de la *pars triangularis* (couche bien développée) et au cortex prémoteur à côté de celle-ci (couche manquante) (Amunts *et al.*, 1999 ; Keller *et al.*, 2009). Fonctionnellement, le fait que la latéralisation de la *pars opercularis* est corrélée avec la latéralité manuelle, alors que la latéralisation de la *pars triangularis* est corrélée avec la latéralisation du langage (Foundas *et al.*, 1998), renforce sa proximité avec l'activité motrice. Néanmoins, il faut garder à l'esprit que la *pars triangularis* et la *pars opercularis* semblent avoir un effet modulateur direct sur le cortex moteur primaire (Heim *et al.*, 2009). Ainsi, la performance de la *pars triangularis* ne peut pas être décrite comme exclusivement exprimée par la *pars opercularis* ni la *pars opercularis* ne peut être décrite comme un simple effecteur de la *pars triangularis*.

Les études qui ont trouvé une activation accrue de la *pars opercularis* en fonction des stimuli incongrus ont souligné la liaison de celle-ci avec quelques aspects moteurs de l'articulation de la parole. Dans ces études, les participants ont regardé des vidéos où le son de la parole n'était pas en harmonie avec les mouvements effectués par la bouche (Szyzik *et al.*, 2009), ou des vidéos sans sonorisation dans lesquelles l'acteur effectuait des mouvements oraux imitant des mots et des phrases, ou des mouvements oraux sans signification (Turner *et al.*, 2009).

L'activation du gyrus frontal inférieur a été observée dans les études évaluant l'empathie (Völlm *et al.*, 2006 ; Schulte-Rüther *et al.*, 2007), ce qui est une compétence importante pour l'interaction sociale et le développement normal de l'individu (Fan *et al.*, 2011). La *pars opercularis*, en particulier, semble être impliquée à la fois avec l'empathie émotionnelle et l'empathie cognitive (Hooker *et al.*, 2010).

1.3 L'aire homologue de Broca

L'aire de Broca fascine depuis plus de cent ans, mais nous n'avons toujours pas une compréhension complète de ses fonctions, de son intégration locale et régionale et même de ses limites anatomiques et cytoarchitectoniques. Ce fait devient encore plus frappant lorsque l'on cherche à comprendre les mêmes caractéristiques en lien avec l'aire homologue de Broca dans l'hémisphère droit. Une recherche exhaustive par mot-clé dans PubMed illustre parfaitement ce fait. En utilisant des termes entre guillemets pour assurer la fiabilité de la recherche, on observe que 7335 articles font référence à l'aire de Broca, alors que seulement 1259 se réfèrent à l'aire homologue à Broca dans l'hémisphère droit. Cette disproportion de presque 6:1 tombe à environ 4:1 si nous examinons des articles réalisés uniquement chez les humains (1025 contre 242, respectivement). La même recherche dans Google Scholar, qui ne se limite pas aux articles scientifiques, a produit des écarts similaires. Les mots utilisés et leur fréquence peuvent être vus à l'Annexe 1, pour PubMed et Google Scholar. Étant donné que les termes sont divers et ont des fréquences variables en fonction de l'hémisphère observé, ce texte utilise « gyrus frontal inférieur gauche », ci-après abrégé GFI-G, pour l'aire de Broca et « gyrus frontal inférieur droit », ou simplement GFI-D, pour l'aire de localisation similaire dans l'hémisphère droit, quand l'indication de l'hémisphère est importante.

1.3.1 Fonctions de l'aire homologue de Broca

L'épaisseur du GFI-D a été corrélée à la capacité d'avoir de l'empathie cognitive⁵ (Massey *et al.*, 2017). De plus, l'activation du GFI-D dans les activités de comportement empathique a été corrélée avec les scores de capacité d'empathie chez les enfants (Pfeifer *et al.*, 2008) et les adultes (Schulte-Rüther *et al.*, 2007) ; aussi, l'inhibition du GFI-D par stimulation cathodique a conduit à une diminution significative de ces scores (Wu *et al.*, 2018). Fait intéressant, la proposition que « le gyrus frontal inférieur ne participe pas au langage » est utilisée par certains auteurs pour réfuter l'hypothèse selon laquelle il peut y avoir un lien entre le langage et la capacité empathique (Schulte-Rüther *et al.*, 2007), parce que, pour eux, seul le GFI-G participerait aux deux fonctions.

Roehrich-Gascon *et al.* (2015) ont observé que l'épaisseur du GFI-D était négativement corrélée avec la génération de phrases. Pour la tâche étudiée, le participant devait générer une courte phrase après la présentation d'une image d'un objet. Dans ce cas, les sujets présentant une plus grande épaisseur du GFI-D avaient plus de difficulté à générer des phrases, quant à la conformité aux directives du test et à la grammaticalité de la phrase, par rapport à ceux présentant un GFI-D de moindre épaisseur. Les auteurs suggèrent que cette découverte pourrait indiquer que le travail du GFI-D consiste à promouvoir le choix d'un aspect ou d'une caractéristique de l'objet au détriment des

⁵ L'empathie cognitive est la capacité de déduire l'état mental d'un autre individu. Parfois, l'empathie cognitive est appelée « prise de perspective ». C'est l'une des composantes de l'empathie, une compétence socio-cognitive de la plus haute importance dans la vie de l'individu dans la société. L'empathie cognitive est associée à l'activation du cortex préfrontal médial, de l'aire motrice supplémentaire, de la partie antérieure du cortex cingulaire moyen, de la jonction temporopariétale droite et des gyri frontaux inférieur droit et gauche (Schulte-Rüther *et al.*, 2008; Thomas, 2013; Wu *et al.*, 2018). Le gyrus frontal inférieur droit semble également être associé à l'empathie émotionnelle. Le développement de la capacité linguistique semble être étroitement associé au développement de l'empathie cognitive (Milligan *et al.*, 2007; Kucirkova, 2019).

autres, en inhibant d'autres possibilités de construction et en accélérant ainsi la formation de la phrase.

Le lien entre le GFI-D et le traitement de conflits ou l'inhibition d'un mouvement en fonction de l'analyse cognitive d'une règle a été décrit précédemment (Chambres *et al.*, 2006 ; Forstmann *et al.*, 2008 ; Chicazoe *et al.*, 2009 ; Enriquez-Geppert *et al.*, 2013). Plus précisément, le GFI-D a été nommé le siège du processus cognitif de la réponse inhibitrice (Aron *et al.*, 2004, Aron *et al.*, 2014). La réponse inhibitrice consiste à exclure les actions ou les comportements automatiques qui ne sont ni utiles ni nécessaires à ce moment, ou qui deviennent inutiles en raison d'une règle externe (une règle définie par quelqu'un d'autre que le sujet lui-même) (Aron *et al.*, 2004). Cependant, une méta-analyse plus récente a attribué cette fonction à un ensemble de régions (insula, gyrus cingulaire médian, gyrus paracingulaire et gyrus pariétal supérieur) qui sont activées lors de l'annulation des actions, la suspension temporaire des actions et la résolution des interférences (Zhang *et al.*, 2017c). En ayant une plus grande connectivité avec le gyrus précentral, la *pars opercularis* droite a été plus fortement liée à la planification motrice et à la réponse inhibitrice que la *pars triangularis* (Chicazoe *et al.*, 2009 ; Enriquez-Geppert *et al.*, 2013 ; Aron *et al.*, 2014). À son tour, la *pars triangularis* droite a contribué tant à la gestion des conflits qu'à l'inhibition motrice par ses connexions à l'aire motrice supplémentaire (Enriquez-Geppert *et al.*, 2013). Une étude qui visait à évaluer l'effet de l'introduction d'une perturbation syntaxique dans le développement de phrases courtes ou de courtes séquences de mots a observé que la perturbation ne provoquait pas l'activation de l'aire de Broca, mais suscitait fortement l'activation du GFI-D (Matchin et Hickok, 2016). Dans ce cas, l'activation du GFI-D peut être liée à la réanalyse et la restructuration de la phrase, et non au traitement linguistique syntaxique normal qui suit l'écoute passive des mots et des phrases. La réanalyse syntaxique se produit lorsque le sujet doit conserver une phrase en mémoire pour effectuer une seconde action basée sur cette phrase, par exemple en évaluant plusieurs images pour en trouver une qui la représente

ou qui lui est liée (Meltzer *et al.*, 2010). Le GFI-D a également été décrit comme étant activé lors des tâches qui nécessitent une réanalyse syntaxique (Meltzer *et al.*, 2010 ; Mack *et al.*, 2013); des recherches supplémentaires sont nécessaires.

Une étude a cherché à augmenter l'activation du GFI-D chez des sujets sains par *neurofeedback*⁶ (Rota *et al.*, 2009). Les auteurs ont constaté que la plus grande activation du GFI-D a amélioré la précision de perception des intonations prosodiques⁷ émotionnelles, sans toutefois améliorer le traitement syntaxique. L'activation du GFI-D dans le traitement de la prosodie émotionnelle avait déjà été rapportée par Kotz et ses collaborateurs (2003), qui ont observé une activation du GFI-G et du GFI-D à la fois dans la parole normale et la parole prosodique. Le traitement prosodique est essentiellement soutenu par un réseau frontal temporal droit dans lequel le GFI-D est inclus (Friederici, 2011). En comparant l'aire de Broca au GFI-D, Merrill et collègues (2012) ont observé que l'activité du GFI-D était prédominante dans le traitement des tons et de phrases chantées en comparaison à l'aire de Broca (tel que suggéré par Zatorre *et al.*, 1992). Des phrases musicales⁸ élaborées pour présenter des violations dans leur structure mélodique ont conduit à une augmentation de l'activité du GFI-D. Ces violations peuvent être comprises comme une altération de la syntaxe de la phrase mélodique, ce qui relie le GFI-D à une fonction principalement exercée par le GFI-G

⁶ Le *neurofeedback* est une technique dans laquelle l'individu utilise une interface cerveau-ordinateur pour manipuler sa propre activité neuronale. Pour cela, l'individu reçoit des informations en temps réel sur son activité cérébrale, généralement associées à un jeu vidéo, de sorte qu'un système de récompense peut être connecté à des actions favorisant la modulation souhaitée (Ros *et al.*, 2010).

⁷ La prosodie désigne les modèles de stress et d'intonation dans une langue. Grâce à l'intonation, au choix des mots et à l'organisation de la phrase, la prosodie peut coder des avertissements, des promesses, des excuses, des salutations, des émotions et de nombreuses autres attitudes (Krahmer et Swerts, 2007). Elle peut être exprimée à la fois par les propriétés tonales et temporelles de la parole et par les mouvements du corps produits avec la main, la tête ou le visage (Guellai *et al.*, 2014). Selon Esteve-Gibert et Guellai (2018), « les dimensions de la prosodie dans la parole et dans les gestes sont étroitement liées aux niveaux temporel, sémantique et pragmatique, et cela vaut non seulement pour le langage adulte, mais aussi pour le développement du langage ».

⁸ Une phrase musicale est une « suite de chants ou de sons simples non interrompus qui forment un sens et qui se clôturent par un repos » (Dictionnaire français, 2015). La génération d'une représentation unifiée d'une phrase musicale est parallèle au traitement rétrospectif linguistique d'une phrase dans son ensemble au moment où le dernier mot est perçu (Silva *et al.*, 2014).

(Cheung *et al.*, 2018). La prosodie semble diriger l'analyse syntaxique (Steinhauer *et al.*, 1999), et l'interaction entre le GFI-D et le GFI-G semble se fonder sur la communication interhémisphérique qui se fait via la partie postérieure du corps calleux (Friederici, 2011).

1.3.2 L'aire homologue de Broca et le traitement sémantique

Dans une étude avec des personnes atteintes d'un AVC, Biesbroek et ses collaborateurs (2016) ont trouvé que le GFI-D était fortement impliqué dans le traitement sémantique. Les auteurs estiment que l'activation de la région est due à l'utilisation d'une stratégie d'image mentale pour faciliter le traitement sémantique. Le grand nombre de documents décrivant l'implication du GFI-G dans le traitement sémantique donne parfois une fausse impression qu'il est l'unique responsable de ce traitement (Schulte-Rüther *et al.*, 2007). Néanmoins, le traitement sémantique semble se produire de façon bilatérale. Le GFI-G est notamment impliqué dans le traitement de relations sémantiques plus étroites, dans lesquelles les mots appartiennent à la même classe grammaticale ou sémantique et permettent ainsi un traitement dénotatif de leur signification, alors que le GFI-D est impliqué dans le traitement des relations sémantiques plus éloignées dont l'analyse connotative se révèle essentielle (Schmidt *et al.*, 2007). Ces résultats sont importants en tenant compte de la participation du GFI-D dans le traitement des métaphores. Les métaphores sont une partie quotidienne de l'expression orale et constituent un outil important pour l'expression de concepts abstraits et de sentiments (Fetterman *et al.*, 2016). Ainsi, les métaphores plus connues de l'individu sont principalement traitées dans l'hémisphère gauche, alors que les métaphores nouvelles ou inhabituelles pour l'individu sont le plus souvent traitées dans l'hémisphère droit (Schmidt *et al.*, 2007 ; Forgács *et al.*, 2012). L'étude du traitement

des métaphores renforce la notion de l'importance de l'hémisphère droit dans la réinterprétation et l'inférence linguistiques (Giora, 2007), dans le traitement des stimuli non saillants⁹ (Mashal *et al.*, 2007) et l'analyse sémantique en fonction du contexte dans lequel se déroule l'action (Menenti *et al.*, 2009), ce qui lui donne une plus grande pertinence dans le traitement sémantique (Jung-Beeman, 2005 ; Schmidt *et al.*, 2007).

L'engagement du GFI-D dans le traitement des tons et des stimuli non saillants et non familiers peut être responsable de la différence d'activation par rapport aux stimuli tonaux chez les anglophones et les sinophones, puisque les sinophones utilisent une stratégie phonologique analytique pour évaluer les tons (Hsieh *et al.*, 2001). Cet engagement se rapporte également à la corrélation observée entre l'épaisseur du cortex du GFI-D des anglophones adultes et la performance dans l'apprentissage initial du chinois comme langue seconde (L2) à travers l'appariement des images et des mots (Legault *et al.*, 2018). Hosoda et ses collègues (2013) ont évalué des adultes japonais tôt dans leur apprentissage de l'anglais en tant que L2 et ont constaté une augmentation du volume de matière grise du GFI-D et de l'anisotropie fractionnelle de la substance blanche en ce qui concerne la connectivité entre le GFI-D et le noyau caudé. Ils ont également observé que l'augmentation était encore plus élevée chez ceux qui continuaient à pratiquer l'anglais un an après la première évaluation, mais ils ont trouvé une régression par rapport au niveau de référence parmi ceux qui ont abandonné la pratique. Selon la théorie de Schmidt *et al.* (2007), les modèles L2 seraient traités par le GFI-G au fur et à mesure que l'individu maîtrise mieux cette nouvelle langue. Des

⁹ Un stimulus saillant est un stimulus qui se démarque dans la multitude de stimuli qu'un individu peut recevoir à un moment donné. Le stimulus saillant est celui qui présente le plus grand potentiel pour attirer l'attention de l'individu, soit en raison de son inédit, soit parce qu'il répond à une attente de la personne (Corriveau, 2016). Nous pouvons citer à titre d'exemple un son inattendu ou la vision d'une personne qui correspond à un ensemble de caractéristiques distinctives précédemment définies. Selon l'hypothèse de la saillance graduée de Giora (Giora, 1997), les degrés de méconnaissance et de nouveauté sont plus pertinents pour le traitement métaphorique que la simple distinction littéral-métaphorique, car le degré de signification de la saillance détermine l'ordre dans lequel les significations sont récupérées. De cette manière, les significations saillantes seraient consultées en premier indépendamment de leur caractère littéral, car de telles significations sont familières et donc faciles d'accès.

études menées avec des adultes bilingues tardifs très compétents en L2 semblent corroborer ce raisonnement en montrant une plus grande activation du GFI-G (Marian *et al.*, 2007) ou en n'observant une épaisseur corticale accrue du GFI-D lorsque l'on compare bilingues et monolingues (Klein *et al.*, 2013).

1.4 L'aire de Wernicke

Gustave Dax a été le premier à souligner l'implication du lobe temporal dans le traitement du langage, il est donc précurseur de Meynert (Whitaker et Etlinger, 1993), Schmidt (Boller, 1977) et de Wernicke (Finger et Roe, 1999). En 1866, Theodor von Meynert a publié un article dans lequel il a lié la compréhension du langage au gyrus temporal supérieur à partir d'un cas typique de ce qu'on appelle aujourd'hui aphasie de Wernicke. L'analyse de ce cas, une jeune fille de 23 ans souffrant d'une sténose coronaire gauche, selon ce qu'a rapporté l'auteur, a montré des preuves de la destruction du gyrus temporal supérieur gauche (Whitaker et Etlinger, 1993). Ce travail, peu connu ou peu considéré au moment de son lancement, n'a pas donné la primauté de la découverte à Theodor Meynert. Un autre neurologue et psychiatre allemand nommé Carl Wernicke a reçu le crédit pour la (re) découverte de la seconde région liée à la parole, en particulier à la réception et à la compréhension auditive, située dans la région temporale. Il est étonnant de rappeler qu'en 1862, dans la ville de Luxor, Edwin Smith a trouvé les fameux Papyrus chirurgicaux, écrits près de deux mille ans avant Jésus-Christ, qui comprenaient les rapports de 48 cas médicaux, dont 27 cas traitaient des lésions à la tête et leurs recommandations de traitement. Parmi les cas signalés, le cas 22 semble être le premier rapport d'un cas d'aphasie en raison d'une fracture de l'os temporal (Feldman et Goodrich, 1999 ; Mohamed, 2008). Les papyrus ont été publiés seulement en 1930. Les œuvres de Ludwig Lichtheim, publiées en

anglais en 1885, ont simplifié, systématisé et appliqué les œuvres de Wernicke, donnant naissance au modèle Wernicke-Lichtheim (Graves, 1997). Une de leurs systématisations est présentée à la Figure 1.4. Les travaux de Wernicke ont été l'une des cibles principales de l'attaque des holistes comme Sigmund Freud, qui se sont opposés à la vision localisationniste de la neurologie (Mettens, 2006). Norman Geschwind, en 1970, a marqué le début d'une nouvelle période dans laquelle les écrits de Wernicke et l'étude du langage ont commencé à mériter une attention renouvelée (Geschwind, 1970 ; Kushner, 2015). Le modèle change de nom et s'appelle Wernicke-Lichtheim-Geschwind, Wernicke-Geschwind, ou simplement modèle classique du langage, composé de l'aire de Broca, de l'aire de Wernicke et du faisceau arqué, qui relie les deux aires.

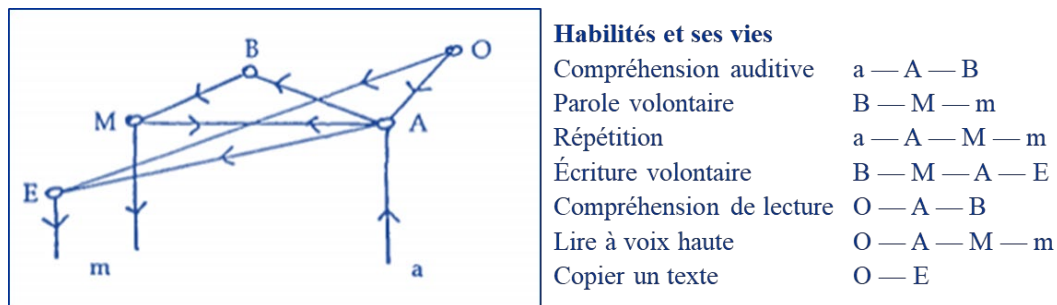


Figure 1.4. Diagramme de Lichtheim (1885). **A** : l'aire auditive contenant « des images de mémoire sensorielle pour les sons des mots », dans le lobe temporal gauche. **a** : la voie centrale de projection pour l'information auditive, c'est-à-dire la voie entre les nerfs acoustiques ou les aires auditives du tronc cérébral et « A ». **M** : l'aire contenant « les images de mémoire motrice pour le contrôle de l'articulation de la parole », dans le lobe frontal postérieur gauche tel que décrit par Broca. **m** : la voie centrale de sortie motrice pour les muscles articulaires de la parole, pas les noyaux moteurs du tronc cérébral, mais la voie entre le tronc cérébral et « M ». **B** : ce symbole représente un ensemble diffus de chemins d'association parmi de nombreuses images de mémoire (y compris celles dans « A » et « M », mais aussi dans de nombreux autres domaines) impliquant à la fois les images de mémoire et les voies de fibre Interconnectes. Ainsi, « B » (du mot allemand « *Begriff* », concept) implique une grande partie du cerveau autant dans l'hémisphère droit que dans le gauche, et de nombreuses fonctions intellectuelles nécessiteraient l'intégrité de ce système-là. **O** : la

zone optique contenant des images de mémoire visuelle, dans les lobes occipitaux. **E** : la zone contenant des images de mémoire motrice pour le contrôle de la musculature de la main pour l'écriture, vraisemblablement dans les lobes frontaux. (Adaptée de Graves, 1997)

1.3.1 La partie temporale de l'aire de Wernicke

L'aire de Wernicke, cependant, manque encore de définition topographique comparative à l'aire de Broca (Tremblay et Dick, 2016). Une étude qui a cherché à identifier les régions du cerveau qui correspondaient à l'aire de Wernicke selon le point de vue de plus de 150 professionnels très familiers avec le modèle classique a trouvé une large gamme de réponses, comme le montre la Figure 1.5. Il est à noter qu'aucune des réponses n'a atteint le 30 % de l'échantillon.

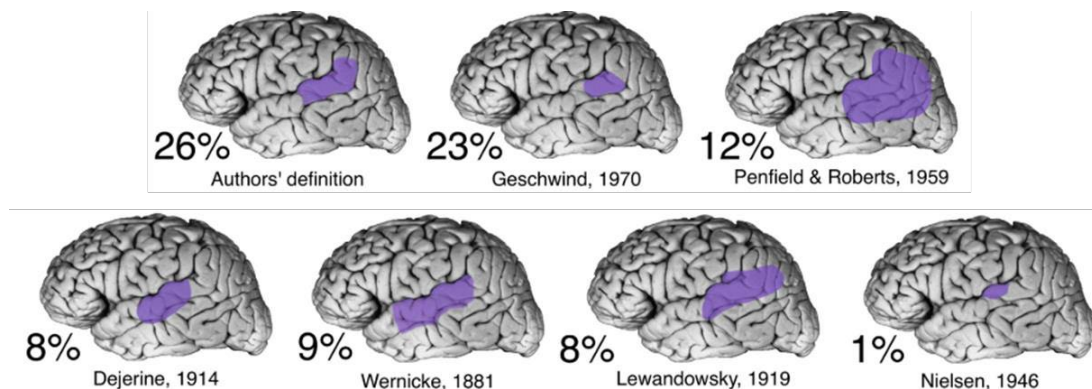


Figure 1.5. Variabilité des réponses concernant la délimitation de l'aire de Wernicke. Les auteurs affirment que « la définition de l'auteur » n'a pas été trouvée dans un article ou un manuel, ayant été fournie par eux. Celle-ci se réfère à la partie postérieure du gyrus temporal supérieur, y compris une partie du gyrus supramarginal. (Adaptée de Tremblay et Dick, 2016).

En général, la région de Wernicke couvre une extension du gyrus temporal supérieur, et peut aller jusqu'au gyrus supramarginal, au gyrus angulaire et au gyrus temporal moyen, selon la définition considérée. Ces aires sont décrites comme les composantes les plus pertinentes du traitement linguistique (Friederici, 2011).

Le gyrus temporal supérieur répond différemment en fonction du stimulus linguistique. Les phrases contenant des erreurs syntaxiques ou sémantiques¹⁰ activent une plus grande partie de ce gyrus que les phrases correctes, et les erreurs sémantiques conduisent à une plus grande activation de sa partie moyenne que les erreurs syntaxiques, bilatéralement (Friederici, 2003). Les parties qui entourent le gyrus de Heschl dans le gyrus temporal supérieur gauche, à la fois antérieurement et postérieurement, semblent être liées au traitement sémantique et syntaxique (Meyer *et al.*, 2002) et au traitement phonémique¹¹ (Liang et Du, 2018). La partie antérieure (Meyer *et al.*, 2002 ; Hoekert *et al.*, 2008), la partie moyenne (Wiethoff *et al.*, 2008 ; Wang *et al.*, 2015 ; Zhang *et al.*, 2018) et la partie postérieure (Meyer *et al.*, 2002 ; Liang et Du, 2018 ; Zhang *et al.*, 2018) du gyrus temporal supérieur droit ont été corrélées au traitement prosodique. L'activation des parties moyenne et postérieure du gyrus temporal supérieur droit en réponse à la prosodie émotionnelle a été observée chez les nouveau-nés (Zhang *et al.*, 2017a). Cependant, certaines études ont observé une activation temporelle bilatérale dans ce traitement (Buchanan *et al.*, 2000 ; Kotz *et al.*, 2003 ; Beaucousin *et al.*, 2007). Puisque le traitement du ton lexical dans des langues tonales — ce qui implique à la fois le traitement phonémique et le traitement prosodique — est observé de façon bilatérale dans le gyrus temporal supérieur (Liang

¹⁰ Dans l'étude de Friederici (2003), l'erreur de syntaxe était une erreur de structure de phrase générée par le positionnement incorrect de la préposition et du participe. Dans les phrases avec une erreur sémantique la signification du participe ne correspondait pas de manière satisfaisante au contexte de la partie précédente de la phrase.

¹¹ Dans les langues tonales, le ton lexical peut être considéré comme une forme suprasegmentale de phonème, car il présente des similitudes à la fois avec le phonème et avec la prosodie. En conséquence, plusieurs articles portant sur la neurobiologie de la fonction linguistique des langues tonales cherchent le traitement phonémique au détriment du traitement prosodique.

et Du, 2018), il faut procéder à une analyse plus détaillée des formes de stimulation utilisées dans ces études phonétiques et de l'interface prosodique sémantique de tels stimuli. Ainsi, les différences trouvées parmi les méthodes utilisées peuvent expliquer les écarts dans les résultats concernant le traitement bilatéral. Le gyrus temporal supérieur est considéré comme un hub¹² important pour l'interaction sémantique phonologique en raison de ses connexions (Yu *et al.*, 2018).

La position de la partie postérieure du gyrus temporal moyen en fait un « *nœud* » important de connexion entre les voies ventrale et dorsale du langage, en fonction de son contact avec la partie postérieure du gyrus temporal supérieur, avec le gyrus supramarginal et avec le gyrus temporal inférieur (Binder, 2017). En raison de ses connexions structurelles importantes avec d'autres centres linguistiques situés dans les deux hémisphères cérébraux via divers fascicules, Turken et Dronkers (2011) estiment que le gyrus temporal moyen est essentiel à la fonction linguistique, tout en étant le centre le plus vulnérable du réseau langagier en cas de lésion. Le gyrus temporal moyen participe au traitement linguistique dans la compréhension de la parole (Bonilha *et al.*, 2017) et ses liens avec le gyrus frontal inférieur sont réduits chez les patients atteints de schizophrénie ayant des hallucinations auditives persistantes (Zhang *et al.*, 2017b). Il a également été activé lorsque les gestes ont été associés à la parole, en particulier lorsqu'ils sont utilisés pour compléter l'information verbale plutôt que pour la renforcer (Dick *et al.*, 2014). Le gyrus temporal moyen droit, comme le gyrus temporal supérieur droit, s'est avéré actif dans le traitement de la prosodie émotionnelle, en particulier avec l'intonation de joie (Johnstone *et al.*, 2006). Chez les personnes bilingues tardives, le gyrus temporal moyen gauche, le lobe pariétal supérieur droit et les deux précunéus

¹² La théorie des graphes nous permet d'analyser les interactions topographiques et fonctionnelles entre différentes régions du cerveau. Dans ce modèle, chaque région est appelée « *nœud* » et les connexions sont appelées des « *arêtes* ». Grâce à l'analyse des connexions existantes et de la force de connectivité de chacune d'entre elles, la théorie des graphes est en mesure de caractériser les propriétés locales et globales qui soutiennent les interactions des différentes régions du cerveau. Toujours selon ce modèle, les « *hubs* » sont des régions à fort trafic d'informations et connectées à un grand nombre de régions du cerveau. De cette manière, les hubs agissent comme des centres d'intégration et de distribution d'informations (Hwang *et al.*, 2013; Basset et Bullmore, 2017).

se sont montrés actifs dans la période précédant la production verbale quand il y avait un changement de langue utilisée, c'est-à-dire lorsque l'individu passait de L1 à L2 ou inversement (Reverberi *et al.*, 2015). Une étude visant la possibilité de « *segmentation* » du gyrus temporal moyen en fonction de ses connexions a constaté qu'il était lié structurellement à différentes régions liées au langage (Xu *et al.*, 2015). Les connexions avec le GFI sont présentes tout au long du gyrus, en particulier la partie autour du sillon latéral, la partie moyenne et la partie postérieure, tandis que la partie antérieure du gyrus temporal moyen droit se connecte uniquement à la *pars orbitalis* du GFI-D. Dans les deux hémisphères, les connexions avec la *pars triangularis* sont moins nombreuses que les connexions avec la *pars opercularis*, en particulier celles qui proviennent de la partie postérieure du gyrus. D'autre part, les connexions avec le lobe pariétal inférieur augmentent de manière similaire bilatéralement dans le sens rostral-caudal, à partir de la partie autour du sillon latéral (Xu *et al.*, 2015).

Le pôle temporal semble être lié au traitement sémantique (Rogers *et al.*, 2006 ; Gesierich *et al.*, 2012 ; Bonilha *et al.*, 2017) et il est considéré comme un « *nœud* » important pour cette fonction (Patterson *et al.*, 2007). D'autres études remettent en question cette qualification (Simons et Martin, 2009) ou le considèrent comme faisant partie du système de cognition sociale¹³ (Simons *et al.*, 2010). D'autres études considèrent également le pôle temporal comme le siège de la reconnaissance des noms propres des personnes et des lieux (Waldron *et al.*, 2014). En outre, le pôle temporal a été aussi lié à la reconnaissance des émotions à travers le visage ou la prosodie, le pôle

¹³ Selon Suchy et Holdnak (2013), « La cognition sociale (SC) est un terme générique désignant les processus et les capacités cognitifs et émotionnels impliqués dans une interaction efficace avec les autres membres de son groupe social. Bien que la SC ait été initialement étudié principalement par des psychologues sociaux et cognitifs, au cours des dernières décennies, ses différents aspects sont devenus des thèmes centraux de la recherche en neurosciences cognitives et affectives. Cette recherche a permis de mieux comprendre les fondements neuroanatomiques des composants du SC, ainsi que de mieux comprendre la prévalence des déficits en SC chez diverses populations neurologiques et neuropsychiatriques. Chez certains individus, ces déficits sont parfois masqués par des déficits cognitifs plus importants, alors que chez d'autres, ils peuvent ressembler à un dysfonctionnement cognitif. Par conséquent, il est de plus en plus reconnu que les évaluations neuropsychologiques doivent inclure des évaluations de la CS » (traduction libre).

temporal gauche lié à l'identification du visage et le pôle temporal droit à l'identification prosodique (Adolphs, 2002). Des études menées avec des personnes atteintes d'AVC en phase aiguë ont indiqué que les deux pôles temporaux gauche et droit travaillaient conjointement (Rogers *et al.*, 2006 ; Tsapkini *et al.*, 2011) et de manière redondante (Tsapkini *et al.*, 2011). L'utilisation de l'IRMf corrigé en distorsion chez des sujets sains et les résultats neurologiques de la démence sémantique ont corroboré la notion d'opération conjointe bilatérale (Patterson *et al.*, 2007 ; Binney *et al.*, 2016). L'IMRf a également montré que le pôle temporal semblait présenter une gradation ventrale dorsale de traitement des concepts, dans laquelle les concepts plus abstraits et avec une plus grande pertinence sociale seraient traités dorsalement. Le traitement sémantique aurait lieu à la partie ventrale du lobe temporal, et dans la mesure où les aspects sociaux et affectifs associés au concept étaient plus pertinents, l'activation gagnerait des parties supérieures du pôle temporal (Mellem *et al.*, 2016), tandis que la participation du pôle temporal droit deviendrait plus significative (Binney *et al.*, 2016).

1.3.2 La partie pariétale de l'aire de Wernicke

L'aire de Wernicke ne se limite pas au lobe temporal. Selon les définitions les plus communément acceptées, elle inclut au moins une partie du gyrus supramarginal et du gyrus angulaire, ceux-ci situés dans le lobe pariétal inférieur (Friederici, 2011). Le gyrus supramarginal semble être plus densément connecté avec le *GFI* que le gyrus angulaire (Barredo *et al.*, 2016).

Une étude a trouvé que le lobe pariétal semblait être important pour le passage de l'état de repos à l'état de production de la parole (Simonyan et Fuertinger, 2015). Corroborant cette conclusion, le gyrus supramarginal semble être lié à la surveillance

de la pause qui se produit entre le discours des deux interlocuteurs dans une conversation (Foti et Roberts, 2016). Le gyrus supramarginal semble être activé lors de tâches utilisant des phrases contenant des erreurs grammaticales, ou des phrases de complexité syntaxique ou sémantique supérieure (Raettig *et al.*, 2009 ; Friederici *et al.*, 2009). Il participe au traitement phonologique lié à la lecture, à savoir, le processus de décodage de graphèmes à morphèmes (Booth *et al.*, 2002 ; Jobard *et al.*, 2003 ; Newman et Joanisse, 2011 ; González-Garrido *et al.*, 2017). Son activation est plus intense lors des tâches menées avec des pseudo-mots (Newman et Twieg, 2001), probablement en raison de la demande accrue d'analyse lexicale. En outre, le gyrus supramarginal est lié au traitement de la mémoire de travail verbale (Deschamps *et al.*, 2014). De même que ce qui se passe avec le *GFI*, le gyrus supramarginal droit participe du traitement du sens subordonné des mots ambigus, alors que le gyrus supramarginal gauche participe au traitement du sens dominant (Harpaz *et al.*, 2009). Le lobe pariétal inférieur droit est activé lors des tâches de discrimination de l'expression émotionnelle (Wildgruber *et al.*, 2002).

Le gyrus angulaire est un des plus importants hubs de connexion du cerveau. Il participe du rappel de la mémoire, du raisonnement et du réseau du mode par défaut parmi d'autres fonctions (Seghier, 2013). Il est aussi lié au traitement lexico-sémantique (Noonan *et al.*, 2013) et au traitement phonologique de décodage de graphèmes lors de la lecture (González-Garrido *et al.*, 2017). Le traitement des pseudo-mots (Raettig et Kotz, 2008) ou de mots orthographiquement opaques (mots dont les graphèmes peuvent représenter différents phonèmes ou les phonèmes peuvent être représentés par différents graphèmes) produit une plus grande activation du gyrus angulaire (Meschyan et Hernandez, 2006). L'activation bilatérale du gyrus angulaire et du gyrus supramarginal semble être liée à une plus grande difficulté de lecture (Meschyan et Hernandez, 2006 ; González-Garrido *et al.*, 2017). Le traitement des langues traitées principalement dans l'hémisphère gauche, comme l'anglais et le français, présente une activation bilatérale du lobule pariétal inférieur lorsque cette

langue est une langue seconde d'acquisition tardive (Buchweitz *et al.*, 2009). Le gain de maîtrise de la langue seconde semble être corrélée à une plus grande latéralisation à gauche de cette activation (Williams *et al.*, 2016 ; Barbeau *et al.*, 2017).

Toutefois, il convient de noter que certaines études ne font pas de distinction entre les gyri supramarginal et angulaire, et les regroupent sous le terme lobule pariétal inférieur (Newman et Twieg, 2001 ; Wildgruber *et al.*, 2002 ; Newman et Joanisse, 2011 ; Barbeau *et al.*, 2017). Deux des raisons mises en évidence par ces études sont la difficulté d'isoler les fibres qui atteignent chacun de ces gyri, en particulier le gyrus angulaire (Booth *et al.*, 2002), et la grande variabilité anatomique de la région (Ide *et al.*, 1999 ; Caspers *et al.*, 2006 ; Ruschel *et al.*, 2014 ; Igelström et Graziano, 2017). Dans le sens opposé à cette simplification, certains articles ont cherché à évaluer la cytoarchitecture du lobule pariétal inférieur en suggérant une plus grande *segmentation*. Certaines études (Caspers *et al.*, 2006 ; Caspers *et al.*, 2008) ont décrit cinq régions équivalentes aux aires de von Economo et Koskinas pour le gyrus supramarginal (PFcm, PFop, PFt, PF et PFm) et deux aires pour le gyrus angulaire (PGa et PGp), celui-là décrit par von Economo et Koskinas comme l'aire PG. En 2013, une étude a évalué le profil de l'architecture des récepteurs du lobule pariétal inférieur et a constaté qu'il pouvait être divisé en trois *clusters* (Caspers *et al.*, 2013) : le *cluster* rostral comprenait PFcm, PFop et PFt, le *cluster* moyen était formé par PF et PFm, et le *cluster* caudal était formé par PGa et PGp. Alors que le premier *cluster* a présenté des liens plus forts avec le GFI et le cortex prémoteur ventral (PMv), dans les deux hémisphères, le troisième *cluster* a présenté des connexions plus fortes avec le lobe temporal et les structures limbiques Mars *et al.*, 2011 ; Caspers *et al.*, 2013). PGa a présenté des connexions fonctionnelles à l'état de repos avec le cortex PMv, le *GFI* et les *ganglions de la base*, alors que PGp a été plus fortement liée à des structures du réseau en mode par défaut (Uddin *et al.*, 2010). La Figure 1.6 fournit une illustration de la variabilité anatomique du sillon intrapariétal (IPS), la division en sept aires du

lobe pariétal inférieur et le regroupement de ces régions dans les trois *clusters* décrits ci-dessus.

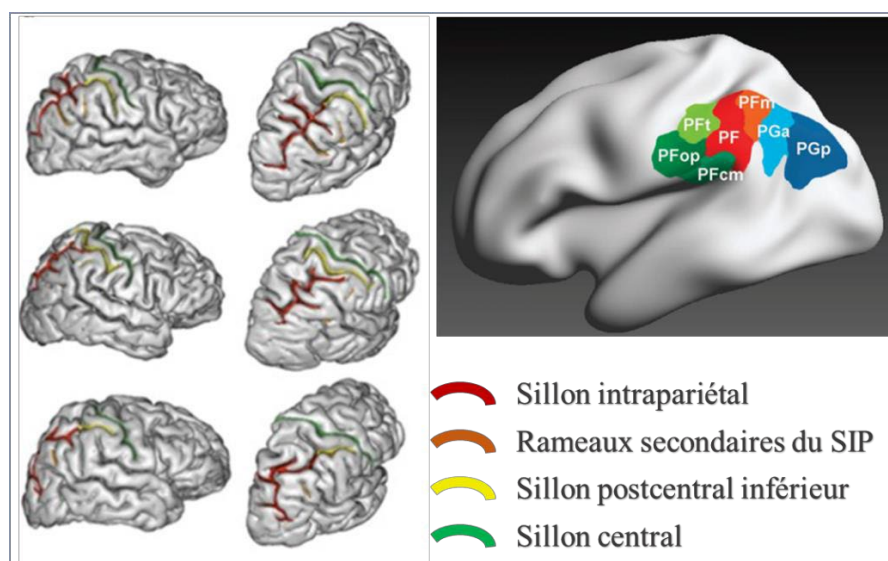


Figure 1.6. Variabilité du sillon intrapariétal et *segmentation* du lobule pariétal inférieur. Trois cas représentatifs de la variabilité anatomique de l'IPS sont indiqués à gauche, avec la légende à droite. Dans le détail, la *segmentation* du lobule pariétal inférieur dans sept aires. En vert, *cluster* rostral ; en orange, *cluster* moyen ; en bleu, *cluster* caudal. SIP : sillon intrapariétal. (Adaptée de Ludwig *et al.*, 2013, et de Caspers *et al.*, 2013)

1.5 Le sillon intrapariétal

Bien que la participation du lobule pariétal inférieur dans le traitement linguistique ait été établie depuis plus de cent ans, la collaboration de l'IPS dans cette fonction fait l'objet de recherches relativement récentes. Grâce à l'IRMf, on a observé que « la région autour des deux sillons intrapariétaux » était activée lors d'une tâche d'écriture mentale (Sugishita *et al.*, 1996). L'IPS et les régions adjacentes dans le gyrus

supramarginal étaient actifs lors des tâches d'identification de connotation émotionnelle (Rämä *et al.*, 2001) et de prosodie (Tong *et al.*, 2005), de mémoire verbale (Gruber, 2001) et de jugement de phrases à haute imagerie (phrases qui soulèvent la recreation mentale de l'action) par un stimulus visuel ou auditif (Just *et al.*, 2004). Ces régions ont montré une plus grande activation dans le traitement des pseudo-mots par rapport aux mots (Dietz *et al.*, 2005) et des sons de la parole par rapport à différents sons (Husain *et al.*, 2006). Lors d'une tâche dans laquelle l'image d'un individu parlant a été montrée, tandis que le son d'un pseudo-mot a été prononcé de manière synchrone ou asynchrone avec la présentation de l'image, la partie moyenne de l'IPS a montré être liée à la perception de fusion entre ces signaux (Miller et D'Esposito, 2005). Le traitement syntaxique pour l'ordre des mots dans une phrase semble aussi impliquer l'activité de l'IPS bilatéralement (Makuuchi *et al.*, 2013). Lors d'une tâche d'évaluation sémantique réalisée à l'aide de phrases littérales et idiomatiques, le lobule pariétal inférieur s'est montré activé sélectivement par les phrases littérales (Lauro *et al.*, 2008). Alors que Whitney *et al.* (2012) ont corrélié l'IPS gauche à la sélection sémantique en général, d'autres études ont montré que sa partie moyenne était plus fortement associée au traitement sémantique que ses parties antérieure et postérieure (Devereux *et al.*, 2013 ; Neyens *et al.*, 2017). Enfin, l'IPS a également été actif lors d'une tâche de traitement phonologique, en particulier lorsque l'individu devait mentalement corriger ce qu'il entendait, pour effectuer une répétition sans erreur (Peschke *et al.*, 2012). Il a été démontré que l'IPS était corrélié à l'observation des actions et au traitement phonologique, en présentant des modèles d'activation spécifiques pour chaque fonction (Zhang *et al.*, 2017e).

Une étude a comparé le signal BOLD (de l'anglais blood-oxygen-level dependent, « dépendant du niveau d'oxygène sanguin » (traduction libre)) des phrases intransitives au signal BOLD des phrases bitransitives (van Dam et Desai, 2016). Les phrases bitransitives sont celles où le sujet effectue une action vers un autre sujet, dans le format « A action B à C », comme « Jean a lancé le ballon à Paul », tandis que les phrases

intransitives sont celles dans laquelle le verbe exprime une qualité ou un état, ou une action qui ne dépasse pas le sujet, comme « il est arrivé » ou « il était heureux ». La partie antérieure de l'IPS était activée par des phrases bitransitives et non par des phrases intransitives. Cette activation peut être corrélée à la caractéristique syntaxique de la phrase, mais il faut garder à l'esprit que l'ordre des éléments est une fonction relativement décrite pour l'IPS (Majerus *et al.*, 2006 ; D'Argembeau *et al.*, 2015) et peut avoir été responsable, au moins partiellement, de ces résultats.

L'activation de l'IPS gauche est liée de préférence au contrôle temporel de la trajectoire d'atteinte et au contrôle de la préhension manuelle, ainsi qu'aux ajustements du mouvement en temps réel ; tandis que l'IPS droit est corrélé au traitement des mouvements spatiaux globaux (Floegel et Kell, 2017). L'IPS droit a également été associé à la génération des mots liés au mouvement (Hwuang *et al.*, 2009) et l'augmentation de la vitesse de lecture (Fujimaki *et al.*, 2009).

1.6 La latéralisation du circuit du langage

La théorie de la latéralisation de la fonction du langage, bien que largement attribuée à Paul Broca, a été décrite pour la première fois par Gustave Dax (Roe et Finger, 1996). Gustave Dax s'est appuyé sur les études menées par son père, Marc Dax, développées au cours des premières décennies du XIXe siècle, pour mener ses propres recherches et présenter un travail robuste en mars 1863. Dans ce travail, Gustave Dax défendait la prévalence des lésions de l'hémisphère gauche dans les cas de troubles de la parole, basé sur 180 cas cliniques (Roe et Finger, 1996, Finger et Roe, 1999, Buckingham, 2006). Paul Broca, à cette époque-là, était encore fortement influencé par la théorie de Bichat selon laquelle les deux hémisphères cérébraux étaient identiques en symétrie et en fonction (Spiers, 2016) et que cette symétrie était essentielle pour l'équilibre du

cerveau (Roe et Finger, 1996). Cette influence a conduit Paul Broca à attribuer à la coïncidence le fait que la lésion qu'il avait observée dans ses premiers patients avait affecté l'hémisphère gauche. Les articles de Marc et Gustave Dax ont été publiés conjointement en 1865, près de deux mois avant la publication de Broca. Cependant, la pertinence politique, sociale et scientifique de Paul Broca lui a valu la découverte de la latéralisation de la fonction du langage, tandis que les découvertes des Dax ont été reléguées à l'oubli (Roe et Finger, 1996, Buckingham, 2006).

La latéralisation du langage a été corrélée à l'asymétrie du volume de la *pars triangularis* (Foundas *et al.*, 1996) et de la *pars opercularis* (Foundas *et al.*, 1998), bien que de telles considérations doivent être observées avec prudence selon Keller et ses collègues (2009). Cela se justifie parce que la délimitation de cette région peut entraîner des résultats différents de manière significative, en ce qui concerne la latéralisation. La Figure 1.7 illustre cette variation.

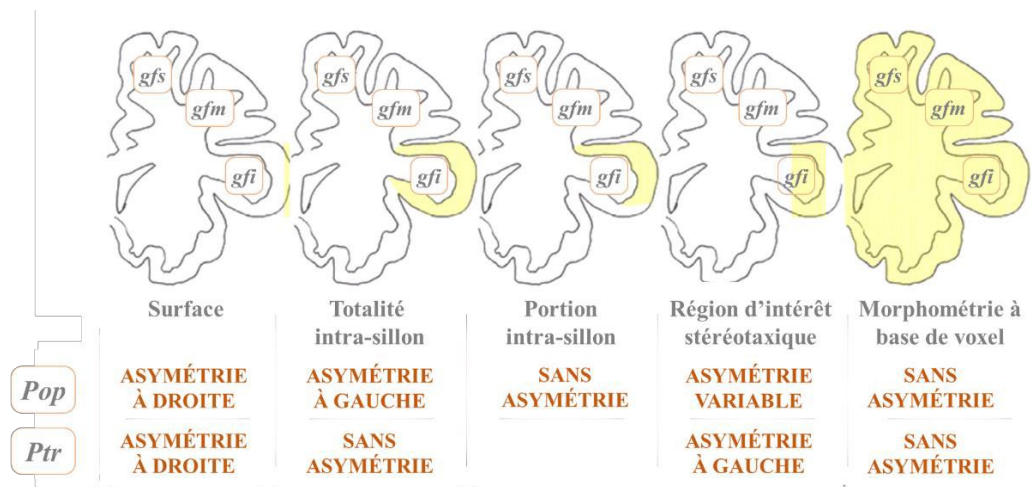


Figure 1.7. Variations sur la latéralisation de Broca dans la littérature. Les images illustrent l'aire considérée par de différentes études pour évaluer la latéralité, en jaune. Pop : *pars opercularis* ; Ptr : *pars triangularis* ; gfs : gyrus frontal supérieur ; gfm : gyrus frontal moyen ; gfi : gyrus frontal inférieur. (Figure adaptée de Keller *et al.*, 2009)

L'étude des connexions fonctionnelles dans le réseau linguistique peut donner un aperçu du développement normal avec un plus grand degré de fiabilité (Vigneau-Roy *et al.*, 2014). Pour la plupart, les études sur les connexions fonctionnelles liées au réseau langagier ont évalué les aires de Broca et de Wernicke, bien que d'autres centres aient également été l'objet d'attention chez les enfants et les adultes. Dans des études menées avec des enfants, on a observé que les connexions fonctionnelles de la partie antérieure du gyrus temporal supérieur augmentaient leur intensité dans l'hémisphère gauche, tandis qu'elles diminuaient dans l'hémisphère droit, entre l'âge de trois et de cinq ans (Xiao *et al.*, 2016). Les connexions fonctionnelles du GFI ont montré une latéralisation gauche déjà à trois ans, et dans la partie postérieure du gyrus temporal supérieur elles ont montré une latéralisation droite à cinq ans (Xiao *et al.*, 2016). Ces résultats sont cohérents avec les résultats obtenus par Szaflarski *et al.* (2006), qui ont utilisé une tâche de génération des verbes avec l'IRMf pour évaluer la latéralisation des aires de Broca et de Wernicke, chez une population droitrière entre cinq et 67 ans. Ces auteurs ont constaté que la latéralisation de Broca augmentait entre cinq et 20 ans et commençait à diminuer après 25 ans. L'aire de Wernicke a montré une divergence inférieure à celle de Broca dans l'indice de latéralité et sa latéralisation n'a pas subi de déclin significatif en raison du vieillissement. Ensemble, ces deux articles (Szaflarski *et al.*, 2006 ; Xiao *et al.*, 2016) indiquent que le phénomène de latéralisation commence très tôt, varie selon le centre observé et peut durer toute la vie. Le développement du corps calleux et son atrophie subséquente peuvent être responsables de tels résultats, au moins partiellement, car il existe des évidences d'une plus grande dissociation hémisphérique avec l'âge (Greenwald *et al.*, 2001 ; Gootjies *et al.*, 2006). L'aire de Broca a présenté une plus grande densité de connexions fonctionnelles de courte distance que celles de longue distance, ce qui est compatible avec le degré le plus élevé de complexité du lobe frontal (Tomasi et Volkow, 2012b). Cette aire présente également une latéralité gauche, en particulier la *pars opercularis* (Tomasi et Volkow, 2012b). Ses connexions fonctionnelles avec le gyrus angulaire, le lobule pariétal supérieur et les gyri temporaux moyen et supérieur ont été observées comme étant latéralisées à gauche (Tomasi et

Volkow, 2012b ; Zhu *et al.*, 2014). Les connexions du GFI, du gyrus frontal moyen et de l'aire motrice supplémentaire ont également été observées comme étant latéralisées à gauche (Tomasi et Volkow, 2012a).

Chez les adultes, l'aire de Wernicke a montré d'autres différences remarquables relativement à l'aire de Broca. Les connexions de courte distance ont été plus nombreuses que celles de longue distance pour le gyrus supramarginal, mais l'inverse a été observé pour le gyrus angulaire (Tomasi et Volkow, 2012b). Les connexions de longue distance du gyrus supramarginal étaient latéralisées à droite (Tomasi et Volkow, 2012a, 2012b). D'une manière générale, les connexions des régions proches du sillon latéral (gyri temporaux moyen et supérieur, gyrus supramarginal et partie inférieure du gyrus angulaire) étaient latéralisées à droite, à la fois celles de longue distance et courte distance (Tomasi et Volkow, 2012a).

On a également observé que l'aire de Wernicke avait des connexions latéralisées à gauche avec le gyrus frontal inférieur, les aires motrices supplémentaires gauche et droite et les gyri temporaux moyen et supérieur droits, tandis qu'elle avait des connexions latéralisées à droite avec les précunéus gauche et droit, les gyri frontaux moyen et supérieur gauches et le gyrus angulaire droit (Zhu *et al.*, 2014). L'aire de Wernicke de l'hémisphère droit, à son tour, a des connexions latéralisées exactement contraires pour toutes ces aires. L'aire de Wernicke droite et gauche ont, cependant, des connexions fonctionnelles latéralisées à gauche avec les gyri frontaux moyen et supérieur. Les connexions fonctionnelles de l'aire de Wernicke droite sont comparativement plus intenses que celles de l'aire de Wernicke gauche (Zhu *et al.*, 2014).

La connexion structurelle de l'aire de Broca avec l'aire de Wernicke se fait par le faisceau arqué. Cette connexion se compose de deux segments, le direct et l'indirect, celui-ci divisé en deux parties par le lobe pariétal inférieur. La latéralisation du segment direct est légèrement variable dans la population (Catani *et al.*, 2007; Thiebaut de

Schotten *et al.*, 2011) étant à gauche pour la plupart des gens, et est inversement corrélée à la communication interhémisphérique de l'aire de Broca et du lobule pariétal inférieur (Piervincenzi *et al.*, 2016). Ainsi, une plus grande latéralisation du segment direct correspond à une plus mauvaise communication interhémisphérique par ces centres. Une étude qui visait à établir une corrélation entre la latéralisation du langage, les mesures de connectivité fonctionnelle et les résultats de tests de compétences linguistiques (comme la lecture, la compréhension des phrases et la génération de mots) a constaté que la combinaison d'une plus grande symétrie des connexions fonctionnelles au repos et une plus grande latéralisation de l'aire de Wernicke lors de la tâche étaient positivement corrélées à une meilleure performance linguistique (Piervincenzi *et al.*, 2016).

1.7 Le langage incarné

Le questionnement sur la participation des parties du cerveau liées au traitement sensori-moteur dans la compréhension de la langue remonte à l'ère grecque (Willems et Casasanto, 2011). La cognition incarnée soutient que la signification d'un concept est basée sur nos interactions avec le monde et que cette base est reflétée dans la représentation neurale de ce concept (Willems et Casasanto, 2011). Selon la théorie du langage incarné (« *embodied language* » en anglais), la compréhension linguistique d'un concept repose sur l'activation de zones du cerveau liées au traitement sensorimoteur. Inversement, les systèmes neuronaux qui supportent la perception et l'action jouent également un rôle fonctionnel dans le traitement du langage. L'activation du cortex sensorimoteur n'est pas un épiphénomène, c'est-à-dire qu'elle ne s'agit pas d'un produit accidentel ou accessoire du traitement linguistique. Théoriquement, l'activation du cortex sensorimoteur n'est pas un phénomène qui se

produit à la suite du traitement linguistique pour former une image mentale. Au contraire, cette activation est fonctionnelle et participe à la construction du sens (de Grauwe *et al.*, 2014).

L'IPS est étroitement lié au mouvement d'atteinte du bras et de préhension de la main. Sakata et Taira (1994) ont examiné plusieurs travaux et ont composé un tableau très détaillé de la participation de l'IPS dans l'atteinte et la préhension, en soulignant l'implication de l'aire intrapariétale antérieure (AIP). Grefkes et Fink (2005) ont tracé un aperçu des similitudes fonctionnelles entre le cortex pariétal des singes et de l'homme, et ont trouvé une grande similitude entre l'AIP des deux groupes. L'inhibition de l'IPS gauche a interféré dans la mise en œuvre et la correction d'une erreur d'exécution de la préhension lorsqu'elle était effectuée pendant l'action, ce qui n'a pas été observé lorsque la partie moyenne ou la partie postérieure de l'IPS était inhibée (Rice *et al.*, 2006). En outre, cette inhibition a fait accélérer le mouvement d'atteinte du bras et la main a réussi son ouverture maximale plus rapidement (Rice *et al.*, 2006). Davare *et al.* (2007), toutefois, ont observé que l'application de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) inhibitrice à l'AIP gauche augmentait la force exercée pendant la préhension soutenue d'une main ou de l'autre, tandis que l'inhibition de la AIP droite n'exerçait aucun effet sur les deux mains. Les auteurs ont également observé que le positionnement de la main pour la préhension n'était influencé que par l'inhibition des AIP gauche et droite simultanément. Ces résultats diffèrent de ceux trouvés par Rice *et al.* (2006). Dans une étude qui a demandé le réajustement de la force utilisée pour la préhension, il a été observé que l'inhibition de l'AIP ne permettait pas d'effectuer l'ajustement nécessaire de manière appropriée (Dafotakis *et al.*, 2008). Ces résultats suggèrent que l'AIP maintient son contrôle sur la force de préhension tout au long du mouvement. La pertinence de l'AIP pour le contrôle de la préhension a été confirmée dans une étude où la lésion induite à l'AIP par SMT a conduit à une réduction significative de l'interaction entre le cortex PMv et

le cortex moteur primaire. Cette réduction, à son tour, a changé le modèle de l'activité musculaire responsable de la préhension (Davare *et al.*, 2010).

Bien que la participation de l'aire intrapariétale antérieure dans le contrôle de la préhension au moyen de la vision ait été bien caractérisée, leur inhibition n'a pas influencé la correction d'une erreur d'exécution générée par une perturbation haptique¹⁴. L'inhibition du cortex PMv, cependant, a conduit à une plus grande ouverture de la main pour la préhension dans ce modèle d'étude (Schettino *et al.*, 2015). L'inhibition du cortex PMv a également conduit à une augmentation de la force de préhension (Dafotakis *et al.*, 2008) et à une augmentation de la vitesse des doigts lors d'une tâche d'imitation, c'est-à-dire une tâche réalisée à l'aide de la vision (Reader et Holmes, 2018).

Il semble que la forme de préhension est un élément important à considérer. Tandis que la préhension de précision (préhension digitale) semble recruter des parties plus antérieures du lobule pariétal inférieur, y compris la participation de l'IPS, la préhension avec la main entière semble recruter des parties plus postérieures (Koch *et al.*, 2010 ; Andres *et al.*, 2017). L'inhibition de l'aire prémotrice ventrale interférerait dans l'interaction de ces deux parties du lobule pariétal inférieur avec le cortex moteur primaire, ce qui indique son rôle dans le circuit pariéto-frontal. L'inhibition de l'aire intrapariétale antérieure a également affecté l'interaction du cortex PMv avec le cortex moteur primaire (Davare *et al.*, 2010). Conjointement, ces articles montrent la relation étroite du lobule pariétal inférieur avec le cortex PMv et le cortex moteur primaire dans l'exécution, le contrôle et la correction des mouvements d'atteinte, de préhension et de

¹⁴ La perception haptique est formée par la somme des entrées tactiles, de pression, vibratoires et kinesthésiques. Les entrées successives des sensations qui font partie de la perception haptique sont progressivement combinées et synthétisées, mobilisant l'effort de l'attention et de la mémoire de travail. Par sa dimension kinesthésique, la perception haptique permet de connaître la forme des objets tout en enregistrant les tensions des muscles et des tendons du corps. En tendant le bras ou en levant un bras, on perçoit comment le corps dans son ensemble est organisé et situé dans l'espace. Ce sont des signes importants, par exemple, pour qu'un danseur contrôle les mouvements de son corps et qu'un aveugle se déplace chez lui ou dans la rue (Pailhas, 2015).

l'adéquation de l'ouverture et du positionnement des doigts en fonction de l'objet à prendre. Ainsi, le lobule pariétal inférieur et le cortex PMv semblent être profondément liés, à la fois, au contrôle de la préhension et à la fonction du langage. Ce chevauchement des fonctions est décrit par Stout et Chaminade (2012), qui considèrent le cortex pariétal inférieur comme l'agent principal de la transformation sensorimotrice, à la fois pour le réseau linguistique et pour le réseau moteur lié à l'utilisation d'outils.

Bien que des efforts considérables aient été déployés pour isoler les parties pariétales responsables de l'intégration sensorimotrice liée au langage et à l'utilisation d'outils, les résultats accumulés semblent appuyer la notion de chevauchement entre les deux fonctions. Ainsi, les parties inférieures du gyrus supramarginal et de la jonction temporo-pariétale ont été liées à la fois au langage (Price *et al.*, 2010) et à la nomination, à l'imagination de préhension des objets et à la planification de l'utilisation des objets du quotidien (Chao et Martin, 2000 ; Creem-Regehr et Lee, 2005 ; Johnson-Frey *et al.*, 2005). De même, les parties antérieures du gyrus supramarginal et l'IPS ont été liées à l'utilisation d'outils (Fogassi et Lupino, 2005 ; Frey *et al.*, 2015) et au traitement phonologique (Jacquemot *et al.*, 2003 ; Lorca-Puls *et al.*, 2017 ; Savill *et al.*, 2018).

Dans ce contexte, les études ont cherché à évaluer le lien entre la fonction linguistique et la fonction motrice. Au moyen d'un capteur de force, Frak et ses collaborateurs (2010) ont évalué la variation de la force de préhension au fil du temps selon l'audition d'une liste de mots contenant des verbes d'action liés à la fonction manuelle et des noms sans rapport avec l'action motrice. Ils ont constaté que les verbes d'action manuelle produisaient une augmentation de la force de préhension subliminale qui ne se produisait pas avec les noms sans rapport avec l'action motrice. Une autre étude a évalué la modulation de la force de préhension exercée par l'audition des phrases construites à la troisième personne, en contenant un verbe d'action, un verbe d'action à la forme négative ou un verbe sans rapport avec l'action (Aravena *et al.*, 2012). Les

auteurs ont trouvé des résultats similaires à Frak *et al.* (2010) pour les verbes d'action et ont observé que les phrases à la forme négative et les verbes non liés à l'action n'ont pas déclenché de modulation de la force. Enfin, Aravena et ses collègues (2014) ont noté que l'inclusion d'un verbe auxiliaire pour déplacer le centre de la phrase de l'action vers l'intention (par exemple : « Étienne **écrit** la lettre » et « Étienne **veut écrire** la lettre ») a éliminé la modulation de la force malgré la présence du verbe d'action dans la phrase. Dans la même étude, les auteurs ont observé que le remplacement du verbe d'action par un pseudo-mot n'éliminait pas la modulation de la force de préhension. Ainsi, les auteurs ont suggéré que le contexte était important pour la modulation de la force induite par une phrase exprimant une action manuelle, mais ce n'était pas le seul facteur déterminant.

Ainsi, plusieurs études ont contribué à démontrer la relation étroite entre le système moteur et le langage (Pulvermüller et Fadiga, 2010). Dans ces études, cette relation est mise en évidence par la modulation de la force de préhension exercée par les doigts induite par l'audition d'un verbe d'action, ce verbe étant isolé ou inséré dans un contexte syntagmatique et pourvu qu'il ne soit pas sans force d'action due à une construction négative ou d'un verbe auxiliaire volitif.

1.8 Objectifs de la thèse

La latéralisation de la fonction du langage dans l'hémisphère gauche, chez les individus droitiers, a tendance à être observée de manière déséquilibrée. En effet, plusieurs études semblent considérer le traitement linguistique de l'hémisphère gauche comme le seul traitement pertinent pour la fonction linguistique normale. Ainsi, l'influence que l'hémisphère droit peut avoir sur la fonction du langage n'est généralement prise en compte que dans les études relatives aux troubles du langage, par exemple, chez des

patients atteints d'un trouble du spectre de l'autisme (Floris *et al.*, 2016; Lee *et al.*, 2017), de la schizophrénie (Leroux *et al.*, 2015; Son *et al.*, 2017) ou d'un AVC (Garcia *et al.*, 2013; Turkeltaub, 2015). De plus, la plupart des études évaluant le traitement linguistique dans les deux hémisphères cherchent à déterminer lequel des deux hémisphères a le niveau d'activation le plus élevé lors de l'exécution d'une tâche donnée. Cependant, ces études ne prennent pas en compte les différences structurelles entre les centres situés dans l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit, telles que la taille de l'arbre dendritique et le nombre de connexions synaptiques (Jung-Beeman, 2005). En outre, elles ne cherchent pas à caractériser la coparticipation entre ces centres, tels que l'aire de Broca et sa région homologue dans l'hémisphère droit. Comme nous l'avons vu précédemment, la latéralisation de la fonction du langage est un phénomène largement accepté. Cette acceptation tend toutefois à masquer d'importants résultats concernant la variation de la latéralisation des connexions structurelles et fonctionnelles de l'aire de Wernicke, la latéralisation fonctionnelle du lobule pariétal et d'autres nuances présentées dans cette introduction. La latéralisation gauche de la fonction linguistique n'implique pas un manque de rôle de l'hémisphère droit dans cette même fonction, ce qui semble sous-tendre la plupart des études portant sur ce sujet.

Cette approche devient particulièrement problématique lorsque la lésion du lobe frontal gauche produit des séquelles linguistiques. Dans ces cas, l'intervention thérapeutique cherche à réduire l'activité du GFI-D afin de favoriser la récupération et l'activité du GFI-G lésé. Plusieurs études ont utilisé la modalité inhibitrice de la stimulation magnétique transcrânienne à cette fin. Cependant, cette approche thérapeutique s'est avérée incapable de produire des effets positifs significatifs sur la fonction linguistique (Winhuisen *et al.*, 2005 ; Naeser *et al.*, 2012a ; Garcia *et al.*, 2013), alors que l'excitation du GFI-D a produit comparativement de meilleurs résultats en termes de fluidité et de nommage verbal (Chieffo *et al.*, 2014 ; McCambridge *et al.*, 2018). Cela suggère que la participation de l'hémisphère droit au traitement linguistique pourrait

être plus efficace, et qu'il faut donc qu'il ait des recherches supplémentaires sur la participation conjointe des deux centres à ce traitement.

L'implication du lobe pariétal, en particulier de l'IPS, dans la fonction linguistique et la fonction motrice, en fait un nœud important pour le langage incarné. Si, d'une part, nous discutons toujours de l'existence et de la pertinence des connexions structurelles directes entre la région temporo-pariétale et la *pars opercularis* et la *pars triangularis*, les connexions structurelles entre cette région et le cortex PMv et entre celle-ci et l'aire de Broca sont bien caractérisées. De même, des études de connexion fonctionnelle mettent en évidence la connexion étroite entre ces trois régions (cortex pariétal, cortex PMv et l'aire de Broca), ainsi que la latéralisation gauche de cette voie. Par conséquent, la voie de traitement linguistique et la voie de contrôle moteur de la préhension sont latéralisées à gauche, ce qui accentue la notion que le langage incarné soit aussi une fonction essentiellement latéralisée à gauche. Cependant, l'aire intrapariétale antérieure de l'IPS gauche semble être responsable de la préhension unimanuelle exercée à la fois par la main droite et par la main gauche, tandis que sa contrepartie droite serait impliquée dans la préhension bimanuelle. La relation entre l'IPS gauche et le contrôle manuel de la main gauche dans une activité unimanuelle, exercée par l'hémisphère droit, suggère que le langage incarné peut ne pas être un phénomène limité à l'hémisphère gauche. Le IPS se présente donc comme un centre important pour l'étude du langage incarné comme l'aire de Broca et son aire homologue dans l'hémisphère droit.

1.8.1 Objectifs généraux

Ainsi, l'objectif général de cette thèse est d'étudier l'expression du langage incarné selon trois aspects :

- 1) La participation probable de l'hémisphère droit à l'expression du langage incarné de la main gauche ;
- 2) La participation conjointe des deux hémisphères à l'expression du langage incarné de chaque main ;
- 3) Le rôle de l'IPS gauche sur l'expression du langage incarné de chaque main, c'est-à-dire, la relation de l'IPS avec la fonction linguistique et le langage incarné.

Pour cela, cette thèse évaluera la modulation de la force de préhension induite par un stimulus linguistique non associé à une expression connotative, prosodique ou empathique, c'est-à-dire, une liste de mots contenant des noms non liés à l'action manuelle et des verbes exprimant des actions manuelles.

1.8.1 Objectifs spécifiques

Pour atteindre ces objectifs, la recherche a été structurée en quatre étapes consécutives. Les objectifs spécifiques de chaque étape sont présentés ci-dessous :

Première étape de la recherche :

- Évaluer l'occurrence de la modulation de la force de préhension des deux mains, induite par l'écoute de verbes d'action manuelle, lors d'une tâche bimanuelle symétrique ;
- Évaluer l'occurrence de la modulation de la force de préhension de la main gauche, induite par l'écoute de verbes d'action manuelle, lors d'une tâche unimanuelle.

Les résultats de cette étape ont été importants dans l'investigation des deux premiers objectifs généraux de la thèse.

Deuxième étape de la recherche :

- Évaluer l'effet de l'inhibition de l'IPS gauche au moyen de la stimulation magnétique transcrânienne sur la modulation de la force de préhension de chaque main, induite par l'écoute de verbes d'action manuelle, lors d'une tâche unimanuelle.

Les résultats de cette étape ont été importants, principalement, dans l'investigation du troisième objectif de la thèse. Ils ont également collaboré à l'investigation des deux premiers objectifs, car ils ont apporté des résultats liés à chacune des mains lors de l'action unimanuelle.

Troisième étape de la recherche :

- Évaluer l'effet de l'excitation de l'IPS gauche au moyen de la stimulation magnétique transcrânienne à 10 Hz sur la dénomination et la fluidité verbale chez les patients atteints d'aphasie non-fluente due à un AVC de l'hémisphère gauche.

Cette étape visait à approfondir la recherche du deuxième objectif général de la thèse. L'étape est toujours en cours.

Quatrième étape de la recherche :

- Évaluer l'effet de différents verbes d'action manuelle en tant que stimulus verbal sur la modulation de la force de préhension de la main gauche chez des sujets droitiers cohérents sains ;
- Évaluer l'effet de différents verbes d'action manuelle en tant que stimulus verbal sur la modulation de la force de préhension de la main gauche chez des patients atteints d'aphasie non-fluente due à un AVC de l'hémisphère gauche.

Les résultats de cette étape visaient à collaborer essentiellement avec le premier objectif; toutefois, sur la base des résultats obtenus précédemment aux autres étapes, ils ont également collaboré à l'enquête sur le deuxième objectif. Les résultats obtenus chez les patients ayant subi un AVC ont également permis de mieux comprendre le rôle des IPS dans la fonction linguistique, c'est-à-dire le troisième objectif de la thèse.

1.9 Structure de la thèse

Cette thèse est structurée en six chapitres, comme décrits ci-dessous.

En plus de ce chapitre, qui présente le cadre théorique qui sous-tend cette thèse, cette thèse présente également quatre chapitres comprenant des articles publiés (chapitres II, IV et V) ou en cours d'évaluation par les pairs (chapitre III), concernant les résultats de la recherche. Un sixième chapitre contient les données de la recherche qui ne sont pas encore soumises pour publication. Par la suite, un chapitre est consacré à la discussion générale de la thèse incluant une analyse des données de chaque étape et en les regroupant pour une analyse large du langage incarné.

CHAPITRE II

MANUAL ACTION VERBS MODULATE THE GRIP FORCE OF EACH HAND IN UNIMANUAL OR SYMMETRICAL BIMANUAL TASKS

2.1 Présentation

Cet article porte sur les résultats de la première étape de la recherche. Au départ, l'échantillon était composé de 25 sujets dont le français était la première langue. Les méthodes de publicité adoptées étaient similaires à celles décrites dans le corps du texte. Cependant, seuls deux sujets ont participé dans les quatre premiers mois de la recherche. Les travaux antérieurs menés par le laboratoire « Cerveau-Motricité-Langage », en partenariat avec une institution brésilienne, nous ont permis d'adapter le système d'enregistrement de la force de préhension pour réaliser l'expérimentation avec des sujets dont le portugais brésilien était la première langue. La publicité de la recherche pour le recrutement des participantes et participants francophones a été maintenue en ajoutant la publicité pour le recrutement des participantes et participants parlant le portugais brésilien. Au cours des quatre mois suivants, 30 sujets brésiliens et deux sujets francophones ont participé à cette étape de la recherche. Les données collectées chez les sujets brésiliens étaient suffisantes pour assurer la qualité de l'analyse statistique et la collecte de données a été fermée. La liste de mots utilisés pour l'ensemble de la thèse se trouve à l'Annexe A. L'Appendice A présente l'approbation du Comité d'éthique de la recherche et l'Appendice B présente le formulaire d'information et de consentement.

Ainsi, le choix des participants brésiliens comme sujets de recherche n'était pas quelque chose de prévu au début du projet. Cependant, cette expérience a été bénéfique. La population brésilienne est l'une des plus grandes populations monolingues au monde. En règle générale, les Brésiliens bilingues acquièrent la deuxième langue tardivement.

2.1.1 Fiche d'information de l'article

Authors and affiliations:

Ronaldo Luis da Silva

Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal, Québec, Canada, Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), site de l'Institut de Réadaptation Gingras-Lindsay-de-Montréal (IRGLM) du CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Québec, Canada

David Labrecque

Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal, Québec, Canada

Fátima Aparecida Caromano

Laboratory of Physical Therapy and Behaviour, Department of Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil

Johanne Higgins

Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), site de l'Institut de Réadaptation Gingras-Lindsay-de-Montréal (IRGLM) du CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Québec, Canada, École de Réadaptation, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Québec, Canada

Victor Frak

Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal, Québec, Canada, Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), site de l'Institut de Réadaptation Gingras-Lindsay-de-Montréal (IRGLM) du CIUSSS Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Québec, Canada

Citation:

da Silva, R. L., Labrecque, D., Caromano, F. A., Higgins, J. et Frak, V. (2018a). Manual action verbs modulate the grip force of each hand in unimanual or symmetrical bimanual tasks. *PLoS ONE*, 13(2), e0192320. doi : 10.1371/journal.pone.0192320

Received: December 7, 2016; Accepted: January 22, 2018; Published: February 5, 2018

Editor:

Gavin Buckingham, University of Exeter, UNITED KINGDOM

2.2 Abstract

Manual action verbs modulate the right-hand grip force in right-handed subjects. However, to our knowledge, no studies demonstrate the ability to accomplish this modulation during bimanual tasks nor describe their effect on left-hand behavior in unimanual and bimanual tasks. Using load cells and word playlists, we evaluated the occurrence of grip force modulation by manual action verbs in unimanual and symmetrical bimanual tasks across the three auditory processing phases. We found a significant grip force increase for all conditions compared to baseline, indicating the occurrence of modulation. When compared to each other, the grip force variation from baseline for the three phases of both hands in the symmetrical bimanual task was not different from the right-hand in the unimanual task. The left-hand grip force showed a lower amplitude for auditory phases 1 and 2 when compared to the other conditions. The right-hand grip force modulation became significant from baseline at 220 ms after the word onset in the unimanual task. This moment occurred earlier for both hands in bimanual task (160 ms for the right-hand and 180 for the left-hand). It occurred later for the left-hand in unimanual task (320 ms). We discuss the hypothesis that Broca's area and Broca's homologue area likely control the left-hand modulation in a unilateral or a bilateral fashion. These results provide new evidence for understanding the linguistic function processing in both hemispheres.

2.3 Introduction

In their 2010 article, Frak and colleagues (2010) found that linguistic stimulation modulates the right-hand grip force. By means of small load-cells, they evaluated the grip force behavior exerted by subjects while they listened to a list of words containing non-action nouns and a manual action-verb repeated a controlled number of times or a list of action verbs with a non-action noun as the keyword. They compared the mean grip force variation exerted along 800 ms following the start of the word. They found significantly different grip force variations between action verbs and non-action nouns within the 260 and 430 ms time interval. Since this modulation was word class-specific, the authors could affirm that the modulation followed the linguistic stimuli.

The left hemisphere dominance for word generation is extensively recognized in the scientific literature (Rowan *et al.*, 2004). Some authors consider Broca's area to be involved with syllabic representations (Indefrey, 2011), while others consider that it is implicated in representation of the full articulatory processing (Rapp, 2014; Hickok et Poeppel, 2007), sharing different levels of coordination for the word production with the Brodmann area 6 (Hickok et Poeppel, 2007; Hickok, 2012). Stout and Chaminade (2012), illustrating the link between speech and tool use, have shown a massive network connecting the Wernicke area, parietal inferior lobe, premotor cortex, and Broca's area. Recent studies have demonstrated that Broca's area communicates with the left supplementary motor area by means of the frontal aslant tract (FAT); and with the left dorsal premotor cortex by means of U-fibers that run over the FAT surface (Catani *et al.*, 2012). These findings denote the close relationship between Broca's area and the left primary motor cortex (M1) control center and support its influence on motor activity due to linguistic stimulus.

The left hemisphere dominance for right-handed subjects is well established for word production as well as for word comprehension (Häberling *et al.*, 2016). Broca's area is

considered as a key center for language processing and for activation of the cortical network that accounts for speech production (Flinker *et al.*, 2015). Also, from a purely motor standpoint, there is a left hemispheric dominance for motor control of the hand. While the left M1 shows the same level of activation during right unimanual and symmetrical bimanual activities, the activation of the right M1 exhibited during left unimanual activity is significantly reduced during symmetrical bimanual activity (Aramaki *et al.*, 2006). The symmetrical bimanual movements seem to be controlled by the left M1, which defines the parameters for the left muscles through the ipsilateral corticospinal tract and generates a transcallosal inhibition of its contralateral counterpart without completely excluding its control over the left-hand (Aramaki *et al.*, 2006; Maki *et al.*, 2008). Even left unimanual activity shows some degree of left asymmetry, since control of the right M1 is exerted simultaneously by the right supplementary motor area and the right dorsal premotor cortex as well as by the left supplementary motor area (Rogers *et al.*, 2004)

Therefore, linguistic processing and motor control demonstrate left hemisphere dominance. The results found by Frak *et al.* (2010) corroborate with previous studies demonstrating the relationship between linguistic and motor functions. However, no study has investigated the influence of language on the left-hand motor function during unimanual or bimanual tasks. The purposes of this study are to investigate if linguistic stimulation, by means of manual action verbs, modulates right-hand grip force during symmetrical bimanual task and the left-hand grip force in both unimanual and symmetrical bimanual tasks, and if so, to evaluate the differences among these modulations.

2.4 Materials and methods

2.4.1 Ethics statement

Ethics approval was obtained from the Research Ethics Board–REB–of the Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (Centre for Interdisciplinary Research in Rehabilitation of Greater Montreal–CRIR).

2.4.2 Participants

Participants were recruited through public advertisements in centers related to the Brazilian community in Montreal or were directly invited by other volunteers. Every participant was invited to answer the Edinburgh Handedness Inventory. An 80% right-handedness cut-off was defined as eligibility criteria for assuring right-handedness consistency (Oldfield, 1971; Prichard, 2013). Participants self-reported that they did not have neurological or musculoskeletal disorders nor deficits in cognitive or motor skills. Ten men ranging in age from 23 to 47 years (32.3 ± 6.6) and 20 women from 22 to 51 years (35.1 ± 8.1) with 12 or more years of Portuguese-language schooling signed the consent form and participated in this study.

2.4.3 Stimuli

A list of verbs and nouns selected from a previous study (Frak *et al.*, 2010) were translated from French into Portuguese and recorded in a studio in MP3 format at 44.1 kHz and 32 bits with a male voice. Selected action verbs described manual actions such as “write” or “scratch.” Selected non-action nouns described concrete objects or beings but never actions. Words that could be used as both nouns and verbs were excluded from the selection. Since there is not a reference work for word frequencies in Brazilian Portuguese, action verbs selection was made using the French parameters as a general guide. Mean word duration was 684 ms. These words were isolated and converted to WAV format at 16 kHz and 8 bits and then transferred to the management system. The system allowed for the selection of a keyword, and automatically identified its word class and generated a playlist containing 18 repetitions of this keyword distributed among 70 words from the other word class. In our study, keywords were always an action verb. Since we had 35 recorded non-action nouns, they were repeated twice in the playlist. The system divided the final playlist of a single session into two auditory blocks of similar length, thus the number of repetitions of the keyword in each block was variable. The interval between two consecutive words was 1000 ms, and the word sequence was randomized for each participant.

2.4.4 Procedure

Participants wore headphones and were seated comfortably at a table with a gap along its width, allowing for the positioning of the grip force sensors. Participants kept both forearms in a neutral position and supported from distal elbow to the proximal

metacarpal region, with their fingers holding the sensors over the gap. Participants were told to grip the sensor using a tri-digital pinch, keeping the wrist in a neutral position of pronation/supination and flexion/extension and exerting a minimum of force, just enough to prevent dropping, as shown in Fig 2.1. Only the compression force F_z was evaluated, since a previous study found no differences between the obtained curves for F_z alone and the sum of the three-axis forces (Frak *et al.*, 2010). Participants were introduced to the system and the test procedure and trained in positioning of the upper limb and tri-digital pinch gripping. They could see the compression force intensity on a secondary screen. They were asked to increase and reduce their force intensity to find a comfortable grip force level, generally between 1.5 and 2.5 N. Since our device containing the sensor weighed 155 g and the slip-ratio limit was estimated to be less than 75 mN, this grip force level was high enough to prevent slippage (Nazir *et al.*, 2017). They didn't have access to the primary screen, and the secondary screen remained turned off during the entire test. All tests were applied by the same researcher.



Fig 2.1. Grip force sensor held by means of a tri-digital pinch. Arm support extends to the fifth metacarpal head while the sensor remains hanging in the gap. The sketch in detail shows the symmetrical bimanual positioning and displays the neutral position of flexion/extension of the wrists.

The test was performed in a single day and was comprised of six sessions. Each session consisted of ten sequential steps: 1) hearing a keyword by the headphones, 2) grasping the grip force sensor, 3) holding it over the table gap, 4) closing the eyes, 5) listening to a playlist lasting approximately 80 seconds, 6) counting how many times the keyword was on the playlist (a strategy adopted to ensure the participant's attention to the task), 7) opening the eyes, 8) setting the grip force sensor down on the table, 9) reporting the number of repetitions of the keyword, and 10) waiting approximately one minute before repeating all the steps for the second block of the same session. The keyword was always an action verb and was different for each session. In summary, each participant heard 12 auditory blocks, each of 41–47 words, in which each sequence consisted of a variable number of presentations of the action-verb keyword and of the 35 non-action nouns. These words were randomly mixed with the constraint that a keyword could not be immediately repeated. The 12 auditory blocks performed six playlists, and the two auditory blocks of the same playlist were presented sequentially. Participants performed two sessions with the right hand, two sessions with the left hand and two sessions with both hands (symmetrical bimanual). When performing the symmetrical bimanual task, subjects held two grip force sensors, one for each hand. The six-session sequence was randomly determined for each participant before the test. Each session had its own distinctive keyword.

2.4.5 Data acquisition

The output of the compression force was generated by a standalone F/T sensor system controller (ATI Industrial Automation, NC, USA), which can evaluate the force in the three Cartesian axes simultaneously. For the left-hand, the sensor was a 4 N/V (or 9.77 mN/bit) Mini40 SI-20-1, and for the right-hand was an 8 N/V (or 19.53 mN/bit) Mini40

SI-40-2. In this study, the compression force F_z was recorded at 1 kHz. The signals were recorded with a PCI-6024E A/D card (National Instruments, TX, USA) and the playlists were delivered through a D/A channel of a PCI-MIO-16E-4 card connected to the headphones. Although the grip sensor was different for each hand, the analogic output from the acquisition card has ensured that there was no difference between the grip sensor resolution in this study. Card synchronisation assured that the output of the digitised playlists automatically triggered the acquisition of grip data.

2.4.6 Data analysis

Prior to data analysis, each signal component was filtered at 15 Hz with a fourth-order, zero-phase, low-pass Butterworth filter, allowing almost 95% of signal energy conservation. Data were then segmented from 300 ms before to 1000 ms after the onset of the word. The mean of the signal 200 ms before the word started was used to normalize the data for that word. If the signal variation during 200 ms before and 800 ms after word started was greater than or equal to 200 mN, or developed at a rate greater than 100 mN in a 100 ms interval, data relative to this word were rejected (Nazir *et al.*, 2017). When 30% of the words for a single condition were rejected, all the participant data for the four conditions were rejected. According to this method, three men and two women were excluded from the analysis by the end of the data normalization. For each keyword repetition, data from 200 ms prior to the word onset were averaged, and this value was used to normalize values for the following 1000 ms. We adopted this procedure because our objective was to evaluate the force variation along the time frame following the word onset. A further foundation for these settings is provided in Nazir *et al.* (2017).

Right-hand grip force modulation as a language-induced motor activation was investigated in several studies (Frak *et al.*, 2010; Nazir *et al.*, 2017; Aravena *et al.*, 2012). Over time, the neurophysiological model of spoken sentence comprehension described by Friederici (2002) has become the basis for analyzing grip force modulation arising from language stimulation. This model describes three phases. Phase 1 takes place approximately 100–300 ms after word onset and generates information about syntactic structure. Phase 2 hosts lexical-semantic and morphosyntactic processes in a broader analysis along the next 200 ms (300–500 ms), and phase 3, starting near 500 ms after word onset, integrates and reanalyzes all the information from the previous phases. Previous studies have found a significant increase in grip force during each phase when compared to the baseline, defined as the mean grip force variation for the 200 ms prior to word onset (Frak *et al.*, 2010; Nazir *et al.*, 2017). Data were organized in four conditions according to the hand used and the manual task (unimanual or bimanual): symmetrical bimanual right-hand (SBR), symmetrical bimanual left-hand (SBL), unimanual right-hand (UR) and unimanual left-hand (UL). Since the comparison between non-action nouns and action verbs is currently well documented ((Frak *et al.*, 2010; Aravena *et al.*, 2012), only the keywords were analysed in this study.

For each participant, a mean value was obtained from the keyword repetitions of both sessions for each condition for the baseline and the three auditory processing phases of Friederici. This dataset was used to characterize the occurrence of grip force modulation for the right-hand and the left-hand in a unimanual and a symmetrical bimanual task. Although the literature already provides information about language-induced right-hand grip force modulation in a unimanual task, our right-hand data were used as for comparison.

The occurrence of grip force modulation was defined as a significant increase in grip force between the baseline and one or more auditory processing phases. One-way repeated measures ANOVAs were conducted for each condition comparing the

baseline to the three phases following the stimulus, as well the phases with each other. These were followed by a post hoc LSD.

The characterization of the four conditions was made in two steps. First, a three-way repeated measures ANOVA was conducted using the within-subject factors TASK (unimanual vs. symmetrical bimanual), HAND (right vs. left) and PHASE (phase 1 vs. phase 2 vs. phase 3) to provide a full analysis of all possible interactions. Paired t-tests were made between conditions for which there was a significant main effect, two-by-two, for each phase comparing tasks (UR vs. UL and SBR vs. SBL), and hands (UR vs. UL and SBR vs. SBL).

The second step aimed to identify the moment at which the grip force became significantly different from the baseline. For this purpose, the first phase that was significantly different from baseline was divided into 50 ms time intervals for each participant. This analysis consisted of a one-way repeated measures ANOVA comparing the mean value for each time interval to baseline and has been followed by a post hoc LSD. The period between the word onset and this specific moment was defined as reaction time (RT), and it was identified for each of the four conditions. After defining the time interval containing the RT for each condition, we proceeded with an analysis with this time interval along with the preceding and following ones by dividing them into 10 ms micro-windows to better locate the RT using the same method.

2.5 Results

2.5.1 Occurrence of modulation

There was no difference between the baselines when compared by task or by hand ($F(1,24) = 0.092$, $p = 0.764$ and $F(1,24) = 0.049$, $p = 0.826$, respectively). The mean grip force for the three phases was significantly different from its respective baseline for UR, SBR, and SBL. For UL, only phases 2 and 3 were significantly different from baseline. For all conditions, phase 1 was significantly different from phases 2 and 3, but phase 2 was significantly different from phase 3 only for UL (Table 2.1). These findings support that there was a language-induced grip force modulation for the four studied conditions.

Table 2.1. Comparison between baseline and auditory processing phases by the condition.

		Baseline / Phase 1		Baseline / Phase 2		Baseline / Phase 3	
		<i>p</i>	<i>sig</i>	<i>p</i>	<i>sig</i>	<i>p</i>	<i>sig</i>
UR	$F(1.361,32.668) = 14.306$	<i>0.030</i>	yes	<i>0.000</i>	yes	<i>0.001</i>	yes
UL	$F(1.653,39.680) = 15.168$	<i>0.740</i>	no	<i>0.001</i>	yes	<i>0.000</i>	yes
SBR	$F(1.478,35.467) = 20.125$	<i>0.007</i>	yes	<i>0.000</i>	yes	<i>0.000</i>	yes
SBL	$F(1.590,38.156) = 26.842$	<i>0.027</i>	yes	<i>0.000</i>	yes	<i>0.000</i>	yes

		Phase 1 / Phase 2		Phase 1 / Phase 3		Phase 2 / Phase 3	
		<i>p</i>	<i>sig</i>	<i>p</i>	<i>sig</i>	<i>p</i>	<i>sig</i>
UR	$F(1.361,32.668) = 14.306$	<i>0.000</i>	yes	<i>0.001</i>	yes	<i>0.074</i>	no
UL	$F(1.653,39.680) = 15.168$	<i>0.000</i>	yes	<i>0.000</i>	yes	<i>0.033</i>	yes
SBR	$F(1.478,35.467) = 20.125$	<i>0.000</i>	yes	<i>0.000</i>	yes	<i>0.122</i>	no
SBL	$F(1.590,38.156) = 26.842$	<i>0.000</i>	yes	<i>0.000</i>	yes	<i>0.332</i>	no

SBR: symmetrical bimanual task, right-hand; SBL: symmetrical bimanual task, left-hand; UR: unimanual task, right-hand; UL: unimanual task, left-hand. Phase 1: 100-300 ms. Phase 2: 300-500 ms. Phase 3: 500-800 ms. Degrees of freedom following a Greenhouse-Geisser correction. One-way repeated measure ANOVAs significant at $p < 0.001$.

2.5.2 Characterization by condition

The three-way repeated measures ANOVA found no main effect for the TASK factor ($F(1,24) = 2.713$, $p = 0.1126$) and found a significant main effect for the HAND ($F(1,24) = 6.375$, $p = 0.0186$) and PHASE factors ($F(1,298,31.142) = 83.902$, $p < 0.001$). However, no significance was found for TASK*HAND ($F(1,24) = 0.028$, $p = 0.8674$), TASK*PHASE ($F(1.192,28.604) = 0.531$, $p = 0.5028$), and HAND*PHASE ($F(1.482,35.564) = 1.844$, $p = 0.1802$) interactions between subjects, nor for the TASK*HAND*PHASE interaction ($F(1.189,28.529) = 0.089$, $p = 0.8107$). Paired t-tests showed that for the two first phases, there was a significant difference between unimanual and symmetrical bimanual tasks for the left-hand (phase 1: $t(24) = 2.133$, $p < 0.05$; phase 2: $t(24) = 2.864$, $p < 0.01$), and between the left and right hand for the unimanual task (phase 1: $t(24) = 2.550$, $p < 0.05$; phase 2: $t(24) = 2.228$, $p < 0.05$).

The one-way repeated measures ANOVAs conducted to identify the RT time interval by condition showed that the first significant increase in grip force for UR occurred at the 200–250 ms time interval [$F(1.359,32.616) = 7.653$, $p = 0.027$]. For UL, the RT was found at 300–350 ms [$F(1.867,44.812) = 12.961$, $p = 0.015$]. For both SBR and SBL, the RT was found at 150–200 ms [$F(1.705,44.678) = 11.073$, $p = 0.030$ and $F(1.842,44.203) = 8.756$, $p = 0.006$, respectively]. The micro-windows analysis found the RT for UR at 220–230 ms [$F(1.150,55.324) = 4.682$, $p = 0.048$] and for SBR at 160–170 ms [$F(1.252,46.361) = 6.341$, $p = 0.030$]. For the left hand, the RT for the symmetrical bimanual condition occurred within the 180–190 ms micro-window [$F(1.518,36.427) = 3.157$, $p = 0.039$], while the RT for the unimanual condition was found within the 320–330 ms micro-window [$F(1.152,21.964) = 6.557$, $p = 0.030$]. Modulation across time for the four conditions and the RT are graphically represented in Fig 2.2.

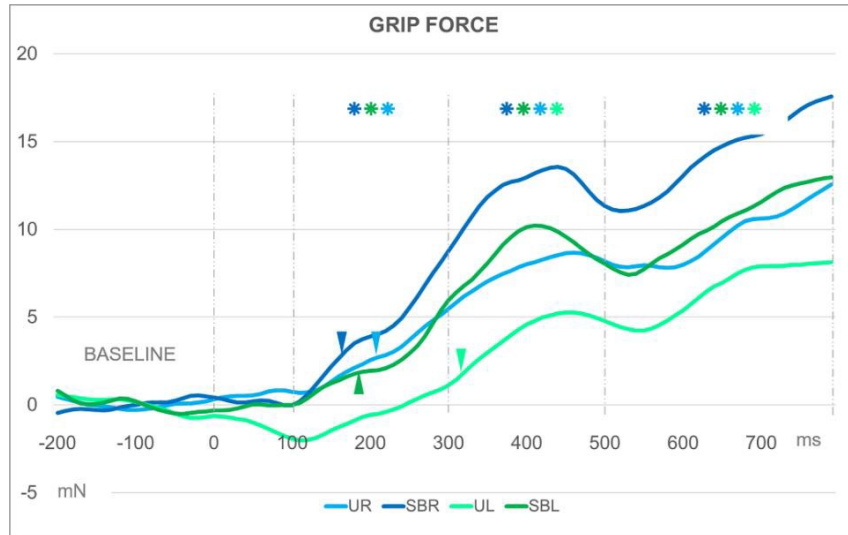


Fig 2.2. Grip force modulation and RT according to the tasks. Curves illustrating grip force modulation from -200 ms until the end of the third phase of the neurophysiological model of spoken sentence comprehension described by Friederici (2002) compared to baseline and the moment in which the reaction time (RT) occurs (triangles). UR: unimanual task, right-hand; SBR: symmetrical bimanual task, right-hand; SBL: symmetrical bimanual task, left-hand; UL: unimanual task, left-hand. Blue curves used for the right hand and green curves for the left hand. Asterisks indicate a significant difference between baseline and the modulation. Asterisk color indicates the significant condition. Time in milliseconds after the word onset. Y-axis: grip force variation in millinewtons.

2.6 Discussion

Applying Friederici's model, the analysis of the four conditions showed that there was grip force modulation for all conditions, that is, the involuntary grip force modulation following auditory stimulation using a manual-action verb occurred for both hands in both studied tasks.

The right-hand showed a significant grip force increasing from baseline for the three auditory processing phases in the unimanual task. Comparing the phases to each other, phase 1 was different from phases 2 and 3, and phase 2 was not different from phase 3. The right hand showed the same results in the symmetrical bimanual task. No statistical difference was found when comparing the same phase of both tasks. Therefore, there is no doubt that the manual action verb modulated the grip force of the right hand during the symmetrical bimanual task, that is, the right-hand grip force modulation occurs in both tasks. Interestingly, the left hand presented the same results as the right hand, that is, the three phases were significantly different from baseline, phase 1 was different from phases 2 and 3, and phase 2 did not differ from phase 3. All the employed tests found no difference when comparing the same phase of both hands in the symmetrical bimanual task. It allows us to affirm that there is grip force modulation for the left-hand in a symmetrical bimanual task. Furthermore, these results show that the grip force modulation across the auditory processing phases for these three conditions—the right hand in both tasks and the left hand in the symmetrical bimanual task—is very similar.

The left hand in the unimanual task showed several differences compared to the other three conditions. Phase 2 was the first to show a significant difference from baseline, even though phase 1 was different from phases 2 and 3 as the other conditions. However, phase 2 was different from phase 3. According to these findings, the grip force of the left hand was also modulated by the linguistic stimulus, although this modulation became significant later relative to the other conditions. This is reinforced

by the fact that UL phases 1 and 2 were significantly different from the same phases of the other conditions, showing a smaller amplitude of modulation.

The RT for the right hand in the unimanual task showed similar values to those found previously (Frak *et al.*, 2010; Aravena *et al.*, 2012) when comparing action verbs to non-action nouns. However, the RT analysis showed that modulation became significantly different from baseline earlier for both hands in the symmetrical bimanual task, that is, the symmetrical condition made the grip force modulation more quickly detectable. In the symmetrical bimanual task, the RTs for the left and right hand were very close, with the left-hand RT being only 20 ms longer. In the unimanual task, the left-hand RT took place at the 320–330 ms micro-window, 100 ms after the UR RT.

Thus, we can affirm that there is language-induced grip force modulation for the left-hand in a unimanual task, though it takes longer to become consistent enough to be statistically significant. When acting together, both hands show a very similar response to the language stimulus. Acting in a unimanual manner makes this response slower, especially for the left-hand.

Activation of the right dorsal premotor cortex has been demonstrated both during unimanual (Begliomini *et al.*, 2008) and bimanual (Sadato *et al.*, 1997) grasping tasks. However, the right dorsal premotor cortex activation during symmetrical bimanual grasping tasks does not exceed the sum of its activation during right and left-hand unimanual tasks (Aramaki *et al.*, 2010). The intensity of activation and, by extension, the influence of the right dorsal premotor cortex on the left M1 during both unimanual and symmetrical bimanual grasping tasks seems, therefore, to be the same. Also, it has been demonstrated (Aramaki *et al.*, 2006) that the left M1 activation intensity is the same in similar unimanual and symmetrical bimanual activities.

The left supplementary motor area is left-lateralized in right-handed subjects since it can influence the right hand and the left hand in unimanual tasks (Rogers *et al.*, 2004; Beaulé *et al.*, 2012), whereas its contralateral homologue is active only when the left

hand is performing. Both regions, however, are active when the upper limbs act in an asymmetrical or symmetrical bimanual way, making the supplementary motor area directly related to bimanual movement (Aramaki *et al.*, 2010; Beaulé *et al.*, 2012). Thus, the modulation of the right-hand grip force relies on almost the same circuitry during unimanual and symmetrical bimanual tasks, but the supplementary motor area and its role in the upper limbs' bimanual movement may support our results regarding the RT values for the right hand during unimanual and symmetrical bimanual tasks.

The micro-window analysis showed that the bimanual task RT for the left hand took place at the 180–190 ms micro-window. During symmetrical bimanual movement, the right dorsal premotor cortex has shown an activation level similar to the summation of its activation levels at the unimanual activity for each hand, which could indicate that this region does not have a specific role for the accomplishment of this movement (Aramaki *et al.*, 2010). The left hemisphere shared control of the bimanual task may account for the proximity of the RT between SBR and SBL. Broca's area has access to the right M1, but since the right M1 shows locally driven activation, Broca's area may only exert partial influence over it. On the other hand, Broca's area has full influence over the left premotor cortex, thus holding a higher level of influence in a symmetrical bimanual condition.

Kelso *et al.* (1979) found no significant difference between RTs for the right and the left hand during a bimanual symmetrical task. Although some studies have obtained values for the interhemispheric transfer time (IHTT) assessed by RT to be between 3 and 5 ms, and the IHTT assessed by the ERP from 10 to 20 ms (Westerhausen *et al.*, 2006; Moes *et al.*, 2007), Jäncke *et al.* 2001 stated that the IHTT lies between 15 and 35 ms. These authors, however, assessed the IHTT due to an auditory stimulus in a phoneme discrimination task, while other studies used visual stimuli. Thus, we can assume that the difference found between the RTs for the left and right hand during the bimanual symmetrical task in this study may be due to the IHTT. Our protocol does

not allow us to arbitrate the influence of the IHTT or to distinguish that of the partially independent right M1 activation.

Regarding the left-hand in the unimanual task, the micro-window analysis showed that the unimanual task RT occurred within 320–330 ms. Given the simplicity of the task, three reasonable assumptions to explain this result are formulated:

Broca's area role

Broca's area may account for the grip force modulation. To do so, Broca's area must stimulate the left Brodmann area 6 to the point at which the latter is able to surmount the interhemispheric inhibition imposed by the right Brodmann area 6 for preventing undesirable symmetrical movements. That would explain the greater RT for the left hand as compared to the right hand. In a very recent study, five distinct sub-regions were mapped in the right premotor cortex (Genon *et al.*, 2017). Each sub-region has distinct connections, thus exerting different and distinct functions. Broca's area would be able to influence the right premotor cortex by one or more of these sub-regions, thus being able to modulate left hand grip force without stimulating the right hand symmetrical movement.

Broca's homologue area role

Broca's homologue area may solely account for the grip force modulation since it has the same connections in the right hemisphere that Broca's area has in the left (Catani *et al.*, 2012; Rosso *et al.*, 2014). The disruption of the right inferior frontal gyrus by means of the rTMS was found to induce naming errors in an fMRI study (Sollmann *et al.*, 2014), demonstrating that this region exerts an active contribution to linguistic function. Jung-Beeman (2005) divided the semantic processing into three components: integration, activation, and selection, the first occurring in the temporal cortex, the second in the parietal cortex, yet still relying on some temporal cortex portions, and the third in the inferior frontal gyrus. The author stated that they are inextricably linked, occurring bilaterally with little interhemispheric integration. According to this model,

the Broca's homologue area would account for the selection in the right hemisphere. The complexity of the linguistic processing required defines the activation intensity of Broca's homologue area, and this intensity may influence the subject's final response. Therefore, the greater RT for the left hand during a unimanual task could be due to the right hemisphere demanding a stronger level of activation, as discussed above.

Bilateral control

Instead, a direct connection between Broca's area and Broca's homologue area may allow for both areas to be responsible for the grip force modulation. In this case, Broca's area could stimulate its homologue such that it could ultimately stimulate the right premotor cortex for producing the grip force modulation observed. In a connectivity modeling meta-analysis study, Broca's homologue area was found to be a relevant relay for Broca's area (Bernal *et al.*, 2015). Rosso *et al.* (2014) found that inhibition of Broca's homologue area by cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS) was able to improve speed in a picture naming test. They found that this improvement was directly correlated to the frontal aslant tract (FAT) volume, which connects Broca's homologue area to the right supplementary motor area. Therefore, a stronger connection between Broca's homologue area and the right supplementary area could account for slower picture naming. These results could account for the greater RT for the left hand as they indicate that Broca's homologue area's information processing demands more time than its counterpart. The intrinsic characteristics of the regions of the right hemisphere engaged in language function, as well as the number of connections and the dendritic arborization, account for an overall slower linguistic processing (Jung-Beeman, 2005). Thus, the grip force modulation that we found in our study could be starting later because the internal processing taking place in Broca's homologue area is naturally slower or because it needs a stronger stimulation to be activated.

Broca's area's engagement relies entirely on the classic view of left-hemisphere dominance but collides with the problem of selective disruption of the interhemispheric inhibition that prevents undesirable symmetrical movements. Control of the left hand during a unimanual activity is exerted by the right supplementary motor area and the right dorsal premotor cortex as well as by the left supplementary motor area (Rogers *et al.*, 2004), and these connections may allow Broca's area to access the right M1. However, the lack of influence by the left dorsal premotor cortex over the right M1 may render Broca's area/the left supplementary motor area/the right M1 pathway unable to efficiently modulate the left-hand grip force. Since the right dorsal premotor cortex accounts for the right M1 activation of left hand movement, the left dorsal premotor cortex is unable to influence it during left unimanual tasks. Therefore, the drawback of the Broca's area role is that Broca's area should stimulate Brodmann area 6 without spoiling the undesirable symmetrical movement prevention.

Presuming that the interhemispheric inhibition completely blocks Broca's area's influence over the right M1, Broca's homologue area could account for the observed grip force modulation, since it is somewhat active due to bilateral semantic processing. However, few articles could support this assumption until now. The bilateral control allows us to not rule out Broca's area role control and is supported by more studies (Bernal *et al.*, 2015; Cattaneo *et al.*, 2011).

Beyond these considerations, one must consider that the described circuits refer largely to the motor and linguistic processing engaged in voluntary action. Our study looked at the influence of the manual action verb on a voluntary motor action being executed. While this motor action can be described as voluntary and isometric, the linguistic influence occurs completely unintentionally. Since modulation of the force described here is not intended to produce a movement or correct the ongoing movement, the feedback mechanisms usually described as part of language processing and verbal production are not triggered here. Nevertheless, the observation that linguistic function modulates the bilateral grip force shows that the coupling of the motor system to the

language system occurs extensively and is not limited to the left hemisphere. Although there is much discussion about the real influence of the supplementary motor area and premotor cortex on the ipsi- and contralateral M1, our study showed that listening to a word denoting a manual action produced a reaction that extended to both hemispheres and could be detected by the grip force exerted by each hand, either independently or jointly, in a symmetrical movement. We could consider that the premotor cortex and the supplementary area have been investigated as part of the mirror-neuron system in motor/language processing (Rizzolatti et Craighero, 2004; Cattaneo *et al.*, 2011; Rizzolatti et Sinigaglia, 2016), and that their activation has been linked to visual and auditory stimuli, but our study does not allow us to make any inference about the influence of this system in our findings. More studies are required to determine the influence of these results on motor skill development or strength performance programs with normal or brain-damaged subjects.

2.7 Acknowledgments

We'd like to thank Michel Goyette for the strong software and experiment devices support. We also would like to thank Daniel Bourbonnais, Alain Steve Comtois and Antony Karelis in Canada and Danila Torres Leite and Cristiane Regina Ruiz in Brazil for valuable discussions and suggestions. Thanks to Dr Ramin Lalezari and Michelle Carvalho for all contributions to this text.

CHAPITRE III

REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION OF THE INTRAPARIETAL SULCUS CHANGES THE GRIP FORCE MODULATION EXERTED BY MANUAL ACTION-VERBS – AN EXPLORATORY STUDY

3.1 Présentation

La deuxième étape de la recherche a eu lieu à l'Institut de réadaptation Gingras-Lindsay de Montréal (IRGLM), appelé actuellement l'Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal, Pavillon Gingras (IURDPM), avec la collaboration directe de la professeure Johanne Higgins. Sa direction et son sérieux dans la mise en œuvre du protocole étaient cruciaux. La stimulation magnétique transcrânienne a été le point central de cette étape, et il était nécessaire de maîtriser ces bases théoriques et l'utilisation des machines existantes à l'IURDPM. La connaissance des recommandations de sécurité d'utilisation et la maîtrise de la pratique de la stimulation magnétique transcrânienne demande une formation détaillée et attentive.

Afin d'harmoniser la recherche effectuée à Montréal à la recherche suivante effectuée au Brésil, celle-là décrite au Chapitre IV, on a décidé d'adopter pour la deuxième étape le système international 10-20 pour la localisation de l'aire intrapariétale antérieure. L'aire intrapariétale antérieure est la portion la plus antérieure de l'IPS à sa jonction avec le sillon postcentral. Malheureusement, le système international 10-20 ne permet pas une subdivision si détaillée de l'IPS. Donc, le point choisi pour la stimulation était le point P3, en référence au IPS.

La deuxième étape prévoyait la participation de sujets dont la langue maternelle est le français, mais à la suite de la première étape, la participation a été étendue aux participants parlant le portugais brésilien. L'Appendice C présente l'approbation du Comité d'éthique et l'Appendice D présente le formulaire de consentement.

3.1.1 Fiche d'information de l'article

Authors and affiliations:

Ronaldo Luis da Silva

Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC H2X 3Y7, Canada
Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CCSMTL) – Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal (IURDPM), Montréal, Québec, Canada

Johanne Higgins

École de Réadaptation, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC H3N 1X7, Canada
Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CCSMTL) – Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal (IURDPM), Montréal, Québec, Canada

Victor Frak

Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC H2X 3Y7, Canada
Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (CCSMTL) – Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal (IURDPM), Montréal, Québec, Canada

Citation:

da Silva., R. L., Higgins, J. et Frak, V. (2018). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the intraparietal sulcus changes the grip force modulation exerted

by manual action-verbs – an exploratory study. *European Journal of
Neurosciences*

Received: 2 October 2019

Publié aussi comme :

da Silva, R.L., Frak, V. et Higgins, J. (2019c). Repetitive transcranial magnetic
stimulation of the intraparietal sulcus changes the grip force modulation exerted
by manual action-verbs – an exploratory study. *Preprints*, 2019010119. doi :
10.20944/preprints201901.0119.v1

Received: 9 January 2019 | Approved: 11 January 2019 | Online: 11 January 2019

3.2 Abstract

Objective: To evaluate the effects of left intraparietal sulcus (IPS) inhibition by repetitive transcranial magnetic stimulation on grip force modulation for both hands during a unimanual task. **Methods:** Grip force modulation induced by manual action-verb listening was evaluated for each hand in a unimanual task, and the first dorsal interosseous motor-evoked potentials (FDI-MEP) were recorded for both left and right hand prior to and following the left IPS inhibition. Left IPS inhibition was obtained by rTMS (5 min of 1.0 Hz, 60% of maximal stimulator output) of the international 10–20 system P3 point. Seven healthy right-handed subjects were evaluated. **Results:** One-way repeated measures ANOVA found that FDI-MEP amplitude and duration increased following IPS inhibition for the right hand and did not change for the left-hand. Right-hand language-induced grip force modulation (GFM) did not change, while left-hand GFM was significantly attenuated. While our findings reinforce the role of the Broca's area in right-hand GFM production, they suggest that linguistic processing in the right hemisphere rests on a greater diversity of centers. **Conclusion:** IPS inhibition by rTMS increased left M1 excitability without changing the right hand GFM, while it did not change right M1 excitability and reduced left hand GFM.

Keywords: embodied language; motor cognition; grip force modulation; intraparietal sulcus; motor-evoked potential; right hemisphere

3.3 Introduction

According to the motor cognition theory, the motor system activation is an important component of the language processing (Fischer *et al.*, 2008; Marino *et al.*, 2017; Beauprez et Bidet-Ildei, 2018). This activation may be related to the development of language in the human species (Stout et Chaminade, 2012) and to the experiential learning (Landmann *et al.*, 2011; Lombao *et al.*, 2017; Kolodny et Edelman, 2018).

Broca's area exerts a key role in phonological, syntactic, and semantic processing of the linguistic information (Flinker *et al.*, 2015). Its afferent connections with the premotor cortex (Lemaire *et al.*, 2013) and the inferior parietal lobe (Tomasi et Volkow, 2012; Bernal *et al.*, 2015) in the dorsal pathway (Hickok et Poeppel, 2007) gain relevance in this theory due to the participation of these centers in the motor control.

The left inferior parietal cortex has been shown to be critical for the intentional hand movements of reaching and gripping, as well as for hand-object interaction, spatial orientation, and online adjustments for hand displacement (Rumiati *et al.*, 2004; Rice *et al.*, 2006; Gutteling *et al.*, 2013). Its anterior portion was found to exert an inhibitory effect on the primary motor cortex (M1) at rest (Allart *et al.*, 2017; Karabanov *et al.*, 2017). Left intraparietal sulcus (IPS) inhibition by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was found to impair the grip by increasing the maximum grip strength and the speed for achieving the highest grip force value (Rumiati *et al.*, 2004; Cohen *et al.*, 2009; Gutteling *et al.*, 2013), as well as by mispositioning the fingers or the wrist to grip an object (Tunik *et al.*, 2005). These findings suggest that IPS inhibition could directly promote the M1 release in tasks of reaching and gripping or indirectly increase its activation by affecting other centers like the premotor cortex (Sakata et Taira, 1994).

The IPS is strongly connected to Broca's area, as evidenced by diffusion tensor imaging (Ramayya *et al.*, 2010) and functional magnetic resonance imaging (Husain *et al.*, 2006; Fedorenko *et al.*, 2013). Its activation precedes the Broca's area activation during linguistic tasks (Makuuchi *et al.*, 2013) and it responds to the syntactic (Makuuchi *et al.*, 2013) and semantic (Baggio *et al.*, 2016) complexity degree, playing an important role in linguistic processing (Whitney *et al.*, 2012). A study comparing the activated areas following an articulatory imagery task and a hearing imagery task (in which the subject imagines saying or hearing a syllable, respectively) has found activity in the inferior parietal cortex and the IPS (Tian *et al.*, 2016). Particularly, the IPS becomes more active when the subject listens to manual action verbs than to abstract verbs, as the anterior portion of the IPS does (van Dam *et al.*, 2016). Thus, the left IPS can be linked both to grip control and linguistic processing.

The evaluation of the language-induced grip force modulation (GFM) is a technique that allows to evaluate the peripheral expression of the motor system activation due to a linguistic stimulus. Action verbs exert a more intense modulation of the right hand's grip force than non-action nouns, and this difference becomes evident already at the beginning of the linguistic processing (Frak *et al.*, 2010; Aravena *et al.*, 2012; Juárez *et al.*, 2019). The left hand also presents GFM, but its modulation is less intense and requires more time to become significant (da Silva *et al.*, 2018a). While GFM could be easily linked to Broca's area (van Schie *et al.*, 2006; da Silva *et al.*, 2018a), the IPS influence on the involuntary GFM is still unknown. Moreover, the current literature does not allow us to infer whether the left IPS is also related to the modulation of the grip force observed with the left hand. Therefore, the objective of this study is to evaluate the effects of left IPS inhibition by rTMS on the GFM of each hand in a unimanual task.

3.4 Materials and Methods

3.4.1 Participants

Participants were recruited through public advertisements in centers related to the Brazilian community in Montreal or in Montreal universities, or they were directly invited by other volunteers. The Edinburgh Handedness Inventory was used to evaluate handedness consistency (EHI >40% as cut-off criterion) (Oldfield, 1971). The participants declared not having neurological or musculoskeletal disorders or deficits in cognitive or motor skills. They also completed a form to determine their suitability for rTMS (Lefaucheur *et al.*, 2011). Four women (26.4 years $\pm$ 1.41, 82.5% EHI $\pm$ 20.62) and four men (28.94 years $\pm$ 1.15, 60% EHI $\pm$ 16.33) with 12 years or more of Portuguese-language schooling signed the consent form and participated in this study.

3.4.2 Auditory Stimuli

The action verbs described manual actions such as write or pull, and the non-action nouns described concrete objects or beings but never actions. They were previously recorded for a prior study (da Silva *et al.*, 2018a) in a studio in Brazilian Portuguese in MP3 format at 44.1 kHz and 32 bits with a male voice; then each word was isolated and converted to WAV format at 16 kHz and 8 bits to be transferred to the management system. This system allowed the selection of an action verb as a keyword, and it automatically generated two complementary playlists. Each playlist contained 35 non-action nouns and a variable number of repetitions of the keyword (a number between 6 and 12). The sum of repetitions in the two complementary playlists was always 18.

The interval between two consecutive words was 1000 ms. The sequence of words was automatically randomized by the management system for each playlist, with the constraint that two keyword repetitions were always separated by at least one non-action noun. The verbs and nouns can be found in the Supplementary Material.

3.4.3 Grip Force Recording

To evaluate the GFM, participants were comfortably seated at a table with a gap along its width, allowing for the grip force sensors to hang freely during the test. They wore a headphone and kept both forearms supported from the distal elbow to the proximal metacarpal region in a neutral position. Participants were told to grip the sensor using a tri-digital pinch, keeping the wrist in a neutral position of flexion/extension and ulnar/radial deviation and exerting the minimum of force while holding it over the gap, as shown in Figure 3.1.



Figure 3.1. Grip force sensor and correct hand position.

Participants were introduced to the system and the procedure of the test. Holding the sensor, they were invited to increase and reduce the intensity of their compression force while they watched the force variation in Newtons on a secondary screen, just to find

a comfortable grip force level high enough to prevent slippage (Nazir *et al.*, 2017) generally between 1.5 and 2.5 N. During the test, the secondary screen was turned off. Furthermore, the participants kept their eyes closed while they listened to each playlist and held the grip sensor. All tests were administered by the first author.

The experimentation was comprised of two unimanual tasks (right hand: RH; left hand: LH). After hearing the keyword, the participants took the grip sensor and held it over the gap with eyes closed, and they listened to the playlist while mentally counting the number of keyword repetitions. This counting was adopted as a strategy to ensure the participants' attention to the listening instead of the hand holding the sensor. At the end of the playlist, they opened their eyes and returned the grip sensor on the table, and then they reported the number of keyword repetitions and waited approximately one minute before repeating the task for the complementary playlist, counting the same keyword. Once they completed the first task, the participants received a second keyword for the second task, following the same procedure.

3.4.4 Motor Evoked Potentials Recording

Participants kept the same position. The skin was prepared by cleaning and abrading each site of electrode placement for reducing skin resistance and improving surface contact. MEP were recorded from the right and the left first dorsal interosseous muscles (FDI) at rest, using Ag/Ag Cl Electrodes (Ambu® Blue Sensor M-00-S). The FDI were localized by palpatory anatomy during active opposition of the first and second extended fingers. The ground electrode was placed on the ipsilateral ulnar styloid process. Then, the electrodes were secured with tape.

A Magstim 2002 (Magstim, UK) stimulator with a flat 70-mm figure-of-eight magnetic coil was used to deliver the single pulse stimulation, and the Brainsight® transcranial magnetic stimulation (TMS) neuronavigational system was used to define the better hotspot to determine the first dorsal interosseous (FDI) resting motor threshold (RMT). A hotspot was defined when at least five MEP with 50 μ V as minimal amplitude were obtained in a series of 10 stimuli. Then, the surrounding regions were stimulated with a lower output. If a new point could elicit five MEP, it became the new hotspot. So, the spot that elicited five MEP in a series of 10 stimuli at the lowest stimulator output was recorded as the FDI hotspot and this stimulator output as the RMT. The hotspot location was recorded by the Brainsight®. The same process was then repeated on the other hemisphere. Ten stimuli were applied at the hotspot for each hemisphere at 120% RMT, and the FDI MEP values were recorded.

3.4.5 IPS Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation

The P3 point of the international 10–20 system was selected to stimulate the left IPS (Herwig *et al.*, 2003). A Magstim Rapid² stimulator with a flat 70-mm figure-of-eight magnetic coil was used to deliver rTMS trains of five pulses at 1 Hz, 60% of maximal stimulator output. A total of 300 pulses was delivered for five minutes. The coil was positioned tangentially to the skull with its handle oriented 45° to the midline. Earplugs were provided to protect from the noise associated with the rTMS coil discharge. Participants were oriented to signal any discomfort by raising the fingers from the sensor table.

3.4.6 Procedure

The experiment design is illustrated in Figure 2. Following the first GFM and MEP recordings and the rTMS procedure, the subject tracker and the swimming cap used to trace the 10–20 system were removed to allow the second MEP recording. Then, the surface electrodes were removed to ensure the comfort for the second GFM recording. The first participant performed RH GFM before LH GFM, and MEP was measured for the right FDI before the left FDI prior to and following left IPS rTMS; the second participant performed the reverse order, and so successively, as shown in Figure 3.2.

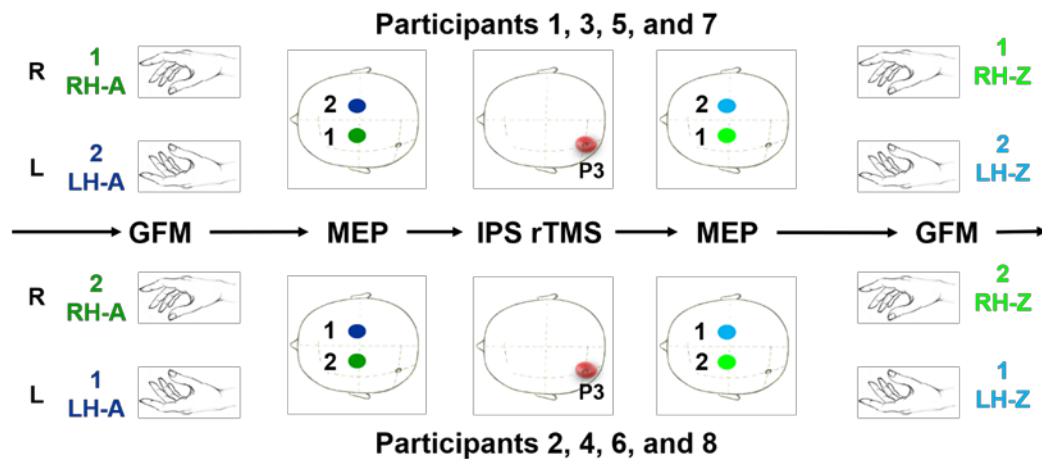


Figure 3.2. Timeline of a single test. R: right side; L: left side; GFM: language-induced grip force modulation; MEP: motor-evoked potential; IPS rTMS: intraparietal sulcus repetitive transcranial magnetic stimulation; P3: 10–20 international system point referring to the left intraparietal sulcus; RH: right hand; LH: left hand; A: evaluation prior to IPS rTMS; Z: evaluation following IPS rTMS.

3.4.7 Data Acquisition

The output of the compression force was generated by a standalone F/T sensor system controller (ATI Industrial Automation, NC, USA). The compression force was recorded at 1 kHz. The signals were recorded with a PCI-6024E A/D card (National Instruments, TX, USA), and the digitized words were delivered through a D/A channel of a PCI-MIO-16E-4 card connected to the headphones. By means of the card's synchronization, the output of the digitized list of words automatically triggered the acquisition of grip force data. Each signal component was filtered at 15 Hz with a fourth-order, zero-phase, low-pass Butterworth filter, providing almost 95% of signal energy conservation. Only the compression force F_z was evaluated, since a previous study had found no differences between F_z alone and the sum of the three-axis forces (Frak *et al.*, 2010).

Electromyography (EMG) signals were amplified (x1000) and band-pass filtered (1 Hz–1 kHz) by means of a second-order Butterworth filter, sampled (10 kHz) with a laboratory A/D conversion system (PCI- MIO-16E-4, National Instruments, Texas, USA), displayed, and recorded for posterior analysis.

3.4.8 Data Analysis

Electrophysiological analysis of MEP recordings was performed off-line. The peak-to-peak amplitude, the duration and the latency of the FDI MEP before and after IPS rTMS were evaluated by the Kruskal-Wallis nonparametric test for comparisons between hands and moments (prior and following rTMS).

Grip force values for each verb repetition were recorded from the 200 ms before to 1000 ms following the verb onset. The data prior to the keyword onset were averaged and used to normalize the subsequent data. This procedure was executed for each keyword repetition. Data referring to each repetition were rejected if the force variation in the 1000 ms following the keyword onset was equal to or greater than 200 mN or had developed at a rate greater than 100 mN/100 ms (Nazir *et al.*, 2017). If 30% or more of the verbs of a single task were rejected, the participant was rejected. According to this method, one man was excluded from the analysis, since he executed voluntary left-hand movements during the pre-rTMS GFM test. All valid repetitions were averaged for each participant in 100 ms time intervals from 0 to 1000 ms for each moment, thus generating a GFM pre-rTMS and a GFM post-rTMS dataset for each participant.

Data were organized according to the hand and the moment: right-hand before (RH-A) and after (RH-Z) the rTMS stimulation and left-hand before (LH-A) and after (LH-Z) the rTMS stimulation. Only the action verbs were analyzed in this study, since the comparison between non-action nouns and action verbs is already extensively documented (Frak *et al.*, 2010; Aravena *et al.*, 2012). Each condition was analyzed by means of a one-way repeated measures ANOVA to identify the occurrence of GFM when there was a significant difference between baseline and consecutive time intervals. A post-hoc Tukey HSD was conducted when the GFM was identified to determine the first time interval significantly different from baseline. A two-way repeated measures ANOVA was conducted with TREATMENT (pre/post) and TIME INTERVAL (0–1000 ms) as factors for each hand to evaluate the influence of the IPS inhibition on the GFM of each hand. Paired t-tests two by two were made between pre- and post-rTMS when the TREATMENT factor had a significant main effect.

3.5 Results

3.5.1 MEP

Prior to the rTMS stimulation, the three FDI MEP measures were significantly different between hands (amplitude, $p = 0.020$, and duration, $p < 0.001$, left $>$ right; latency, $p = 0.004$, left $<$ right). Following the IPS rTMS, none of these three measures were significantly different between hands (amplitude, $p = 0.855$; duration, $p = 0.832$; latency, $p = 0.126$).

Comparing the MEP measurements obtained before and following the IPS rTMS, Kruskal Wallis test found that MEP amplitude ($p = 0.044$) and MEP duration ($p < 0.001$) significantly increased for the right hand. No changing was detected for the left hand ($p = 0.855$ and 0.832 , respectively), as shown in Figure 3.3. MEP latency changing was not found for both hands (left: $p = 0.645$, right: $p = 0.462$).

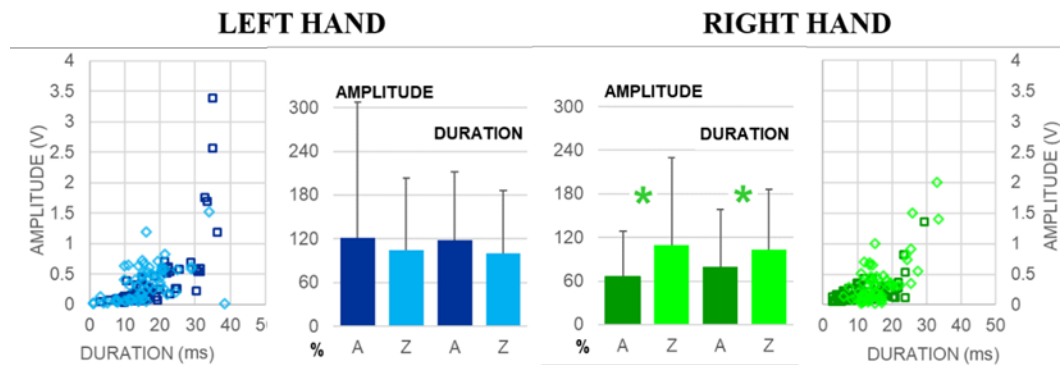


Figure 3.3. MEP peak-to-peak amplitude, and duration expressed as a percentage of the baseline. A: MEP before IPS rTMS; Z: MEP after IPS rTMS; * = significant difference.

3.5.2 GFM

One-way ANOVA found GFM for the right hand prior ($F_{(1.88,11.30)} = 10.053, p = 0.003$) and following ($F_{(1.486,8.915)} = 7.657, p = 0.016$) the IPS inhibition. Post-hoc analysis found GFM became significant to baseline from 500 ms for both moments ($p = 0.016, d = 1.98$, and $p = 0.007, d = 2.12$, respectively). The two-way ANOVA found no difference between GFM prior and following the rTMS for the right hand ($F_{(2.040,12.241)} = 2.211, p = 0.188$).

GFM was found for the left hand prior the IPS inhibition ($F_{(1.67,10.04)} = 9.421, p = 0.006$) but not following it ($F_{(2.040,12.241)} = 0.776, p = 0.484$). GFM prior rTMS became significant to baseline from 400 ms ($p = 0.013, d = 2.02$). Thus, IPS inhibition produced a significant reduction in left-hand GFM, also observed by the two-way ANOVA (TREATMENT: $F_{(1,6)} = 24.344, p = 0.0026$; TIME INTERVAL*TREATMENT interaction: $F_{(1.373,8.236)} = 5.669, p = 0.036$) and detected from 400 ms by the paired t-tests (Figure 3.4).

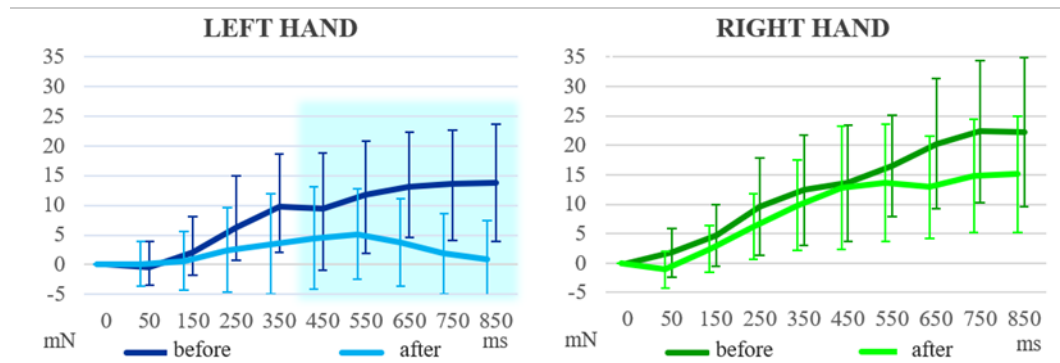


Fig 3.4. Grip force modulation following the action verb onset prior and following the IPS inhibition. Error bars represented at the midpoint of the time intervals. The post-rTMS GFM is slightly offset to make the chart easier to understand. Light blue zone indicates statistically significant difference between the two GFM curves.

3.6 Discussion

Inhibition of the left IPS by rTMS led to an increase in the amplitude and duration of right-hand FDI MEP, suggesting an increase in left M1 excitability. The increase of the M1 excitability can be understood as a reduction of the modulation exerted by the IPS on M1 as previously pointed out by other authors (Sakata et Taira, 1994; Tunik *et al.*, 2005; Cohen *et al.*, 2009). IPS inhibition, however, did not influence the excitability of right M1, since no changes in left-hand FDI MEP characteristics were observed following rTMS.

Inhibition of left IPS did not decrease the right hand GFM. Since the information from IPS and PMv to Broca's area were reduced following the rTMS, this finding seems to indicate that the Broca's area was little influenced by this inhibition. In this case, the information delivered through the ventral pathway of the language may have been enough for Broca's area to produce GFM. Thus, Broca's area seems to process linguistic information and produce GFM even when the dorsal pathway is compromised. Therefore, our findings seem to reinforce the role of Broca's area in the production of the right-hand GFM. Although this role has long been known (Frak *et al.*, 2010; Flinker *et al.*, 2015;), the interrelationships between the centers for the language and motor processing still need further investigation. The inhibition of the parietal cortex, which is described as closely related to both processes (Sakata et Taira, 1994; Tunik *et al.*, 2005; Husain *et al.*, 2006; Cohen *et al.*, 2009; Ramayya *et al.*, 2010; Whitney *et al.*, 2012; Fedorenko *et al.*, 2013; Makuuchi et Friederici, 2013; Makuuchi *et al.*, 2013; Baggio *et al.*, 2016), did not influence GFM. This finding seems to indicate that right-hand GFM is based more on Broca's area than on the other centers of the language processing pathways that also participate in motor processing.

The left hand GFM decreased sharply. Statistically, there was no GFM following the inhibition of the IPS by rTMS, that is, inhibition of left IPS nullified the effect of the

linguistic stimulus on the left-hand GFM in unimanual activity. Otherwise, the right-hand GFM did not change following the IPS inhibition.

It is believed that Broca's area may be related to left-hand GFM alone or in conjunction with the Broca's homolog area (da Silva *et al.*, 2018a). However, if this modulation was primarily due to Broca's area, there would not be a significant decrease in left-hand GFM. The decrease of the left hand GFM following the left IPS inhibition, however, was significant. Thus, when jointly evaluating right-hand and left-hand GFM data, our findings seem to indicate that the influence of Broca's area on left-hand GFM is at least limited and shared with other centers (Jung-Beeman, 2005). Left IPS was related to unimanual activity of both right and left hands, while its contralateral counterpart was related to bimanual activity (Le *et al.*, 2017). Since left IPS inhibition led to a marked decrease in left-hand GFM, the relevance of this center to GFM production appears to be greater in the right hemisphere than in the left hemisphere. Consequently, our findings seem to indicate that the left-hand GFM is based on different mechanisms. Broca's area does not appear to be primarily responsible for right-handed left GFM. Since the connections in the right hemisphere are roughly a mirror of the connections in the left hemisphere (Husain *et al.*, 2006; Ramayya *et al.*, 2010; Jung-Beeman, 2005), it is difficult to make a hypothesis that is based on a single center and fits both hemispheres. However, the role of the left IPS on the unimanual activity of each hand seems to indicate that linguistic processing in the right hemisphere occurs in a more integrated manner. The impaired input brought on by the inhibition of left IPS may have been the major cause of the left hand GFM decrease. Thus, differences in language and motor processing in each hemisphere seem to be reflected in the way motor cognition is expressed and may affect it differently in each of them. The effects of this differentiated hemispheric effect, therefore, demand further investigation.

Two methodological aspects need to be addressed here. First, we chose not to make a TMS sham application. According to Loo *et al.* (2000), a perfect 'sham' coil must meet

four criteria, three of which compared to the active coil: the same position on the scalp, the same somesthetic sensation and the same auditory artifact. Having no physiological effect on the cerebral cortex is the fourth criterion. Lefaucheur *et al.* (2011, 2014) pointed out that an ideal sham treatment for rTMS is not yet available, as the somatosensory and the auditory stimuli produced by the active coil cannot be completely reproduced, even if the coil is improved with electrical skin stimulation. At the same time, other studies have shown that sham stimulation ends up generating significant responses compared to non-stimulated subjects (Duecker *et al.*, 2013; Duecker et Sack, 2015; Smith et Peterchev, 2018). These responses take sham stimulation away from its role as stimulation control and end up putting it as a second form of stimulation (Loo *et al.*, 2000; Duecker et Sack, 2015). In this sense, we believe that the current technological development of the TMS technique still does not allow us to idealize a sham stimulation protocol in order to characterize the real effect of rTMS on the neuronal network under study by properly discarding the effects arising from the materiality of the technique. Still, we believe that the results we have obtained do not have their value reduced by the absence of a sham stimulation, since they bring statistical data that can be reproduced and analyzed in comparison to other rTMS protocols.

Second, we did not perform the rTMS in the right hemisphere due to the laterality of the motor control and the linguistic processing and due to the differentiated functionality of the right hemisphere. Several studies have been systematically demonstrating that motor control and language processing is left-lateralized in right-handed subjects, although some more recent studies have sought to demonstrate that linguistic processing should be observed in a broader and more distributed way (Hickok et Poeppel, 2007; Tomasi *et al.*, 2012b; Lemaire *et al.*, 2013; Bernal *et al.*, 2015; Flinker *et al.*, 2015). In this sense, our protocol is coherent and paralleled to several other studies. Right hemisphere presents a differentiated functionality compared to the left hemisphere, which means that it cannot be interpreted directly as

a mirrored version of the left hemisphere and, therefore, cannot simply be used as a control (Jung-Beeman, 2005). Since the right anterior intraparietal area was correlated to bimanual activity while the left intraparietal area was correlated to unimanual activity (Le *et al.*, 2014), the comparison of the results obtained by the stimulation of the right hemisphere could not be considered as a control for the results obtained by the stimulation of the left hemisphere. The role of Broca's area and its counterpart in the right hemisphere in the linguistic processing is even more discrepant [8,10-12], further ruling out the idea that the effects of the contralateral corresponding point stimulation on the grip force modulation of both hands could serve as control to the inhibition performed in our study.

Thus, our study found that inhibition of left IPS produced different effects on each hemisphere. The inhibition of IPS appears to have been somewhat offset in the left hemisphere so as not to influence right-hand GFM. In contrast, IPS inhibition statistically nullified left-hand GFM.

3.7 Conclusion

Our study was the first to investigate the effects of left IPS inhibition on both hemispheres regarding M1 excitability and language-induced grip force modulation. Left IPS inhibition produced hemispheric dissociation of its effects by releasing from left M1 and reducing left-hand GFM. These results may help to better comprehend the IPS function on the skilled motor and linguistic networks, as well as on the language and motor intercrossing.

3.8 Supplementary Material

Complete Dataset and Wordlist are provided in Online Resource 1 and 2, respectively.

3.8.1 Conflict of Interest

RLS was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) – Science Without Borders Program [grant number: 202464/2014-8]. This work was aided by a grant from Fondation de l’Institut de Réadaptation de Montréal, Canada. The funders had no role in study design, data collection, and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. The authors declare that they have no conflict of interest.

3.8.2 Ethical Approval

Ethical approval was obtained in 2016 May 12 from the Research Ethics Board of the Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain – dossier CRIR-1003-0914. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

3.9 Acknowledgments

RLS was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) – Science Without Borders Program [grant number: 202464/2014-8]. This work was aided by a grant from Fondation de l’Institut de Réadaptation de Montréal, Canada. We would like to thank Michel Goyette for the strong software and experimental device support.

3.10 Highlights

- Left intraparietal sulcus inhibition produces effects on both brain hemispheres
- This inhibition increases homolateral primary motor cortex excitability
- Reduction in language-induced grip force modulation occurs in the right hemisphere
- Broca's area is dominant for the left hemisphere linguistic and motor intercrossing
- Right hemisphere linguistic and motor intercrossing seems go beyond Broca's area

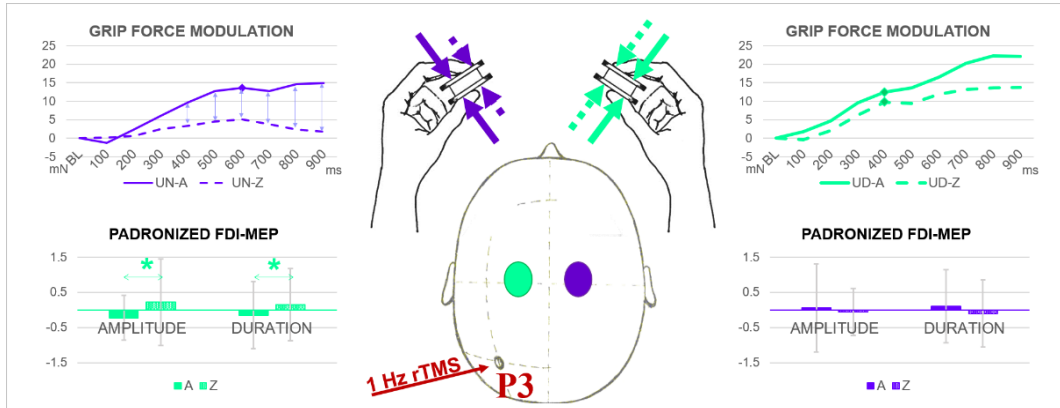


Figure 3.5. Graphical abstract.

CHAPITRE IV

EFFECTS OF EXCITATORY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION OF THE P3 POINT IN CHRONIC STROKE PATIENTS— CASE REPORTS

4.1 Présentation

Cet article présente les résultats de la troisième phase de la recherche, qui a eu lieu à Goiânia, au Brésil, dans le Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo (Centre d'État pour la réhabilitation et la réadaptation Dr Henrique Santillo) – CRER. La taille de la population de Goiânia correspond à environ 80% de la population de Montréal et sa région métropolitaine totalise environ 60% de la population du Grand Montréal. Cependant, Goiânia est relativement proche de Brasília, la capitale du pays, dont la population de la région métropolitaine équivaut à celle du Grand Montréal. Ensemble, Goiânia et Brasília représentent la plus grande densité démographique du Centre-Ouest du Brésil. Seul le Grand Manaus est plus à l'ouest. Étant donné que le CRER est un complexe hospitalier de référence nationale pour la réhabilitation et la réadaptation auditive, visuelle, physique et intellectuelle, il reçoit des patients des États du Nord, du Nord-Est et du Centre-Ouest du Brésil, et il accueille environ 1600 personnes par jour. Le laboratoire Cerveau-Motricité-Langage (CML) et le CRER ont un long et fructueux partenariat pour le développement de la recherche.

Réfléchi dans le cadre du projet de thèse, la troisième étape a commencé à être délimitée au fil de la première année du doctorat. La réalisation de tout travail de

recherche impliquant des êtres humains au Brésil nécessite l'élaboration d'un projet de recherche large et détaillé, enregistré dans une base de données nationale unifiée des dossiers de recherche appelée « Plataforma Brasil ». Il appartient à la plateforme de diriger le projet pour l'évaluation de l'un de ses nombreux comités d'éthique, afin d'éviter que des facteurs externes à la qualité du travail soient pris en compte dans l'évaluation. La rédaction du projet a donc été un grand effort de coordination, de communication et de discussion et a impliqué plusieurs professionnels du CRER. L'acceptation du projet d'évaluation par le comité d'éthique a eu lieu en décembre 2016, et le projet a reçu l'approbation finale en mai 2017.

Au cours des mois de juillet, août et septembre 2017, 1081 dossiers médicaux ont été évalués, dont 942 directement par moi, et seulement 22 patients ont été présélectionnés pour la consultation d'évaluation. Cependant, la consultation a montré que 15 patients ont rencontrés les critères d'exclusion pour des raisons non décrites dans leur dossier (tel qu'un deuxième accident vasculaire cérébrale avec un suivi dans un autre hôpital) et trois ont refusé de participer à l'étude en raison de la difficulté des déplacements dans la ville. Ainsi, seuls quatre participants sont demeurés dans l'étude et les résultats sont décrits dans l'article. L'Appendice E présente l'approbation du Comité d'éthique de la recherche et l'Appendice F (version originale) présente le formulaire d'information et de consentement utilisé pour les étapes brésiliennes.

Pour l'accomplissement de cette étape de la recherche, j'ai compté sur le grand soutien de l'équipe du secteur de neuromodulation du CRER, à qui je suis extrêmement reconnaissant. Au cours de cette période, il était possible de discuter de diverses questions avec l'équipe, comme la neurophysiologie du langage, les bases neurologiques de l'aphasie, le langage incarné et l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) chez les patients atteints de l'accident vasculaire cérébral (AVC). Les chapitres V et VI fournissent des informations supplémentaires sur le séjour à Goiânia. Enfin, je voudrais exprimer ma gratitude pour l'accord CRER-CML, sans lequel cette recherche n'aurait pas été possible.

4.1.1 Fiche d'information de l'article

Authors and affiliations:

Ronaldo Luis da Silva

Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC H2X 3Y7, Canada

Angela Maria Costa de Souza

Centro de Reabilitação e de Readaptação Dr Henrique Santillo—CRER, Goiânia, Goiás 74653-230, Brazil

Francielly Ferreira Santos

Centro de Reabilitação e de Readaptação Dr Henrique Santillo—CRER, Goiânia, Goiás 74653-230, Brazil

Sueli Toshie Inoue

Centro de Reabilitação e de Readaptação Dr Henrique Santillo—CRER, Goiânia, Goiás 74653-230, Brazil

Johanne Higgins

École de Réadaptation, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, QC H3N 1X7, Canada

Victor Frak

Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC H2X 3Y7, Canada

Citation:

da Silva., R. L., de Souza, A. M. C., Santos, F. F., Inoue, S. T., Higgins, J. et Frak, V. (2018b). Effects of excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation of the P3 point in chronic stroke patients – case reports. *Brain Sciences*, 8, 78. doi : 10.3390/brainsci8050078

Received: 1 March 2018; Revised: 15 April 2018; Accepted: 24 April 2018; Published: 28 April 2018

4.2 Abstract

Objective: To evaluate the effects of excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the international 10–20 system P3 point (intraparietal sulcus region) in chronic patients with a frontal lesion and parietal sparing due to stroke on the impaired upper (UL) and lower limb (LL) as measured by the Fugl-Meyer Assessment (FMA). **Methods:** Three patients (C1: 49.83/2.75, C2: 53.17/3.83, C3: 63.33/3.08-years-old at stroke/years post-stroke, respectively) received two weeks (five days/week) of rTMS at 10 Hz of P3. A patient was treated in similar conditions with a sham coil (S1: 56.58/4.33). Patients were evaluated before, after, and two months post-treatment (A1, A2, and A3, respectively). **Results:** For LL, the scores of the motor function subsection of C1 and C3 as well as the sensory function of C2 increased by A2 and remained by A3. For UL, the score of the motor function of C2 and C3 also increased, but the score of C3 decreased by A3. The score of the range of motion subsection of C3 increased by the two follow-up evaluations. **Conclusion:** This study suggests excitatory rTMS over P3 may be of use for some chronic stroke patients, but these findings need to be verified in a future clinical trial.

Keywords: intraparietal sulcus; stroke; rTMS; Fugl-Meyer Assessment; fast frequency TMS; motricity; sensibility; chronic patients

4.3 Introduction

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a widely studied tool for the treatment of post-stroke patients (Lefaucheur *et al.*, 2011). Several studies have obtained promising results in the treatment of depression (Sasaki *et al.*, 2017; Gu et Chang, 2017), aphasia (Chieffo *et al.*, 2014; Otal *et al.*, 2015; Hara *et al.*, 2017; Harvey *et al.*, 2017), and pain (Lefaucheur *et al.*, 2001; Lefaucheur *et al.*, 2004; Hosomi *et al.*, 2013; Choi et Chang, 2018), as well as the improvement of motor function (Yozbatiran *et al.*, 2009; Koyama *et al.*, 2012; Sasaki *et al.*, 2013; Choi *et al.*, 2016; Gu et Chang, 2017). However, the variety of results of TMS with the post-stroke population requires further study. Such studies are predominantly based on the interhemispheric imbalance model (Ayache *et al.*, 2012), stating that the injury of one hemisphere increases the activation of the contralateral hemisphere, which, in turn, exerts a greater inhibition over the injured hemisphere (Speer *et al.*, 2000; Ayache *et al.*, 2012; Salatino *et al.*, 2014). The majority of these studies have applied inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to the intact hemisphere and excitatory rTMS to the injured hemisphere (Ayache *et al.*, 2012; Sasaki *et al.*, 2013; Hara *et al.*, 2017). However, excitatory stimulation both presents opposite results from inhibitory stimulation and its results tend to be broader and more intense. In contrast, inhibitory stimulation tends to generate changes in a smaller number of cortical centers with a lower intensity (Speer *et al.*, 2000; Restuccia *et al.*, 2007). Several researchers have applied the excitatory stimulation on the usually inhibited unlesioned hemisphere in patients with aphasia or motor impairments resulting from brain lesions (Chieffo *et al.*, 2014; McCambridge *et al.*, 2018); they found similar or more consistent results compared to those obtained by inhibitory stimulation. On the basis of these findings, a positive effect may also be possible with excitatory rTMS in a post-stroke population that is not restricted to the model of inter-hemispheric imbalance.

Studies evaluating the effects of rTMS on motor function have typically used the primary motor cortex as the stimulation site (Kim *et al.*, 2006; Yozbatiran *et al.*, 2009; Koyama *et al.*, 2012; Hosomi *et al.*, 2013; Sasaki *et al.*, 2013; Choi et Chang, 2018). These studies have obtained good results with acute (Sasaki *et al.*, 2013) and chronic patients (Kim *et al.*, 2006; Yozbatiran *et al.*, 2009; Choi *et al.*, 2016; Choi et Chang, 2018). However, direct application to the primary motor cortex may restrict the excitatory rTMS effects to the stimulated neurons since the main output of the primary cortex is directed to non-cortical areas, thus reducing the effectiveness of excitatory stimulation (Meyer, 1987; Shipp, 2007).

The P3 point in the international 10–20 system corresponds to the intraparietal sulcus, a largely gyrified region (Grefkes et Fink, 2005) in the human brain which has been receiving increasing attention from the scientific community as a result of its relevance in sensorimotor integration and in several aspects of motor coordination, such as motor planning (Verhagen *et al.*, 2008; Gutteling *et al.*, 2013; Murata *et al.*, 2016), reaching and gripping/grasping (Rice *et al.*, 2006; Rice *et al.*, 2007), and online correction (Rice *et al.*, 2007). According to Herwig *et al.* (2003), the P3 stimulation may achieve intraparietal sulcus or surrounding regions in the Brodmann areas 7 (BA 7) and 40 (BA 40).

It has been noted that BA 40's activation intensity is greater in people with long-term motor training (Yang, 2015). In addition, its earlier activation in the post-stroke acute phase has been correlated with better motor recovery (Loubinoux *et al.*, 2003). Both BA 40 and BA 7 have already been related to sequential finger movements (Samuel *et al.*, 1997; Catalan *et al.*, 1998). Their activation grows from unimanual to bimanual movements as well as from symmetrical to asymmetrical bimanual movements (Fink *et al.*, 1999); they also are involved in extracting task-relevant information when different inputs are available (Meehan et Staines, 2007). Left BA 7 was also correlated to reaching and grasping in unimanual tasks (Le *et al.*, 2017).

As a tertiary cortex, this region is connected to numerous other regions (Binkofski *et al.*, 1999; Murata *et al.*, 2016); therefore, its stimulation could lead to a broader influence on motor function. However, this region is also usually damaged in more extensive strokes which involve the middle cerebral artery. A stroke that spared the lower trunk or the parietal branch of the middle cerebral artery would preserve the intraparietal sulcus and its surrounding regions (Krayenbühl *et al.*, 1982; <https://radiopaedia.org/articles/middle-cerebral-artery>). Excitatory magnetic stimulation of this spared region could provide information about the effect of positive stimulation of a spared area on originally connected injured areas within the same hemisphere. In particular, the excitatory stimulation of the P3 point could have positive effects on the motor and sensory functions on the basis of findings already described associated with the stimulated region.

4.4 Materials and Methods

4.4.1 Ethics Statement

The project was approved by the Université du Québec à Montréal, Canada. Ethical approval was obtained from the UNICEUB Research Ethics Committee (CEP-UNICEUB), Brasília, Brazil—report No. 2.044.460/17.

4.4.2 Subjects

Participants were selected from a comprehensive analysis of the medical records of patients seen at Dr. Henrique Santillo Rehabilitation and Readaptation Center—CRER's outpatient clinic, from January to October 2017 in Goiânia, Brazil. To be included in the study, patients had to have a diagnosis of a first-ever left-hemisphere stroke which involved the middle cerebral artery two to five years prior to the study. Additionally, the parietal lobe had to have been spared by the stroke. Analysis of the lesion extension and parietal sparing was based on imaging examinations by the patient's neurologist and the research team. Patients had to be between 40 and 70 years old and consistently right-handed prior to stroke according to the Edinburgh Inventory (Oldfield, 1971). In addition, the following exclusion factors were considered: neurodegenerative diseases, moderate to severe musculoskeletal disorders previous to stroke, psychiatric disorders, uncorrected or stroke-related visual impairments, diabetes mellitus, and any contraindications for TMS procedures. Eligible participants agreed to participate in the study by signing the informed consent form. A personal companion was present at the presentation of the research and the signing of the informed consent form.

4.4.3 Evaluations

Patients were evaluated with the Fugl-Meyer Assessment (FMA) before the treatment (A1). An occupational therapist evaluated the upper limb, and a physical therapist evaluated the lower limb. These assessments were repeated at the end of the treatment (A2) and two months after A2 (A3). Evaluations were administered in the morning, in the same room, by the same professionals.

4.4.4 rTMS

To determine each participant's resting motor threshold (RMT), the coil was positioned tangentially on the scalp with the handle directed upward and posteriorly at 45° to the frontal plane, nearly parallel to the central sulcus. Single TMS pulses were applied to the participant's left M1 on the C3 point of the international 10–20 system. RMT was defined as the lowest level of machine output that elicited three twitches in the first dorsal interosseous of six consecutive TMS pulses (Rossini *et al.*, 1994). Repetitive TMS was performed with a Neurosoft stimulator with a 76 mm figure-of-eight coil on the P3 point of international 10–20 system, which predominantly refers to the intraparietal sulcus in the left hemisphere (Herwig *et al.*, 2003) where the anterior intraparietal area is located. Figure 4.1 shows the P3 positioning and the stimulated areas according to Herwig *et al.* (2013), illustrating the proportionality for each one. We delivered 40 trains of 50 pulses each at 10 Hz and 90% RMT of each individual patient at 25 s intervals, totaling 2000 pulses in a 20 min session for two weeks (five days/week). The 10 Hz frequency was chosen according to international TMS guidelines, which advise that the 10 Hz frequency must be preferably chosen relative

to 20 Hz, 15 Hz, and 5 Hz; the other parameters were in accordance with the safety ranges for high-frequency rTMS (Lefaucheur *et al.*, 2011). Blood pressure was evaluated prior to, immediately after, and five minutes after each rTMS session. The coil was positioned tangentially on the scalp with the handle pointing posteriorly to the base of the neck at 30° relative to the transverse plane. This position follows the positioning described by Koch *et al.* (2010) to better achieve the anterior intraparietal area. Participants lay down their side on a stretcher during stimulation with their head supported for comfort and better positioning of the coil. The sham patient was equally positioned, but the sham coil was unattached to the stimulator, while the active coil was kept near the sham coil to provide the sham auditory stimulation.

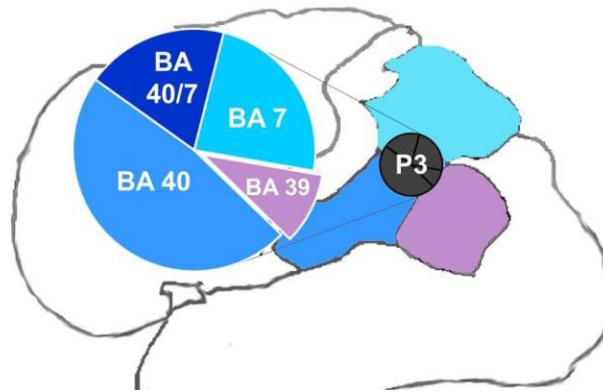


Figure 4.1. Possible stimulated areas by the international 10–20 system P3 point. The main figure illustrates the P3 positioning in the brain. The highlighted graphic illustrates the probability associated with each Brodmann area according to Herwig *et al.* (2003). BA 40 = Brodmann area 40 close to the intraparietal sulcus; BA 7 = Brodmann area 7 close to the intraparietal sulcus; BA 40/7 = intraparietal sulcus; BA 39 = Brodmann area 39 close to Brodmann area 40.

4.5 Results

Medical records of patients resulted in the pre-selection of seven patients, four of whom agreed to participate. One patient was randomly chosen to receive sham treatment. Patient 1 (C1—woman) was 49 years old and 2.75 years post-stroke. Patients 2 and 3 (C2 and C3—men) were 53 and 63 years old, with 3.83 and 3.08 years post-stroke, respectively. The patient who received the sham treatment (S1—man) was 56 years old and 4.33 years post-stroke. Figure 4.2 shows the spared intraparietal sulcus and the lesioned M1 of each participant. The images were performed as part of the medical monitoring of each patient and outside the institution where this study took place, therefore, without the purpose of serving as the basis for scientific research. The Fugl-Meyer Assessment (FMA) scores are found in Table 1.

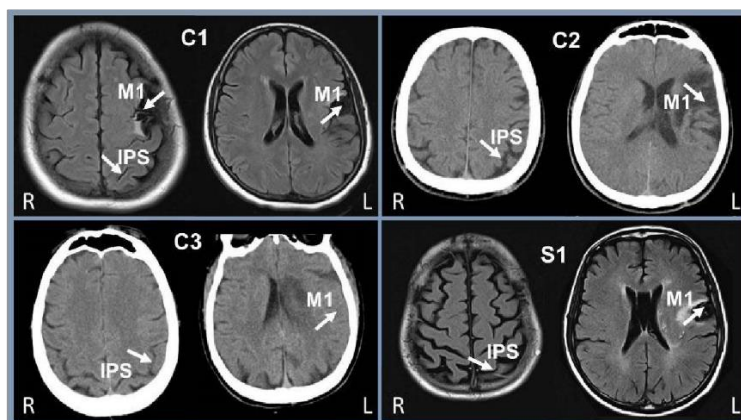


Figure 4.2. Computed tomography (patients C2 and C3) and magnetic resonance image (patients C1 and S1) showing the spared intraparietal sulcus and the affected primary motor cortex. IPS = intraparietal sulcus; M1 = primary motor cortex; C1-3 = treated patients; S1 = sham patient. L = left side of the brain; R—right side of the brain.

Table 4.1. Fugl-Meyer Assessment subsections scores.

		<i>max</i>	C1			C2			C3			S1	
			<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>	<i>A1</i>	<i>A2</i>
LL-FMA	motor function	34	27	33	34	29	28	30	17	21	21	18	18
	sensory function	12	10	10	12	6	12	12	9	10	10	10	11
	ROM	20	20	20	20	20	20	18	18	18	18	16	16
	joint pain	20	10	12	14	20	20	20	20	20	20	19	20
UL-FMA	motor function	66	66	66	66	13	18	16	4	8	8	2	2
	sensory function	12	12	12	12	12	12	12	6	6	6	6	6
	ROM	24	24	24	24	24	24	24	18	18	24	13	13
	joint pain	24	23	23	22	20	20	20	18	18	20	20	20

C1, C2, C3: treated patients; S1: sham treated patient; max: subsection maximum score; A1: pre-treatment evaluation; A2: post-treatment evaluation; A3: two-month follow-up evaluation; LL-FMA: lower limb Fugl-Meyer Assessment; UL: upper limb Fugl-Meyer Assessment; ROM: range of motion.

Patient C1 increased six points on the FMA lower limb motor function subsection after rTMS treatment, and this increase was still present two months after the end of the treatment when the score reached the maximum value. She gained two points on the pain subsection by A2 and reached the maximum value by A3; she also gained two points on the sensory function subsection by A3. She was the only patient to present some idiopathic chronic pain after stroke. Although the patient reported some difficulty in performing activities of daily living (ADLs) with the right hand, FMA was unable to find any impairment in motor function subsection, since she reached the highest score at baseline. Patient minimally decreased the upper limb pain score by A3, indicating an increase in hand pain level.

Patient C2 increased his score on the FMA lower limb sensory function subsection by six points, reaching the maximum score for this subsection, and this increase remained

by A3. Motor function and range of motion subsections minimally fluctuated by A2 and A3. He gained five points by A2 on the upper limb motor function subsection, but this gain was lost by A3. No changes were observed in the other subsections.

Patient C3 presented the lowest scores for lower limb motor function subsection at baseline, and he increased its score by four points by A2. This gain remained by A3. He also gained a single point for the sensory function by A2 that remained by A3. His score on the upper limb motor subsection was also the lowest in the group, indicating severe hemiparesis. By the end of the treatment, he regained the ability to hold an object with the hand and release it when solicited, granting an additional four points by A2. This ability was still present by A3. The range of motion subsection presented a discrete increase by A2 that reached six points compared to A1 by A3 and an increase of two points on the pain subsection by A3. These gains corresponded to the hand and wrist.

Patient S1 only presented a single point fluctuation in lower limb sensory function and pain subsections and no changes in upper limb subsections by A2; therefore, he did not participate in A3.

Score variations by subsection for lower limb and upper limb can be found in Figures 4.3 and 4.4, respectively.

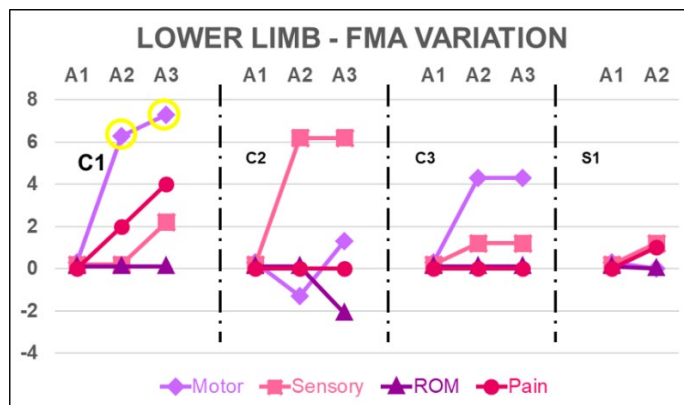


Figure 4.3. Score variation for lower limb Fugl-Meyer Assessment subsections. Yellow circles indicate minimal clinically important difference for FMA motor subsection according to Pandian *et al.* (2016).

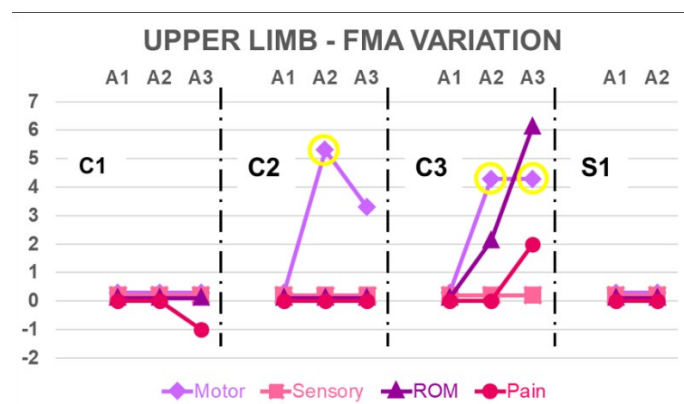


Figure 4.4. Score variation for upper limb Fugl-Meyer Assessment subsections. Yellow circles indicate clinically important difference for grasping in FMA motor subsection according to Page & Fulk (2012).

4.6 Discussion

This study aimed to investigate the effects of the excitatory magnetic stimulation of the P3 point on the all FMA subsections scores of the impaired lower limb and upper limb in three chronic stroke patients whose intraparietal sulcus region was spared by the middle cerebral artery stroke. We found an increase in motor function, sensory function, and pain level scores (which indicates a reduction in pain level according to FMA) for the affected lower and upper extremities, suggesting that the rTMS of this spared region could yield wide-ranging benefits.

4.6.1 Lower Limb

Both patients C1 and C3 had an improvement of their lower limb motor function score as assessed by the FMA. Patient C1 increased her score six points by A2 and gained one more point by A3, reaching the maximal score on this FMA subsection. Pandian *et al.* (2016) found that a six-point change in the motor function subsection in chronic stroke patients is clinically important; therefore, from a clinical perspective, her score was significantly changed from baseline to post-treatment evaluations. She also presented a progressive increase on the sensory subsection and a reduction of pain. For patient C3, the improvement of his motor function score did not reach the minimal clinically important difference indicated by Pandian *et al.* (2016); this improvement was accompanied by a slight increase in sensory function. Although these variation values were low, they mirrored the motor and sensory gains observed in patient C1.

Patient C2 also showed important gains in the sensory function of the lower limb, but there are no studies indicating a clinically important minimal difference for sensory

function. Although he showed the greatest gains in sensory function among the three treated patients, motor function variation did not mimic these gains. This may be a result of the variability of effects of the stimulation or, more likely, the patient's specific central compromises. Because the patient started the study with 29 points out of a maximum of 34 points, a gain of five points would raise him to the normal range, without allowing him to reach the six points necessary for clinical significance. Accordingly, the best condition of his right lower limb might explain the difference between him and the other patients.

Several studies have elucidated the relevance of sensory function to motor performance after a stroke (Oliveira *et al.*, 2011; Walker *et al.*, 2014; Bolognini *et al.*, 2016; Borich *et al.*, 2016). A rehabilitation that aims to improve sensory functions tends to produce better results (Walker *et al.*, 2014; Bolognini *et al.*, 2016) because sensory integration is the base of the elaboration and structure of movement (Borich *et al.*, 2016). In this study, the excitatory stimulation of the P3 point increased the sensory function score of the three tread participants, reaching the subsection maximum score for patients C1 and C2. The combined gains in sensory and motor functions made a stimulation model even more beneficial to the patient because these functions are interrelated; an improvement in one area may directly impact the other. Sensory and motor rehabilitation therapies could benefit from these gains obtained from stimulation in chronic stroke patient care. Our findings in these cases suggest that the excitatory rTMS of the P3 point may be beneficial to the lower limbs both for motor function and for sensory function in this stroke population.

4.6.2 Upper Limb

Patient C3 presented the important gain of an active palmar grasp, which he was unable to perform by A1. Hand and wrist gains accounted for the increase in motor function and range of motion subsections of the FMA. These gains were found at the end of the treatment and reached even greater values by the two-month evaluation (A3), when a slight increase in pain reduction was also found. Together, these changes reflected both a reduction in muscle tonus and a better voluntary motor control.

Patient C2 had an important gain in motor function subsection at the post-treatment evaluation, but this score reduced by the two-month evaluation.

According to Page and Hulk (2012), the clinically important difference for grasping ability is 4.25 points; however, for the general function of the upper limb, it is 5.25. Thus, the values achieved both by patient C2 in A2 and patient C3 in A2 and A3 are clinically important.

4.6.3 Sensory Function

Both the inferior parietal lobe and intraparietal sulcus are strongly connected to the frontal cortex (Hattori *et al.*, 2009). In particular, the anterior intraparietal area, which corresponds to the anterior portion of the intraparietal sulcus, is described as an important node for grasping processing (Binkofski *et al.*, 1998; Davare *et al.*, 2011) due to its connections with parietal and frontal areas; however, to our knowledge, no study has linked the intraparietal sulcus and surrounding regions to the lower limb motor function. Connections between the parietal cortex and the frontal cortex in a

parietal-premotor network are key for sensory-motor control (Murata *et al.*, 2016). This network is compounded by several pathways related to reaching, grasping, body imaging, spatial processing, and diverse modalities of sensory input which are linked to different portions of the intraparietal sulcus (Kim *et al.*, 2006; Murata *et al.*, 2016). Therefore, the region stimulated in our study may be related to self-image construction by means of sensorimotor input (Jeannerod, 2003; Verhagen *et al.*, 2008). The activation of the parietal cortex was correlated with a better sensory discrimination in chronic stroke patients (Borstad *et al.*, 2012). Here, we found that the excitatory stimulation of the P3 point area improved the lower limb FMA sensory function score for the treated patients in different values, suggesting that the excitatory stimulation of P3 could improve the sensory processing of the lower limb. However, an analysis of these results needs to consider the intrinsic limitations of case reports, such as the influence of natural variation among subjects as well as the influence of other limitations described below. Two patients obtained the maximum score prior to the treatment and the third patient did not change his score after the treatment. Therefore, we cannot evaluate to what extent excitatory stimulation of P3 improves the sensory function.

4.6.4 Limitations

The major limitation of our study was the small number of patients. We evaluated 540 medical records in this study, which set this condition prevalence at slightly over one percent. Although this index may vary in different centers or countries according to the promptness of stroke care assistance, it should still be small. Although it is a relatively rare condition, it highlights the possibility of studying the influence of ipsilaterally

applied transcranial magnetic stimulation on a spared area which is closely related to regions affected by stroke.

Although patient C1 had reported difficulties in performing ADLs with the affected upper limb, she obtained the highest score for the motor function in the pre-evaluation. In this case, FMA was not sensitive enough for this patient. To our knowledge, no studies have provided a minimal clinically important score for the FMA sensory function and pain absence subsections. Therefore, it still lacking a parameter to proceed with an integrated analysis of the different subsections of FMA (Pandian et Arya, 2014). Although FMA is recommended as a validated tool for primary outcomes in intervention trials (Gladstone *et al.*, 2002; Bushnell *et al.*, 2015), the lack of methods for individualized and integrated analysis of its subsections reduces its effectiveness.

Our study used the international 10–20 system to determine the stimulation site. The use of a neuronavigation system and individual structural magnetic resonance imaging could lend greater uniformity to the results, and the replication of the study with this apparatus might confer greater confidence regarding the effects of the P3 excitatory stimulation. Although the P3 stimulation aims to activate the intraparietal sulcus, three different Brodmann areas could be activated according to Herwig *et al.* (2003). These areas have distinct connections and are engaged in different circuitries, which reduces the possibility of knowing precisely which brain regions are activated by P3 stimulation and, accordingly, which brain regions may have caused the observed clinical changes. The delimitation of the stimulation area could provide a more consistent basis for understanding and developing new projects. However, the international 10–20 system's ease of application, quality, and low cost make this method a suitable tool for replication (Herwig *et al.*, 2003). The increased possibility of variation of the stimulation site associated with the international 10–20 system makes this technique more suitable for large samples. The likely variation of the stimulation site limited our conclusions and the possibility of further generalizations. Our results were not uniform, as expected in such a reduced sample size, and the use of the international 10–20 system

may have corroborated with this variety. Among the 24 measures evaluated (eight subsections for each treated patient), seven presented an increase from A2 to A3. These measures indicate that the effects of rTMS may have been partially progressive during this follow-up period. Again, caution is needed when considering case reports studies. Data from the two-month follow-up evaluation with the sham patient could serve as a point of comparison for these findings; however, unfortunately, this evaluation was not performed. Nevertheless, hypotheses that might be drawn from our observations with these three treated chronic stroke patients could positively contribute to overall rehabilitation research with stroke patients.

4.7 Conclusions

In these case reports, our findings suggest that the excitatory stimulation of the P3 might increase lower and upper limb Fugl-Meyer Assessment scores in motor and sensory functions, as well as in pain reduction in chronic stroke patients whose intraparietal sulcus and surround regions were spared in a middle cerebral artery stroke. However, as this is a case series of only three patients and one sham, we caution readers when interpreting these findings. These encouraging findings need to be verified in a future study utilizing an appropriate clinical trial design.

4.8 Acknowledgments

This research was supported by CRER-UQAM funds. R.L.d.S. was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), by means of the Brazilian government's Science without Borders Program (<http://www.cienciasemfronteiras.gov.br/web/csf-eng/> Grant number: 202464/2014-8). We would like to thank Fernando Passos Cupertino de Barros and H lio Fernandes da Silva Filho for the unrestricted support in all stages of this study.

CHAPITRE V

CONTRIBUTIONS OF THE LEFT- AND THE RIGHT-HEMISPHERES ON THE LANGUAGE-INDUCED GRIP FORCE MODULATION OF THE LEFT HAND IN UNIMANUAL TASKS

5.1 Présentation

Les participants de la troisième étape ont été sélectionnés en utilisant des critères très spécifiques, ce qui a réduit la taille de l'échantillon. Les participants devaient avoir une aphasie non fluente causée par un premier AVC dans l'hémisphère gauche, et cet AVC ne devait pas avoir atteint le lobe pariétal, surtout l'IPS. Les participants devaient être admissibles à l'administration de la SMT répétitive (SMTr) et être en mesure de participer aux évaluations initiales au CRER, aux dix jours consécutifs d'intervention et aux évaluations post-intervention. À ce jour, quatre participants ont rempli tous les critères d'inclusion de l'étude.

L'objectif principal de la troisième étape était de déterminer l'effet d'un protocole de dix jours consécutifs de SMTr appliqué au IPS gauche sur l'aphasie non fluente. Trois mesures de résultats ont été sélectionnées : le test de dénomination de Boston, l'évaluation de la fluidité verbale sémantique (FVS) et l'évaluation de la fluidité verbale phonologique (FVP). De plus, les fonctions motrices et sensorielles ont été évaluées par l'évaluation de Fugl-Meyer.

Les tests d'évaluation phonologiques sont largement utilisés dans les études évaluant l'effet de la SMTr chez les patients atteints d'aphasie. Ils sont faciles à appliquer et validés entre autres en anglais, en français et en portugais. Ces tests fournissent un aperçu des capacités et des limites linguistiques de la personne et peuvent être utilisés pour évaluer sa progression au fil du temps. Contrairement à l'échelle de Fugl-Meyer, dont les sections peuvent être évaluées séparément, les tests phonologiques doivent être évalués ensemble afin de fournir une image plus complète et fiable des caractéristiques du patient évalué. Ainsi, la spécificité des résultats fournis par ces tests nécessite de prendre en compte un plus grand nombre d'évaluations pour obtenir un résultat significatif. Ainsi, la troisième étape est en cours au CRER, car il faut avoir plus de participants pour obtenir un résultat cohérent et fiable des effets de l'excitation de l'IPS sur le langage.

La fonctionnalité de la main non dominante diffère considérablement entre les droitiers les gauchers, car plusieurs fonctions de la vie quotidienne demandent aux gauchers de s'adapter et de les exécuter en utilisant la main droite. Le concept de *verbe d'action manuelle* fait généralement référence à un verbe qui décrit *une action effectuée en utilisant la main*. Ce concept peut toutefois être élargi pour prendre en compte la manualité en question, qu'elle soit droite ou gauche. Ainsi, un verbe d'action manuelle est un verbe qui décrit *une action effectuée exclusivement ou principalement en utilisant une main particulière*. Selon ce concept, un verbe d'action manuelle pour la main droite ne pourrait pas être un verbe d'action pour la main gauche. Oldfield (1971) décrit qu'écrire et dessiner sont des tâches réservées à la main dominante chez les personnes ayant une manualité cohérente. Ainsi, dans une population droitière cohérente, *dessiner* et *écrire* ne décrivent pas une action manuelle effectuée par la main gauche. Ces verbes pourraient-ils produire la modulation de la force de préhension induite par le langage (MFP-IL) pour la main gauche ? Si l'on considère que ceux-ci concernent des verbes d'action manuelle, la réponse serait oui; en revanche, si l'on considère que ceux-ci sont des verbes qui décrivent des fonctions jamais effectuées par

la main gauche, la réponse serait non. Certaines études ont analysé le modèle d'activation cérébrale pour la réalisation mentale ou la simulation de ces deux tâches, ou en raison de l'écoute de ces deux verbes, et ils ont observé que l'activation pour le verbe *écrire* était latéralisée à gauche, tandis que *dessiner* produisait une activation spatialement plus large et également distribuée dans les deux hémisphères (Harrington *et al.*, 2007; Horovitz *et al.*, 2013; Yuan et Brown, 2015; Potgieser *et al.*, 2015). Si des verbes tels qu'*écrire* et *dessiner* ne modulaient pas la force de préhension de la main gauche, les résultats obtenus par le groupe évalué à la première étape (article 1) devraient être réévalués par rapport aux données de la main gauche à la tâche unimanuelle. De même, si la modulation de la force de préhension de la main gauche est liée au schéma particulier d'activation cérébrale de chaque verbe d'action, la modulation générée par le verbe *écrire* pourrait être plus petite que celle générée par le verbe *dessiner*.

En parallèle à la sélection des participants pour la troisième étape en cours, nous avons conduit une étude pilote. Pour cette étude, sept sujets sains et six patients atteints d'aphasie due à l'AVC ont été sélectionnés. Toutes les patientes et tous les patients avaient subi un AVC fronto-temporo-pariétale de l'hémisphère gauche, la lésion la plus fréquente chez les patients du CRER ayant subi un AVC. On a évalué la modulation de la force de préhension induite par les verbes *écrire* et *dessiner*. L'analyse des données chez les sujets normaux a révélé que les deux verbes produisaient la modulation de la force de préhension manuelle, bien que la modulation déclenchée par le verbe *dessiner* diffère de celle déclenchée par le verbe *écrire* à partir de 500 ms.

Cette étude a généré une affiche scientifique qui a été présentée à la XV Conférence scientifique du CRER et qui a reçu le prix de la meilleure affiche de la conférence. Les affiches présentées dans sa version originale en portugais brésilien se trouvent à l'Annexe C, et le prix reçu se trouve à l'Appendice G. L'analyse du groupe de patients n'a pas trouvé de modulation pour ces verbes. La combinaison de ces résultats a donné lieu à un travail comparatif présenté oralement à la Harvard Medical School à Boston,

Massachusetts, en juillet 2018 (da Silva *et al.*, 2019a). L'annexe D présente le résumé de la présentation désigné comme un chapitre du recueil d'abrégés, en anglais.

Cette étude pilote a servi de base à l'étape quatre. À cette étape, nous avons évalué un groupe de sujets sains droitiers cohérents. Six verbes d'action ont été utilisés comme stimulus linguistique pour évaluer la force de la préhension de la main gauche à la tâche unimanuelle. Les résultats sont décrits ci-dessous. Encore une fois, je voudrais exprimer ma gratitude pour l'accord CRER-CML, sans lequel cette recherche n'aurait pas été possible.

5.1.1 Fiche d'information de l'article

Authors and affiliations:

Ronaldo Luis da Silva

Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal – 141 Avenue du Président Kennedy, Montréal, QC H2X 1Y4, Canada

Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal (IURDPM) – 6300 Avenue de Darlington, Montréal, QC H3S 2J4, Canada

Francielly Ferreira Santos

Centro Estadual de Reabilitação e de Readaptação Dr Henrique Santillo—CRER – Av. Ver José Monteiro, 1655 - Setor Negrão de Lima, Goiânia, GO 74653-230, Brazil

Isabella Maria Gonçalves Mendes

Centro Estadual de Reabilitação e de Readaptação Dr Henrique Santillo—CRER – Av. Ver José Monteiro, 1655 - Setor Negrão de Lima, Goiânia, GO 74653-230, Brazil

Fátima Aparecida Caromano

Laboratory of Physical Therapy and Behaviour, Department of Physical Therapy, Speech and Occupational Therapy, University of São Paulo Medical School – Rua Cipotânea, 51 – Cidade Universitária, São Paulo, SP 05360-000, Brazil

Johanne Higgins

Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal (IURDPM) – 6300 Avenue de Darlington, Montréal, QC H3S 2J4, Canada

École de Réadaptation, Faculté de Médecine, Université de Montréal – 7077 Avenue du Parc, Montréal, QC H3N 1X7, Canada

Victor Frak

Faculté des Sciences, Université du Québec à Montréal – 141 Avenue du Président Kennedy, Montréal, QC H2X 1Y4, Canada

Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation (CRIR), Institut universitaire sur la réadaptation en déficience physique de Montréal (IURDPM) – 6300 Avenue de Darlington, Montréal, QC H3S 2J4, Canada

Citation:

da Silva, R. L., Santos, F. F., Mendes, I. M. G., Caromano, F. A., Higgins, J. et Frak, V. (2019b). Contributions of the Left- and the Right-Hemispheres on the Language-Induced Grip Force Modulation of the Left Hand in Unimanual Tasks. *Medicina*, 55, 674. doi : 10.3390/medicina55100674

Received: Received: 19 June 2019 / Approved: 3 October 2019 / Published: 6 October 2019

Previously published on *Preprints*, doi : 10.20944/preprints201907.0139.v1 on 10 July 2019

5.2 Abstract

Background and Objectives: Language-induced grip force modulation (LGFM) can be used to better understand the link between language and motor functions as an expression of embodied language. However, the contribution of each brain hemisphere to LGFM is still unclear. Using six different action verbs as stimuli, this study evaluated the grip force modulation of the left hand in a unimanual task to characterize the left and right hemispheres' contributions. **Materials and Methods:** Left-hand LGFM of 20 healthy and consistently right-handed subjects was evaluated using the verbs “to write”, “to hold”, “to pull” (left-lateralized central processing actions), “to draw”, “to tie”, and “to drive” (bihemispheric central processing actions) as linguistic stimuli. The time between the word onset and the first interval of statistical significance regarding the baseline (here as reaction time, RT) was also measured. **Results:** The six verbs produced LGFM. The modulation intensity was similar for the six verbs, but the RT was variable. The verbs “to draw”, “to tie”, and “to drive”, whose central processing of the described action is bihemispheric, showed a longer RT compared to the other verbs. **Conclusions:** The possibility of a given manual action being performed by the left hand in consistent right-handers does not interfere with the occurrence of LGFM when the descriptor verb of this action is used as a linguistic stimulus, even if the possibility is remote. Therefore, LGFM seems to mainly rely on the left hemisphere, while a greater activation of the right hemisphere in action processing appears to slow the increase in LGFM intensity.

Keywords: grip force modulation; embodied language; left hand; right hemisphere; left hemisphere; unimanual task

5.3 Introduction

In the early 1860s, Paul Broca's studies highlighted the role of the left inferior frontal gyrus and deemed it the "seat of language" (Broca, 1863), laying a foundation that numerous studies have built upon, emphasizing the left hemisphere's dominance in linguistic processing (Friederici *et al.*, 2003; Riès *et al.*, 2016). In addition to this, dominance of the left hemisphere in motor control has also been extensively studied and documented (Wheaton *et al.*, 2009; Rammaya *et al.*, 2010; Eichert *et al.*, 2019). This dual dominance role played by the left hemisphere supports the theory of motor cognition, for which language comprehension and movement production share processing centers and are highly coupled (Fischer et Zwaan, 2008). Furthermore, centers such as Broca's area, the premotor cortex, and the inferior parietal cortex have been related to both linguistic processing and movement control (Peschke *et al.*, 2012; Yang et Shu, 2012).

The assessment of right-hand grip force modulation induced by linguistic stimuli designates a technique which evaluates involuntary grip force modulation due to hearing of manual action verbs. These verbs may be conjugated in sentences or isolated in word lists. Therefore, we have come to understand that the assessment of right-hand language-induced grip force modulation (LGFM) is an excellent tool for the study of motor cognition (Frak *et al.*, 2010; Aravena *et al.*, 2012; Aravena *et al.*, 2014).

However, da Silva *et al.* (2018a) found that left-hand grip force in a unimanual task is likewise modulated by hearing manual action verbs. For these authors, the lower intensity and longer time needed to establish the significance of left-hand LGFM compared to right-hand LGFM seemed to indicate that both hemispheres of the brain contribute to this finding. Assessment of left-hand LGFM is particularly interesting in cases where left hemisphere injury has led to an inability to assess righthand LGFM.

Manual action verbs usually describe actions unevenly performed by each hand. Oldfield (1971) noted “writing” and “drawing” as activities exclusively performed by the right hand of those consistently right-handed. In these cases, verbs such as “to write” and “to draw” do not express an action performed by the left hand. The cortical activation when writing is left-lateralized and this lateralization is more evident in the frontal cortex (Taguchi, 2010; Yuan et Brown, 2015). Cortical activation is more symmetrical when drawing (Taguchi, 2010), with a more intense activation of right hemisphere regions related to language when compared to writing (Yuan et Brown, 2015). Some verbs express actions carried out with either hand, such as “hold” and “pull,” whose central processing is also left-lateralized (Weisberg *et al.*, 2007; Sburlea et Müller-Putz, 2018), while other verbs describe coordinated asymmetric bimanual activities such as “tie” and “drive”, whose central processing is roughly symmetrical (Spiers et Maguire, 2007; Szameitat *et al.*, 2012; Choi *et al.*, 2017). Consequently, although all these manual action verbs describe activities performed by right-handers’ right hand, the possibility that they describe an activity performed by the left hand is variable. However, no study has thus far evaluated the effect of these verbs on LGFM of the left-hand.

The LGFM evaluation of these verbs might therefore contribute to elucidating the role of each brain hemisphere in LGFM, as well as in the linguistic processing. The objective of this study was to characterize the contributions of the left and right hemispheres on LGFM by means of six verbs describing actions of variable application to the left hand in a unimanual task.

5.4 Materials and Methods

5.4.1 Ethics statement

The project was approved by the Université du Québec à Montréal, Canada. Ethical approval was obtained from the University Center of Brasília - UNICEUB Research Ethics Committee (CEP-UNICEUB), Brasília, Brazil—Report no. 2.044.460/17 on 3 April 2017.

5.4.2 Subjects

Twenty healthy subjects participated in the experiment. Subjects were consistent right-handers according to the Edinburgh Handedness Inventory ($\text{EHI} > 80$) (Oldfield, 1971), with no deficits in cognitive or motor skills, nor neurological or musculoskeletal disorders. They should have at least five years of schooling and be able to read and write. In addition, they should know how to drive a vehicle with a manual gearbox. This last criterion was chosen with regard to the verb “to drive”, which was chosen as a verb describing an asymmetric bimanual function. Informed consent for participation in the experiment was obtained from all participants

5.4.3 Grip force assessment

Participants remained comfortably seated and kept the left forearm supported on a table from the elbow to the distal end of the fifth metacarpal, in a neutral position. Using a three-digital pinch, they were told to hold the grip force sensor and keep it beyond the edge of the table, without support. They were asked to stay as relaxed and as still as possible. A laptop screen was used to show them the variation of the force exerted on the sensor and they were trained to exert a force between 1.5 N and 2.0 N to prevent slippage of the grip force sensor. Participants were asked to maintain a constant level of grip force during the experiment, with no visual feedback of the generated force, since they kept their eyes closed. This protocol has been previously analyzed and described by Nazir et al. (2017).

Experimentation was composed of six tests. In each test, the participant listened to a playlist through headphones, lasting about two minutes and divided into two blocks. Each block contained 35 nouns unrelated to a manual action, such as “plane” and “frog”, and a variable number of repetitions of one of the six given action verbs: “to write”, “to draw”, “to hold”, “to pull”, “to tie”, and “to drive” in Brazilian Portuguese. There were a total of 18 repetitions of the action verb by the playlists. These repetitions were interspersed in the word sequence to prevent a sequential presentation or an identifiable distribution scheme. The interval between two consecutive words was 1000 ms. The six playlists can be found at the Supplementary Material Table S1: Playlists. The list of words and their equivalents in English is provided in the Supplementary Material Table S2: Word list. The action verb was presented to the participant as a “keyword”, without drawing attention to its grammatical class. Before the test, the participant was instructed to mentally count the number of keyword repetitions, in order to keep their attention on the current language stimulation. By finishing the first block of listening, they opened their eyes, put the grip force sensor on the table and

reported the number of repetitions. The procedure was repeated for the second block following a one-minute rest. They had two minutes of rest by the end of the test, and a new test was performed with a second keyword. The experiment's sequence of keywords was randomly defined. The study dataset can be found in the Supplementary Material Spreadsheet S1: Dataset.

The force sensor was connected to an amplifier (Honeywell DV10L) that was connected to an acquisition card (Measurement Computing USB-1608GX). The compression force was recorded in mN/ms with 1 kHz data transmission for a laptop. Dasylab 11.0 software was used to filter the data at 15Hz, by means of a fourth-order Butterworth zero-phase low-pass 50 Hz band-drop filter to display the force variation. The laptop also sent the playlists to the acquisition card, which were then delivered to the participants by the headphones.

5.4.4 Data analysis

The data were segmented from 200 ms before the keyword onset till 1000 ms following its beginning. The 200 ms average signal before the start of the action verb (baseline) was used to normalize the data for that verb, and this procedure was repeated for each occurrence. If the signal variation between 200 ms before and 800 ms following the word onset was greater than or equal to 200 mN, the data for that occurrence were rejected. In the same way, the data of an occurrence were rejected if there was a force increasing at a rate greater than 100 mN within 100 ms (Nazir *et al.*, 2017). If more than 30% of the repetitions of a verb were rejected, data from that participant were rejected. Since the comparison between non-action nouns and action verbs is currently well documented (Frak *et al.*, 2010; Aravena *et al.*, 2012; Aravena *et al.*, 2014), only the action verbs were analyzed in this study.

The baseline was compared to the three phases of the linguistic processing defined by Friederici (2002) by means of a one-factor repeated measures ANOVA to evaluate the occurrence of language induced GFM for each verb. According to Friederici, the analysis of the syntactic structure characterizes Phase 1 (100–300 ms). Phase 2 (300–500 ms) presents a broader analysis that includes lexical-semantic and morphosyntactic processes, and during Phase 3 (500–800 ms) the information generated in the previous phases is reanalyzed and integrated. The occurrence of LGFM was defined as a significant increase in grip force between the baseline and one or more of these phases (da Silva *et al.*, 2018a). A one-factor repeated measure ANOVA was used to evaluate the occurrence of LGFM using the mean LGFM value of each participant. Tukey's post hoc test (DSH) was used to identify the phase in which the grip force became significantly different from the baseline. Data from this phase was reordered in 50 ms time intervals and a new one-factor repeated measure ANOVA was performed to identify the first significant time interval. Data of the selected time interval and its predecessor were reorganized in 10 ms micro-intervals and a new one-factor repeated measure ANOVA was performed to identify the first significant micro-interval. The time between the word onset and the first micro-interval significantly different from baseline was called the reaction time (RT). The RT was identified for each of the six verbs.

Secondly, the action verbs were paired according to their possibility of functional application on the left hand. The verbs “to write” and “to draw” formed the pair of non-applicable action verbs, “to hold” and “to pull” made up the pair of optional action verbs, and “to tie” and “to drive” the pair of shared action verbs. To compare the three action verb pairs, three two-factor ANOVA with repeated measures were conducted, one for each linguistic processing phase.

Lastly, the action verbs “to write”, “to hold”, and “to pull” were compared as a group to the verbs “to draw”, to tie”, and “to drive” as a second group. The first group was composed of verbs expressing actions whose central processing is left-lateralized

(LHCP), while the central processing in the second group involves a significant participation of the right hemisphere (RHCP). These groups were also compared by means two-factor ANOVA with repeated measures, phase by phase. A Spearman correlation test was used to evaluate the correlation between sex, age, years of schooling, manuality score, and LGFM for each of the six verbs. In this case, the median values of the time intervals for each subject were used to make the comparisons. Spearman's correlation test was chosen based on sample size and non-normal distribution of data, when it was indicated by the Shapiro-Wilk test.

5.5 Results

5.5.1 Subjects

Twenty healthy subjects aged 20 to 55 years (7 women, 31.1 ± 8.8 years old and 13 men, 31.1 ± 9.7 years old) participated in this study, but two data subjects were excluded from the analysis for having lost five of the six verbs. They had between 5 and 18 years of schooling (women from 8 to 18 years, mean 12.3 ± 3.7 years, men aged 5 to 15 years, mean 11.7 ± 2.7 years) and scored 80 to 100 according to the Edinburgh Handedness Inventory (EHI) as consistent right-handers (women 85 to 100, mean 88.5 ± 7.2 , men 80 to 100, mean 94.3 ± 5.3).

5.5.2 Language-induced grip force modulation occurrence

The six verbs produced LGFM. RTs were found in Phase 1 of linguistic processing for the verbs “to write” and “to pull” and in Phase 2 for the verbs “to hold”, “to draw”, “to drive”, and “to tie”. The verb “to write” presented the lowest RT (250–260 ms) and the verb “to tie” presented the highest (410–420 ms). Table 5.1 presents the findings related to LGFM occurrence, as well as the RT determination.

5.5.3 Comparisons by verb, verbal category, and hemispheric processing

According to a two-way ANOVA with repeated measures performed with the six action verbs, the LGFM was similar among all of them ($F(5,102) = 0.438$; $p = 0.8209$). Figure 5.1 presents the curves of each action verb along the linguistic processing phases. The analysis performed with the functional application groups did not find statistical differences between the three pairs of action verbs, as shown in the Figure 5.2.

Table 5.1. Statistical notation of the language-induced grip force modulation occurrence and reaction time determination by interval and micro-interval.

VERB		RESULT	NOTATION
Write	GFM	+	$F_{(1.77,30.089)} = 8.345, p = 0.002$
	interval (ms)	250-300	$q_{(289)} = 5.782, p = 0.007, d = 1.36$
	RT (ms)	250-260	$q_{(153)} = 5.194, p = 0.0119, d = 1.22$
Draw	GFM	+	$F_{(1.824,31.006)} = 9.101, p = 0.001$
	interval (ms)	350-400	$q_{(289)} = 5.954, p = 0.0044, d = 1.4$
	RT (ms)	350-360	$q_{(153)} = 4.991, p = 0.0191, d = 1.18$
Hold	GFM	+	$F_{(1.446,24.578)} = 6.464, p = 0.010$
	interval (ms)	300-350	$q_{(289)} = 5.413, p = 0.0181, d = 1.28$
	RT (ms)	330-340	$q_{(153)} = 4.668, p = 0.0385, d = 1.1$
Pull	GFM	+	$F_{(2.022,34.373)} = 15.619, p < 0.001$
	interval (ms)	250-300	$q_{(289)} = 6.164, p = 0.0024, d = 1.45$
	RT (ms)	270-280	$q_{(153)} = 4.978, p = 0.0196, d = 1.17$
Tie	GFM	+	$F_{(1.679,28.549)} = 9.222, p = 0.001$
	interval (ms)	400-450	$q_{(289)} = 5.283, p = 0.0249, d = 1.25$
	RT (ms)	410-420	$q_{(153)} = 4.883, p = 0.0243, d = 1.15$
Drive	GFM	+	$F_{(1.586,26.956)} = 11.155, p < 0.001$
	interval (ms)	350-400	$q_{(289)} = 6.586, p = 0.0007, d = 1.55$
	RT (ms)	350-360	$q_{(153)} = 5.415, p = 0.007, d = 1.28$

*GFM: grip force modulation; RT: reaction time; ms: milliseconds.

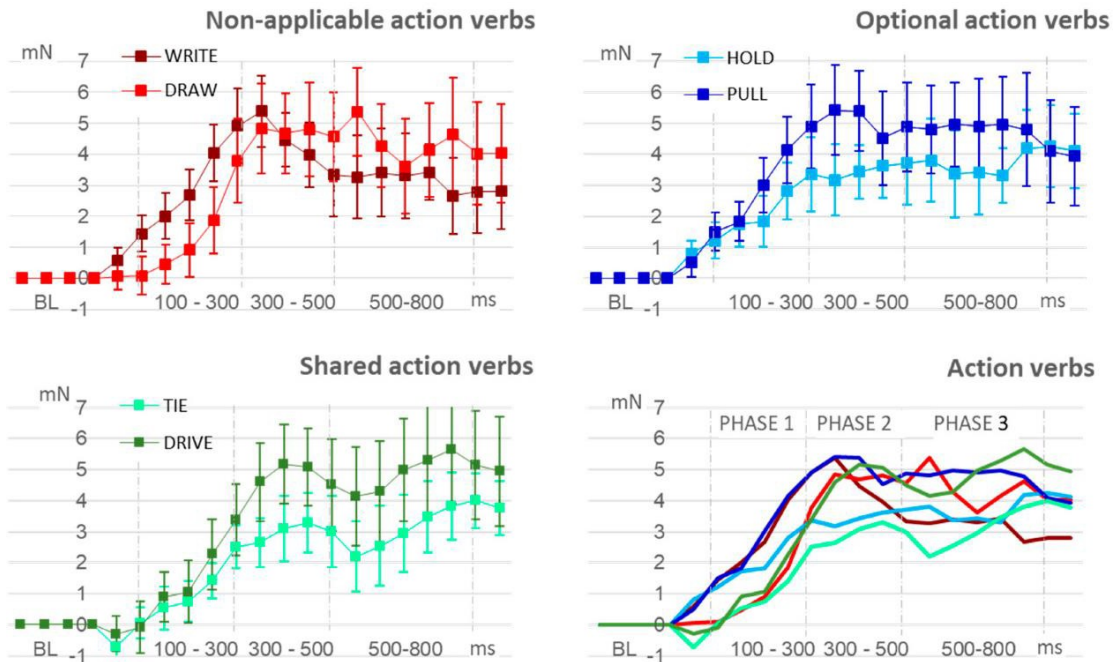


Figure 5.1. Language-induced grip force modulation by action verb. Language-induced grip force modulation by action verb group. Phases 1, 2, and 3 represents the linguistic processing phases described by Friederici (2002). mN: grip force modulation in millinewtons. ms: time-interval in milliseconds.

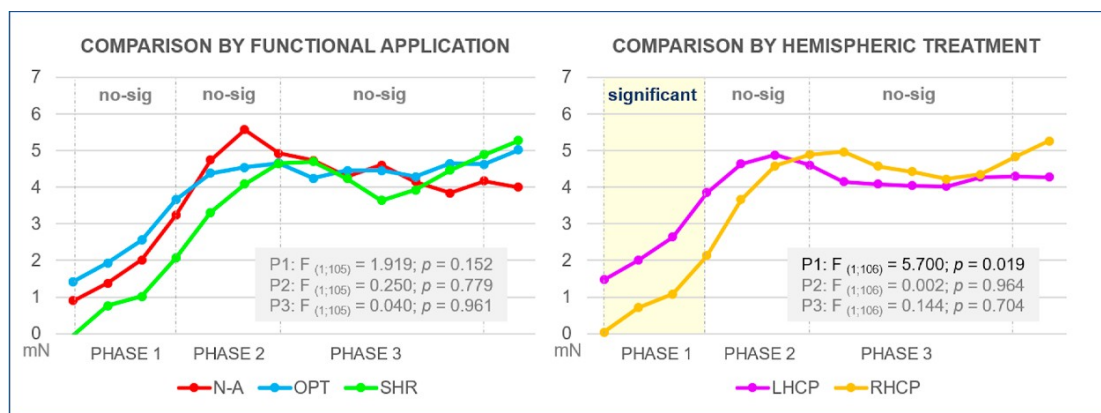


Figure 5.2. Comparison between pair of verbs and verb groups. Phases 1, 2, and 3 (P1, P2, and P3, respectively) represents the linguistic processing phases described by Friederici [23]. N-A: non-applicable action verbs. OPT: optional action verbs. SHR: shared action verbs. mN: grip force modulation in millinewtons. LHCP: action verbs with left-lateralized central processing. RHCP: action verbs whose central processing

comprises an important participation of the right hemisphere. No-sig: no statistically significant difference between LHCP and RHCP or among N-A, OPT, and SHR curves.

LGFM was significantly more intense ($F(1,106) = 5.700$; $p = 0.0187$) for LHCP than RHCP during Phase 1 of the linguistic processing. There was no statistical difference along the other phases (Phase 2: $F(1,106) = 0.002$; $p = 0.9641$); Phase 3: $F(1,106) = 0.144$; $p = 0.7049$) (Figure 5.2).

5.5.4 Correlation analysis

The correlation analysis between the LGFM and sex, age, and years of schooling did not find significant relationship ($p > 0.05$). The values of r and p for these correlations are presented in Table 5.2.

Table 5.2. Spearman's correlation, grip force modulation and sample characteristics.

	Write		Pull		Hold		Draw		Tie		Drive	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Sex	0.26	0.312	-0.47	0.115	-0.29	0.115	-0.29	0.115	0.16	0.762	-0.31	0.232
Age	-0.02	0.958	0.33	0.197	-0.04	0.598	-0.04	0.598	-0.17	0.810	0.41	0.233
Schooling	0.03	0.716	0.44	0.280	0.22	0.362	0.22	0.362	0.04	0.673	0.05	0.570
Consistence ¹	-0.19	0.443	0.40	0.169	0.12	0.492	0.12	0.492	-0.40	0.113	0.38	0.112

¹ Consistence refers to handedness consistence according to Oldfield (1971).

5.6 Discussion

In this study, six verbs were chosen as linguistic stimuli to evaluate the language-induced grip force modulation of the left hand in a unimanual task. These verbs were grouped into three categories related to the use of the left hand by consistent right-handers: non-applicable action verbs, optional action verbs, and shared action verbs.

The six action verbs were able to modulate grip strength. Thus, the fact that it was a non-applicable, optional, or shared action verb did not prevent any of the verbs from modulating the grip force. Additionally, there was no difference among the modulation curves, so that the nature of the action described by the verb did not influence the intensity of the modulation. The modulation of the grip force, therefore, seems to be independent of the possibility that the action is performed by the left hand, or that the left hand is performing either alone or is asymmetrically accompanied by the right hand.

The understanding of the action seems to be related to the motor centers' activation, irrespective of the immediate execution potential or the choice regarding the member that will act. Thus, language-induced grip force evaluation is an effective way to evaluate the connection between language processing and motor control, irrespective the hand chosen for evaluation.

Although manuality and language are lateralized in early childhood (Szaflarski *et al.*, 2006; Budisavljevic *et al.*, 2015; Schmitz *et al.*, 2017), the non-dominant hand is not detached from the connection between language and motor processing. Our finding therefore suggests that this connection should have early development and little influence from one's environment (Szaflarski *et al.*, 2006; Budisavljevic *et al.*, 2015).

The analysis of the reaction time of the six verbs, however, found differences between them. The verbs “to write” and “to pull” presented the lowest RT, being the only ones

to have their RT in the first phase of the linguistic processing. The shared action verbs “to tie” and “to draw” displayed the highest reaction times. As they describe a bimanual action, although asymmetric, it is expected that the right hemisphere is more activated for these verbs when compared to the right hemisphere activation for writing (Spiers et Maguire, 2007; Walsh *et al.*, 2008; Szameitat *et al.*, 2012; Nishiyori *et al.*, 2016). Furthermore, drawing showed the same RT as “to drive”, and the literature describes greater activation of the right hemisphere for carrying out this task. Thus, the RT analysis seems to indicate that the greater involvement of the right hemisphere in accomplishing the task described by these action verbs negatively contributes to growing modulation throughout the first phase of linguistic processing. However, the verb “to write”, whose activation is described as essentially left-lateralized (Potgieser *et al.*, 2015), exhibited the lowest reaction time. In our study, two verbs demonstrated lower RT than that observed for left hand unimanual condition by da Silva et al. (2018a), also, one verb had a similar RT and three others presented higher RTs. The six verbs’ average RT of 326.7 ms falls exactly in the range described in that article, that is 320–330 ms. The RT of the LGFM of the left hand in unimanual activity is therefore a direct function of the chosen action verb, according to the participation of the right hemisphere on its linguistic processing.

The optional action verbs showed modulation curves very similar to the curve of the verb “to write” throughout the first phase of linguistic processing (100–300 ms). In fact, the ANOVA performed with the verbs divided into two blocks, left-lateralized central processing action verbs versus non-lateralized central processing action verbs, detected a significant difference between them. This difference disappears in the second phase of language processing, when all verbs reach their RT. Although there is no study investigating the zones activated by “to hold” and “to pull”, these verbs are optional verbs, like “to grip” and “to grasp”, and these actions are described as components of gripping and grasping actions (Quallo *et al.*, 2012; Sburlea et Müller-Putz, 2018). Therefore, holding and pulling should rely on the gripping circuit, which

is widely described as left-lateralized (Ramayya *et al.*, 2010; Peschke *et al.*, 2012; Brandi *et al.*, 2014).

As the modulation intensity was not affected by the type of hemispheric treatment, our findings seem to indicate that the intensity of LGFM is mainly determined by the left hemisphere. The influence of the left hemisphere on the right hemisphere, necessary for the modulation to be expressed by the left hand, may be due to the action of the Broca's area on its counterpart in the right hemisphere (Bernal *et al.*, 2015), or the action of the Broca's area on the homolateral ventral premotor cortex (Hampson *et al.*, 2002; Lemaire *et al.*, 2013), which maintains a strong connection with its contralateral counterpart (Lemaire *et al.*, 2013). However, the effect of greater activation of the right hemisphere on the reaction time of bihemispherically processed verbs seems to indicate that the Broca's area influences the right hemisphere primarily by the ventral premotor cortex.

The participation of the Broca's area homolog in normal language processing is not yet clear (Schulte-Rüther *et al.*, 2007; Naeser *et al.*, 2012). Some studies have shown that activation of the Broca's area homolog may be related to syntactic reanalysis and sentence restructuring, rather than to normal syntactic linguistic treatment (Meltzer *et al.*, 2010; Matchin *et al.*, 2016; Mack *et al.*, 2013). In this case, the action of the Broca's area homolog seems to require a longer processing time (Jung-Beeman, 2005). Our study found that the right hemisphere slowed the grip force increase, so that the reaction time of the bihemispheric processing verbs was longer than those of the left-lateralized processing verbs. Our findings seem to indicate, however, that the Broca's area homolog may be involved in normal linguistic processing. In this case, unilateral left-hand motor activity may be an extra stimulus for Broca's area homolog engagement (Potgieser *et al.*, 2015). This hypothesis deserves further attention, as it supports the notion that unilateral simultaneous motor recruitment can be an important strategy for approaches involving linguistic processing and production.

5.7 Conclusions

In short, the relevance of the action described by the verb to the member under evaluation does not seem to influence either the production of the LGFM or the intensity of the modulation. A greater involvement of the right hemisphere in the central processing of the action seems to imply in a longer time for the modulation to become significant in comparison to the actions with left-lateralized central processing. Therefore, it can be concluded that both the left hemisphere and the right hemisphere contribute to the production of the language-induced grip force modulation of the left hand in a unimanual task.

5.8 Supplementary Material

The following are available online at <https://www.mdpi.com/1010-660X/55/10/674/s1>,
Table S1: Playlists, Table S2: Word List, Spreadsheet S1: Dataset.

5.8.1 Funding

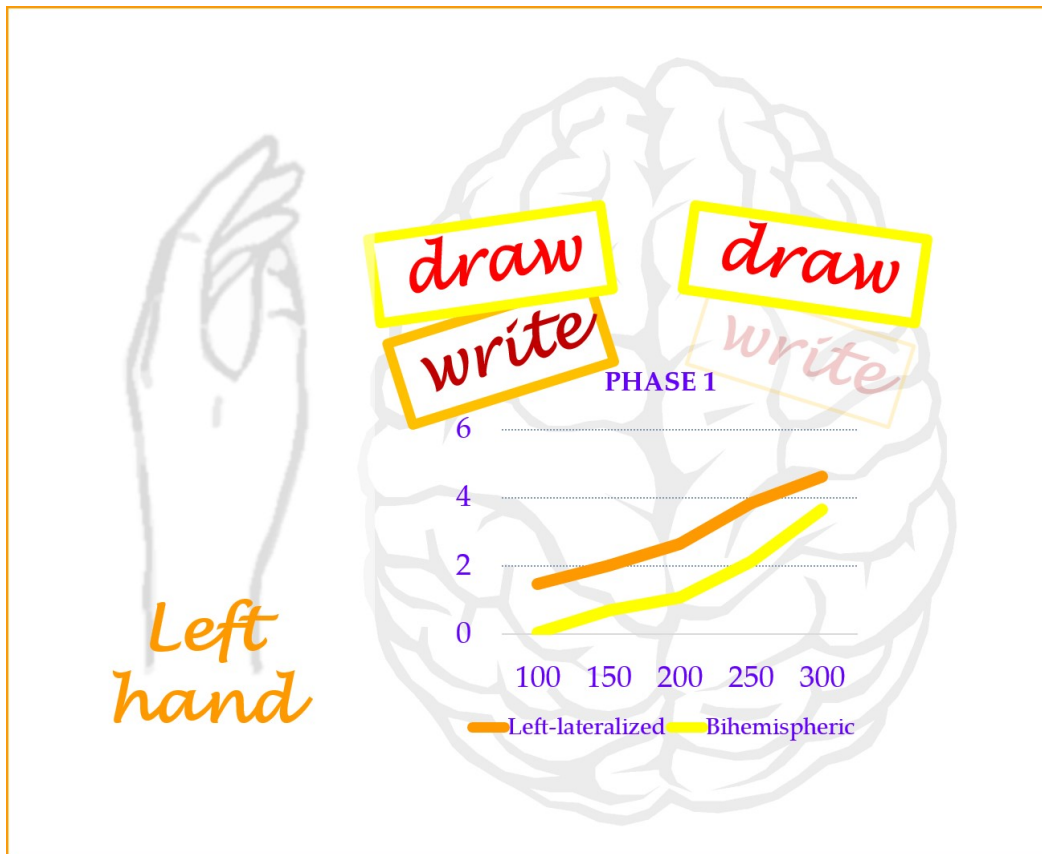
RLS was supported by the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) —Science Without Borders Program [grant number: 202464/2014-8].

5.8.2 Acknowledgments

We would like to thank the CRER staff for all support.

5.8.3 Conflicts of interest

The authors declare no conflicts of interest.



5.3. Graphical Abstract.

CHAPITRE VI

L'EFFET DE DIFFÉRENTS VERBES D'ACTION SUR LA MODULATION DE LA FORCE DE PRÉHENSION DE LA MAIN GAUCHE CHEZ LES PERSONNES AYANT SUBI UN ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL À L'HÉMISPHERE GAUCHE

6.1 Présentation

La quatrième étape de la recherche comprenait également l'étude de la modulation de la force de la préhension de la main gauche chez les patients ayant subi un AVC à l'hémisphère gauche. L'altération de la fonction linguistique est significativement plus importante suivant la lésion de l'hémisphère gauche que de l'hémisphère droit en raison de la latéralisation gauche de cette fonction. En même temps, la lésion de l'hémisphère gauche chez les droitiers compromet ou empêche l'utilisation de la main dominante, ce qui généralement empêche l'évaluation de la force de préhension de la main droite.

Dans ce chapitre, nous discutons les résultats de l'évaluation de la force de préhension de la main gauche induite par le langage chez les patients ayant subi un AVC à l'hémisphère gauche. Pour cela, nous utilisons comme stimuli linguistiques les six verbes utilisés dans le chapitre V. Ces résultats seront organisés et soumis pour publication prochainement. Les images de tomodensitométrie ou de résonance magnétique de ces patients feront l'objet d'une évaluation quantitative de la région lésée à chaque lobe cérébral et ces résultats seront corrélés aux résultats de la

modulation de la force de préhension. Dans ce chapitre, une corrélation simple entre les lobes touchés par l'AVC et l'occurrence de modulation est présentée.

6.2 Introduction

Le langage est une fonction humaine latéralisée à gauche au niveau du cerveau chez les droitiers et la plupart des gauchers (Pulvermüller et Fadiga, 2010; Di *et al.*, 2014). L'aphasie est l'un des principaux troubles de la fonction du langage. L'aphasie est une condition de perte du langage due à une lésion du cortex cérébral, généralement dans l'hémisphère gauche. Il existe différents types d'aphasie, avec différents degrés de gravité, en fonction de l'étendue et de la localisation de la lésion qui atteint les régions du cerveau reliées à la fonction du langage (Pedersen *et al.*, 2014). Elle provient généralement d'un AVC. Bien que la sévérité de l'aphasie diminue généralement au cours de la première année à la suite d'un AVC, près de 35% des patients ayant subi un premier AVC restent avec une aphasie non-fluente (Pedersen *et al.*, 2014). L'aphasie non-fluente est une séquelle fréquente lorsque les régions frontales liées au langage sont lésées, spécialement dans l'hémisphère gauche, qui réduit les capacités de communication orale et écrite (Rodríguez-Pujadas *et al.*, 2013; Pedersen *et al.*, 2014).

Les études menées auprès de ces patients pour restaurer la fonction linguistique reposent sur trois approches: l'amélioration de la fonction de l'hémisphère gauche par l'excitation des zones lésées (Szaflarski *et al.*, 2011; Allendorfer *et al.*, 2012), la réduction de l'activation de zones homologues dans l'hémisphère droit (Naeser *et al.*, 2012a,b; Otal *et al.*, 2015) ou la combinaison des deux actions (Khedr *et al.*, 2014, Vuksanović *et al.*, 2015). Les réponses obtenues sont petites et variables et il n'existe donc pas encore d'approche dominante. Cependant, la Thérapie Mélodique et Rythmée (TMR) est une stratégie de traitement orthophonique qui considère comme étant important l'engagement de l'hémisphère droit pour le rétablissement de la fonction linguistique chez les patients atteints d'aphasie (Sollberg, 1970; Crosson, 2008; Schlaug *et al.*, 2009; Stahl *et al.*, 2013; Wan *et al.*, 2014). Cette contradiction apparente illustre la nécessité de mieux connaître le rôle de l'hémisphère droit dans la fonction

linguistique des patients dont un ou plusieurs centres langagiers gauches sont lésés. La TMR utilise l'action motrice de la main gauche comme stratégie accessoire pour recruter l'hémisphère droit et améliorer ses résultats (Stahl *et al.*, 2013; Wan *et al.*, 2014). Dans ce contexte, l'évaluation de la force de préhension de la main gauche induite par le langage chez ces patients peut donc contribuer de manière significative à la discussion sur la pertinence de l'hémisphère droit pour la fonction langagière.

Par conséquent, l'objectif de cette étude est d'évaluer la modulation de la force de préhension induite par le langage (MFP-IL) chez les patients atteints d'un AVC chronique avec une aphasia non fluente et de corrélérer cette évaluation avec des outils cliniques communs pour l'évaluation de l'aphasia non fluente.

6.3 Méthodologie

6.3.1 Déclaration éthique

Le projet a été approuvé par le comité d'éthique de l'Université du Québec à Montréal, au Canada. L'approbation éthique a aussi été obtenue auprès du Comité d'éthique de la recherche de l'UNICEUB (CEP-UNICEUB), Brasília, Brésil — rapport n° 2.044.460/17.

6.3.2 Patients

Les dossiers médicaux des patients réguliers des services d'orthophonie, de cuisine thérapeutique, de thérapie par l'art et de neuromodulation du Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER, à Goiânia, Brésil, ont été évalués entre juin et juillet 2018 pour présélection. Les patients devaient avoir subi un seul AVC qui ne touchait que l'hémisphère gauche, avoir une aphasie non fluente correctement diagnostiquée par un orthophoniste, être en mesure de comprendre les directives pour l'évaluation de la MFP-IL, pouvoir compter mentalement et donner verbalement ou par indication dans un tableau le résultat du comptage et ne pas présenter de troubles moteurs ou sensoriels de la main gauche. Les patients présélectionnés ont été invités à participer à l'étude et ils ont eu une semaine pour prendre leur décision. En cas d'acceptation, les patients devaient communiquer directement à l'orthophoniste du secteur de la neuromodulation. Ils étaient assurés du droit de refuser de participer à la recherche sans avoir de répercussion sur les traitements en cours ou futurs au CRER. Les patients, désormais dénommés

participants, ou un parent responsable, ont signé le formulaire d'information et de consentement.

6.3.3 Évaluation de la force de préhension

Le participant est demeuré assis confortablement, en gardant l'avant-bras soutenu jusqu'à l'extrémité distale de la diaphyse du cinquième métacarpien en position neutre. Il tenait un capteur de force avec une pince à trois doigts au-delà du bord de la table, sans support. Le positionnement était démontré par l'évaluateur, et le participant a été invité à rester détendu et aussi immobile que possible. Il a pu s'habituer au capteur de force et observer la force exercée à l'écran de l'ordinateur portable au moment de la capture et de l'enregistrement de la force exercée.

Le participant a été en mesure d'exercer une force (entre 1,5 N et 2,0 N pour éviter le glissement du capteur de force) avant le début de l'évaluation. Le participant a été invité à maintenir un niveau constant de force de préhension pendant l'évaluation, sans retour visuel de la force générée, car il gardait les yeux fermés. Ce protocole a été décrit par Nazir *et al.* (2017).

Grâce à un casque d'écoute, le participant écoutait une liste de lecture composée d'une séquence de mots (stimulation linguistique) d'une durée d'environ deux minutes, divisée en deux blocs. Chaque bloc contenait 35 noms non liés à une action manuelle, comme « avion » et « cahier », et un nombre variable de répétitions d'un verbe d'action. Il y avait un total de 18 répétitions pour chaque liste de lecture.

Les répétitions étaient intercalées dans la séquence de mots afin de ne pas se retrouver côte à côte ou de fournir un schème de distribution identifiable. Le verbe d'action a été présenté comme « mot-clé » sans attirer l'attention sur sa classe grammaticale. Avant

le début du test, le participant a été instruit de compter mentalement le nombre de répétitions du « mot-clé » et de déclarer le nombre de répétitions à la fin de l'écoute de chaque bloc. L'objectif de demander aux participants de compter les répétitions était de garder leur attention sur la stimulation linguistique en cours. À la fin de l'écoute du premier bloc le participant devait ouvrir les yeux, déposer le capteur de force sur la table et rapporter le nombre de répétitions qu'il avait compté. Après une minute de repos, la procédure a été répétée pour le deuxième bloc. Après deux minutes de repos, un nouveau test a eu lieu et pour cela le deuxième mot-clé a été fourni au participant et la procédure a été répétée. Chaque participant a réalisé six tests, et les mots-clés suivant ont été présentés en portugais brésilien : *écrire*, *dessiner*, *tenir*, *tirer*, *attacher*, et *conduire*. L'ordre des mots-clés a changé dans une expérimentation pour chaque participant. Le participant pouvait demander plus de temps pour se rétablir entre les tests ou interrompre le test définitivement à tout moment. De la même façon, l'évaluateur pouvait également mettre fin au test s'il s'est rendait compte que le participant n'avait pas effectué le test correctement ou s'il avait des tremblements ou des mouvements inappropriés.

Le capteur de force a été connecté à un amplificateur (Honeywell DV10L) qui était connecté à une carte d'acquisition (Measurement Computing USB-1608GX). La force de compression a été enregistrée en mN / ms avec une transmission de données à 1 kHz pour un ordinateur portable. Le logiciel DasyLab 11.0 a été utilisé pour filtrer les données à 15Hz par moyenne d'un filtre du quatrième ordre Butterworth zéro-phase passe-bas coupe-bande de 50 Hz et pour afficher la variation de la force. L'ordinateur a également envoyé les listes de lecture à la carte d'acquisition, qui ont ensuite été présentées au participant par des écouteurs.

6.3.4 Analyse des données

Les données ont ensuite été segmentées à partir de 200 ms avant jusqu'à 1000 ms après le début du mot. La moyenne du signal des 200 ms a été utilisée avant le début du mot pour normaliser les données pour ce mot. Cette procédure a été adoptée pour permettre l'évaluation de la variation de force qui suit le début du mot. Si la variation du signal entre 200 ms avant et 800 ms après le début du mot était supérieure ou égale à 200 mN, ou si elle avait augmenté à un taux supérieur à 100 mN dans un intervalle de 100 ms, les données relatives à ce mot ont été rejetées (Nazir *et al.*, 2017). Étant donné que la comparaison entre les noms de non-action et les verbes d'action est actuellement bien documentée (Frak *et al.*, 2010; Aravena *et al.*, 2012), seuls les mots-clés ont été analysés dans cette étude.

Les 1000 ms suivant le début du mot ont été divisées en intervalles de 50ms en commençant dès les 100 ms. L'occurrence de la MFP-IL était définie comme une augmentation significative de la force de préhension entre la ligne de base et une ou plusieurs intervalles. Elle a été évaluée par des ANOVA à mesures répétées à un facteur réalisées pour chaque verbe. Le test de post hoc HSD (différence franchement significative) de Tukey a été utilisé ultérieurement pour identifier l'intervalle dans lequel la force de préhension devenait significativement différente de la ligne de base. Les données qui ont constitué cet intervalle et l'intervalle précédent ont été divisés en cinq micro-intervalles de 10 ms et la procédure a été répétée. Le temps entre le début du mot et le micro-intervalle de début de la MFP-IL a été nommé le temps de réaction (RT). Le RT a été identifié pour chacun des six verbes.

6.3.5 Évaluation de la dénomination

L'évaluation de la dénomination a été faite par l'application de la version courte du test de dénomination de Boston (BNT). Le BNT a été créé par Kaplan et collaborateurs en 1983 et a été traduit et validé en plusieurs langues, dont le français (Thuillard Colombo et Assal, 1992) et le portugais (Miotto *et al.*, 2010). La version complète comprend 60 figures, mais deux versions courtes, soit une version avec 30 figures (30-BNT) et une version avec 15 figures (15-BNT), ont aussi été validées comme versions propres pour suivre l'évolution des patients de maladie d'Alzheimer et de démence (Calero *et al.*, 2002) ou des patients illettrés et à faible niveau de scolarité (Leite *et al.*, 2017). Au 15-BNT, le patient est chargé de dénommer chacune des images qui lui seront présentées séquentiellement. Il a 20 secondes pour répondre; s'il ne commence pas à exprimer une réponse dans un délai de 10 secondes, l'évaluateur lui donne un indice, qui peut être de deux types, phonétique ou sémantique. En tant qu'indice phonétique, l'évaluateur dit de façon claire et bien articulée le premier phonème du mot. En tant qu'indice sémantique, l'apporteur parle d'une application ou d'une autre caractéristique liée à l'objet représenté par la figure, comme « *ceci est utile pour ...* » ou « *nous trouvons ceci dans ...* ». Le nombre d'images correctement dénommées, d'images dénommées par erreur ou dénommées après avoir reçu un indice sémantique ou phonétique a été enregistré (Nicholas *et al.*, 1989).

6.3.6 Évaluation de la fluidité verbale – Fluidité verbale sémantique

L'évaluation de la fluidité verbale est un outil important pour évaluer les patients atteints d'aphasie. Deux formes d'évaluation sont utilisées : la fluidité verbale sémantique et la fluidité verbale phonologique.

Le test de fluidité verbale sémantique (FVS) est un test largement utilisé en pratique clinique et en recherche. Le participant doit dire autant d'animaux qu'il peut en une minute ou une minute et demie (Caramelli *et al.*, 2007). Comme une forme de variation, le test peut aussi être réalisé avec des noms d'aliments (Ardila *et al.*, 2006). Les mots répétés sont comptés uniquement dans la première occurrence, ainsi que les noms composés dont seul le deuxième terme varie, tels que « *éléphant d'Asie* » et « *éléphant d'Afrique* ». Le temps d'évaluation total peut être divisé en portions de 15 ou 30 secondes afin d'évaluer la performance temporelle du participant dans la recherche de mots (Ardila *et al.*, 2006).

Dans notre étude, les participants ont été invités à nommer autant d'animaux qu'ils se souvenaient pendant 90 secondes et l'enregistrement a été fait toutes les 30 secondes.

6.3.7 Évaluation de la fluidité verbale – Fluidité verbale phonologique

Le test de fluidité verbale phonologique (FVP) est généralement effectué en même temps que le test de fluidité verbale sémantique. Dans ce test, le participant doit dire le plus de mots possible en commençant par une lettre donnée. Trois tests sont effectués, chacun avec une lettre différente, avec au moins cinq minutes d'intervalle entre eux. Selon la langue dans laquelle le test est effectué, différents jeux de lettres sont utilisés.

En portugais, les lettres les plus utilisées sont F-A-S (Santos *et al.*, 2014; Santana et dos Santos, 2015) comme en anglais (Gladsjo *et al.*, 1999). Au Québec, les deux groupes de lettres les plus utilisés sont T-N-P et P-F-L (St-Hilaire *et al.*, 2016). En général, ce sont des lettres avec une haute ou moyenne fréquence dans la langue. La fréquence est proportionnelle au nombre de mots trouvés. Le test peut durer 60 ou 90 secondes et la production est analysée en blocs de 15 ou 30 secondes, comme le test de fluidité verbale sémantique (Santana et dos Santos, 2015).

6.3.8 Évaluation des zones cérébrales touchées par l'AVC

L'évaluation des dossiers médicaux pour la sélection des participants potentiels à l'étude comprenait une analyse des images de résonance magnétique et de tomodensitométrie afin d'identifier les sites touchés par l'AVC. Cette analyse visait à identifier l'occurrence de lésion du gyrus frontal inférieur dans le cortex frontal, du lobe pariétal inférieur et de l'IPS dans le lobe pariétal, du gyrus temporal supérieur et moyen dans le cortex temporal, de l'insula et des noyaux de la base. Les résultats de cette analyse ont été enregistrés sous forme de matrice binaire pour chaque participant, en utilisant « 1 » pour les aires touchées et « 0 » pour les aires non touchées. Cette matrice était corrélée aux données de modulation de la force de préhension de chaque participant.

6.3.9 Analyse statistique

L'ANOVA à mesures répétées à un facteur a été utilisée pour évaluer l'occurrence de MFP-IL et le post hoc DSH de Tukey a été utilisé pour trouver le temps de réaction. L'occurrence de MFP-IL a été évaluée pour l'ensemble du groupe et pour chaque patient. Le test de Spearman a été utilisé pour évaluer la corrélation entre le BNT, le test de FVS, le test de FVP et la MFP-IL. Dans ce cas, une matrice binaire a été générée pour chaque verbe et l'occurrence de modulation a été indiquée par « 1 » et l'absence par « 0 ». Le test de corrélation de Spearman a été choisi en fonction de la taille de l'échantillon et de distribution non normale des données indiquées par le test de Shapiro-Wilk.

6.4 Résultats

6.4.1 L'occurrence de modulation de force de préhension

Dix-sept participants ayant un AVC chronique (3,6 ans post-AVC $\pm$ 2,4) âgés de 38 à 69 ans (9 femmes, 57,1 ans $\pm$ 10,1, 3,3 ans post-AVC $\pm$ 1,6 et 8 hommes, 48,8 ans $\pm$ 19,3, 4,4 ans post-AVC $\pm$ 3,3) ont participé.

Les six verbes n'ont pas produit de MFP-IL pour l'ensemble de l'échantillon (*écrire* – $F_{(2,51;32,629)} = 1,836, p = 0,168$; *dessiner* – $F_{(1,637;16,373)} = 0,852, p = 0,426$; *tenir* – $F_{(2,099;29,381)} = 1,634, p = 0,212$; *tirer* – $F_{(2,224;28,909)} = 1,596, p = 0,219$; *attacher* – $F_{(1,616;12,928)} = 0,235, p = 0,748$; *conduire* – $F_{(1,816;23,611)} = 1,095, p = 0,346$). La courbe de variation de la force de préhension produite par chaque verbe utilisé comme stimulus linguistique est montrée à la Figure 6.1.

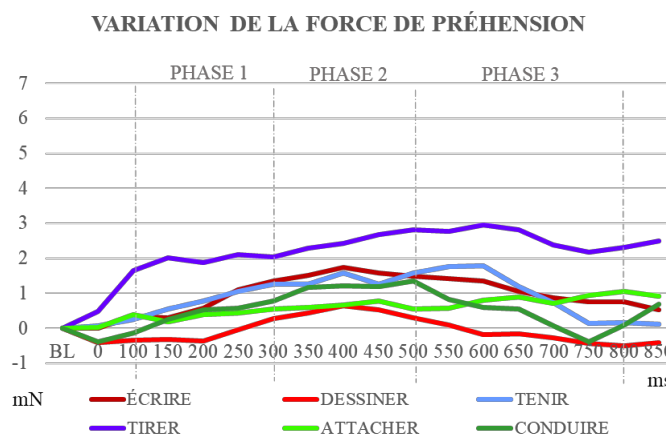


Figure 6.1. Courbes de variation de la force de préhension induite par chaque verbe de l'étude. L'ANOVA à mesures répétées à un facteur n'a pas trouvé de modulation de force significative pour aucun des verbes étudiés. mN : Force en millinewtons. ms : temps en millisecondes. BL| : la force moyenne avant le début du mot.

6.4.2 L'occurrence de modulation de force de préhension par participant

Certains participants n'ont pas été évalués pour les six verbes pour différentes raisons telles que la fatigue et les horaires personnels de rendez-vous médical au CRER. En outre, les données relatives à certains verbes ont été rejetées en fonction des critères de normalisation décrits dans la méthodologie.

Les données concernant les six verbes ont été valides pour sept participants. Les données de trois participants ont été valides pour cinq verbes et de deux participants ont été valides pour trois verbes. Cinq participants ont réalisé l'évaluation de la MFP-IL pour seulement deux verbes. Le nombre d'évaluations valides par verbe d'action dans l'échantillon est montré à la Figure 6.2. L'analyse de l'occurrence de MFP-IL pour chaque participant a démontré que 12 participants ont présenté une modulation de la force de préhension induite par au moins un verbe d'action. Le nombre d'évaluations qui ont trouvé une modulation de la force de préhension est également illustré par verbe à la Figure 6.2, et les résultats de l'ANOVA sont indiqués dans le Tableau 6.1.

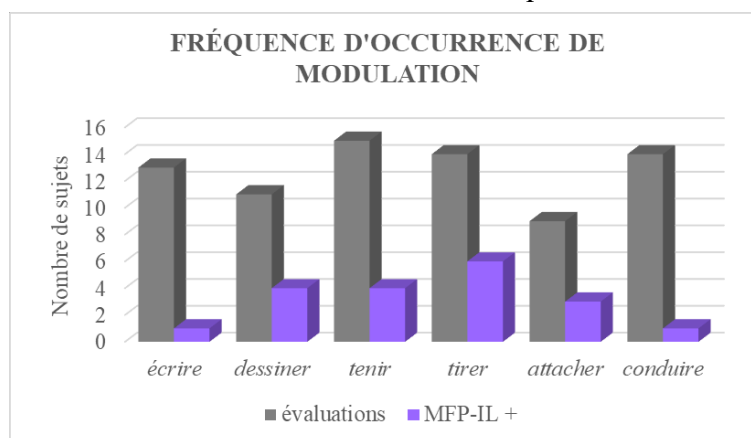


Figure 6.2. Nombre d'évaluations valides pour chaque verbe et nombre d'évaluations montrant une modulation significative. MFP-IL + : modulation de la force de préhension induite par le langage trouvé par l'ANOVA à mesures répétées à un facteur.

Table 6.1. Résultats de l'ANOVA par participant.

	ÉCRIRE				DESSINER				TENIR			
	dl	erreur	F	p	dl	erreur	F	p	dl	erreur	F	p
1									3,307	49,611	1,462	0,234
2	2,671	40,059	2,206	0,109	2,964	35,572	1,097	0,363	2,501	40,023	0,899	0,435
3	1,751	24,509	0,435	0,626	2,512	30,148	3,184	0,045	2,694	37,712	1,016	0,390
4	2,868	43,021	0,646	0,583	3,372	50,574	0,505	0,702	4,881	82,979	2,113	0,073
5	2,671	40,585	0,769	0,498	1,682	23,543	1,319	0,282	2,290	36,635	0,846	0,451
6	2,671	39,855	1,851	0,156	1,782	24,944	0,101	0,883				
7	4,135	62,029	1,482	0,217								
8									2,357	33,000	0,496	0,644
9	3,605	57,676	3,067	0,027	2,688	34,949	0,302	0,802	2,135	34,158	2,095	0,136
10	2,671	68,625	1,388	0,243					5,498	93,470	2,613	0,025
12	2,750	41,247	1,191	0,323	2,228	24,512	0,862	0,445	2,578	33,513	4,503	0,012
14	2,017	28,236	1,315	0,285	3,596	50,342	3,732	0,012	1,654	21,498	0,545	0,555
16									5,015	70,208	1,695	0,147
17	2,671	54,810	1,171	0,334	4,056	68,949	5,049	0,001	4,582	59,572	2,123	0,081
19	2,026	28,362	1,494	0,242	2,855	39,969	8,651	0,000	2,381	28,571	4,554	0,015
20									1,932	27,047	1,112	0,342
21	3,658	58,529	2,061	0,103	1,855	27,821	1,000	0,375	2,565	38,473	3,619	0,027

	TIRER				ATTACHER				CONDUIRE			
	dl	erreur	F	p	dl	erreur	F	p	dl	erreur	F	p
1	3,590	61,027	1,729	0,161								
2	2,111	27,439	0,824	0,455	1,655	23,174	0,392	0,641	2,215	26,579	0,571	0,589
3	3,059	48,938	1,770	0,164					2,456	41,744	0,436	0,690
4	2,656	39,841	1,957	0,142	4,694	70,411	3,458	0,009	3,611	54,170	0,430	0,767
5					2,506	30,078	2,481	0,089	2,351	32,914	0,906	0,428
6	2,758	35,849	5,021	0,006	2,680	34,836	3,609	0,027	3,102	40,321	1,285	0,293
7									3,901	58,521	0,949	0,441
8									1,844	27,666	0,725	0,483
9	2,194	32,910	2,087	0,136	2,526	42,948	1,041	0,375	2,116	35,974	1,324	0,279
10	4,285	51,420	2,444	0,049					4,214	71,641	2,079	0,089
12	3,540	46,015	3,102	0,029	2,233	26,794	2,503	0,096	2,382	38,113	3,851	0,024
14	2,466	41,924	3,372	0,035	2,914	43,704	2,547	0,070	2,904	40,653	2,591	0,068
16	2,522	32,784	3,378	0,037								
17	5,157	77,351	2,105	0,072	3,369	53,912	0,865	0,476	4,020	60,301	0,511	0,729
19	2,477	37,153	0,982	0,399					2,010	32,161	2,593	0,090
20	1,804	21,646	3,620	0,048								
21	3,153	50,447	1,403	0,252	2,807	39,299	4,466	0,010	1,727	24,172	2,365	0,121

dl : degrés de liberté; F : statistique F de Fisher. Les mesures significatives sont présentées sur un fond coloré.

6.4.3 Corrélations phonologiques

Les corrélations entre la MFP-IL et les tests de fluidité verbale et de dénomination de Boston se trouvent au Tableau 6.1. Le verbe *attacher* a été le seul à montrer une corrélation forte avec le BNT, spécifiquement avec les scores obtenus par moyenne d'indices. Le verbe *tenir* a montré une corrélation forte avec le score obtenu durant la deuxième période de 30 secondes du test de FVP.

Tableau 6.2. Corrélations de Spearman – modulation de la force de préhension et testes phonologiques par verbe d'action.

	l'échantillon		écrire	dessiner	tenir	tirer	attacher	conduire		
MFP-IL+ x BNTe	-0,142	0,586	0,390	0,188	0,090	0,792 -0,176	0,531 -0,090	0,759 -0,552	0,123 -0,382	0,178
MFP-IL+ x BNTps	0,233	0,369	-0,222	0,467	-0,066	0,847 -0,021	0,941 0,000	1,000 0,854	0,003 -0,202	0,489
MFP-IL+ x BNTpp	0,434	0,082	-0,234	0,441	-0,424	0,194 0,071	0,802 0,379	0,182 0,836	0,005 -0,384	0,176
MFP-IL+ x BNTa	0,049	0,851	-0,391	0,187	0,061	0,860 0,071	0,801 0,036	0,902 0,370	0,327 0,455	0,102
MFP-IL+ x FVS30'	-0,016	0,950	0,195	0,524	0,000	1,000 0,352	0,199 -0,091	0,757 -0,690	0,040 0,382	0,178
MFP-IL+ x FVS60'	-0,049	0,852	0,161	0,600	-0,062	0,857 0,236	0,397 0,096	0,744 -0,609	0,082 0,462	0,097
MFP-IL+ x FVS90'	0,119	0,649	0,041	0,894	-0,254	0,451 0,448	0,094 0,078	0,790 -0,144	0,711 0,473	0,087
MFP-IL+ x FVP30'	0,110	0,673	0,160	0,601	-0,062	0,857 0,268	0,334 0,131	0,655 -0,335	0,378 0,390	0,168
MFP-IL+ x FVP60'	0,361	0,155	0,329	0,272	0,000	1,000 0,754	0,001 -0,020	0,947 -0,289	0,451 0,332	0,246
MFP-IL+ x FVP90'	-0,259	0,316	0,314	0,297	0,168	0,622 -0,219	0,432 0,045	0,878 -0,750	0,020 0,232	0,425

MFP-IL : modulation de la force de préhension induite par le langage. Session BNT (test de dénomination de Boston) – BNTe : erreurs; BNTps : réussites après un indice sémantique; BNTpp : réussites après un indice phonologique; BNTa : total de réussites. Session de FVS (test de fluidité verbale sémantique) – FVS30' : le score pendant les premières 30 secondes; FVS60' : le score entre les 30 et les 60 secondes du test; FVS90' : le score pendant les dernières 30 secondes du test. Session de FVP (test de fluidité verbale phonologique) – FVP30' : le score pendant les premières 30 secondes; FVP60' : le score entre les 30 et les 60 secondes du test; FVP90' : le score pendant les dernières 30 secondes du test. Les chiffres en gras représentent des corrélations significatives fortes ou moyennes.

6.4.4 Corrélations avec les zones cérébrales touchées par l'AVC

Les zones touchées par l'AVC selon l'analyse des images par le neurologue du CRER sont indiquées au Tableau 6.3. L'analyse de corrélation de la MFP-IL avec la matrice des zones touchées par l'AVC a trouvé une corrélation négative forte entre la MFP-IL et la lésion du lobe pariétal, notamment pour verbe *tirer*. Le verbe *dessiner* a montré une forte corrélation négative avec la lésion du lobe temporal. Les corrélations sont montrées au Tableau 6.2.

Tableau 6.3. Zones touchées par l'AVC.

	ÂGE	AVC	F	T	P	I	NC	M	V		ÂGE	AVC	F	T	P	I	NC	M	V
FEMMES	53,4	3,5	X					3	6	HOMMES	43,8	1,3	X	X	X			2	6
	53,2	1,2	X			X	X	2	6		59,2	3,0	X	X	X	X	X	2	5
	49,2	4,9	X	X	X	X	X	1	6		60,8	3,5	X	X	X	X		2	5
	57,7	10,4	X	X	X	X		1	6		69,0	1,3	X		X			1	5
	65,7	5,3	X		X		X	1	6		57,8	4,6	X	X		X	X	1	4
	51,4	1,2	X	X		X		1	2		37,8	5,0	X	X	X	X		0	5
	67,4	1,5	X					1	2		49,6	3,8	X	X	X	X		0	2
	60,8	1,0	X	X	X		X	0	6		63,0	2,2	X	X	X			0	2
	59,7	5,5	X	X	X	X	X	0	2										

T : lésion du gyrus temporal supérieur et moyen dans le cortex temporal. P : lésion du lobe pariétal inférieur et de l'IPS dans le lobe pariétal. I : lésion de l'insula. NC : lésion des noyaux de la base. M : modulations trouvées. V : tâches valides.

Tableau 6.4. Corrélations de Spearman – modulation de la force de préhension et matrice de zones touchées par l'AVC

	l'échantillon		écrire	dessiner	tenir	tirer	attacher	conduire
MFP-IL+ x T	-0,309	0,228	0,192	0,529 -0,607	0,048	0,107	0,705 -0,258	0,373 0,500 0,170 -0,439 0,117
MFP-IL+ x P	-0,738	0,001	0,158	0,606 -0,134	0,695	-0,213	0,446 -0,861	0,000 0,378 0,316 -0,531 0,050
MFP-IL+ x I	0,012	0,962	0,267	0,377 -0,069	0,840	-0,123	0,662 0,167	0,569 0,158 0,685 -0,320 0,264
MFP-IL+ x NC	-0,075	0,776	0,312	0,300 0,069	0,840	-0,185	0,510 0,000	1,000 -0,316 0,407 -0,240 -0,240

MFP-IL : modulation de la force de préhension induite par le langage. T : lésion du gyrus temporal supérieur et moyen dans le cortex temporal. P : lésion du lobe pariétal inférieur et de l'IPS dans le lobe pariétal. I : lésion de l'insula. NC : lésion des noyaux de la base. Les chiffres en gras représentent des corrélations significatives fortes ou moyennes.

6.5 Discussion

Évalués en tant que groupe, les participants atteints d'aphasie non fluente n'ont pas présenté de MFP-IL de la main gauche. Individuellement évalués, 12 parmi les 17 participants ont présenté la MFP-IL par un ou plusieurs des verbes d'action évalués. Un participant a présenté la MFP-IL pour trois des six verbes avec lesquels il avait été stimulé (3/6), quatre pour deux verbes et sept pour un verbe. Les verbes qui ont présenté la plus grande proportion entre le nombre d'évaluations valides et l'induction de modulation ont été *tirer* (6/14), *dessiner* (4/11) et *attacher* (3/9), tandis que les verbes *écrire* (1/13) et *conduire* (1/14) ont montré la plus basse proportion.

L'occurrence de la MFP-IL pour une partie des verbes évalués suggère qu'une portion du circuit lié au langage incarné est toujours active, même si nous ne sommes pas en mesure d'inférer la raison des différentes proportions d'induction de modulation par les verbes étudiés. La corrélation entre la MFP-IL dans l'échantillon avec les tests phonologiques a été très rare. Parmi les 60 corrélations évaluées, seulement trois ont été significatives, deux d'entre elles avec le verbe *attacher*. On a trouvé une forte corrélation positive entre l'occurrence de la modulation pour le verbe *attacher* et les scores du test de nomination obtenus après la sortie des indices sémantiques (0,85) ou phonologiques (0,84). Ces corrélations indiquent que les patients avec la modulation de la force de préhension induite par le verbe *attacher* ont obtenu les scores par indices les plus élevés. Des études suggèrent que l'analyse sémantique repose de manière significative sur l'activation conjointe de l'hémisphère droit, notamment le gyrus frontal supérieur, moyen (Wright *et al.*, 2012) et inférieur (Thompson *et al.*, 2016). Les corrélations observées peuvent être liées à la plus grande implication de l'hémisphère droit dans la modulation de la force de préhension induite par ce verbe, mise en évidence par son temps de réaction plus long.

Les scores des tests de FVS sont généralement supérieurs à ceux du test de FVP (Crowe, 1998 ; Hurks *et al.*, 2010). L'organisation des noms du monde qui nous entoure en catégories est un mécanisme naturel du processus d'acquisition, d'apprentissage et de stockage des informations, et le test de FVS se base sur l'exploration d'une seule catégorie ce qui le rend plus facile et moins exigeant cognitivement (Crowe, 1998). Le test FVP, à son tour cependant, nécessite que ces catégories soient examinées sur la base de l'analyse phonémique des constituants de ces catégories, pour que seuls les éléments conformes à la règle (le phonème du test en cours) soient verbalisés, de sorte que ce test nécessite un effort plus important que le FVS (Bose *et al.*, 2017). Une fois que les possibilités de trouver un mot encore non utilisé sont épuisées, le participant passe à une nouvelle catégorie et l'examine à nouveau jusqu'à l'épuiser (Crowe, 1998 ; Hurks *et al.*, 2010). La performance dans le test de FVP a été trouvée comme étant liée à la maturation du cortex frontal et semble donc être plus affectée par une lésion de ce cortex (Riva *et al.*, 2010). Le test de FVP génère une activation accrue du gyrus frontal inférieur et du cortex précentral gauches, au-delà des cortex pariétaux supérieurs et des cortex occipito-temporaux ventraux bilatéraux (Birn *et al.*, 2010), alors que le test de FVS a une plus grande dépendance sur l'intégrité du cortex temporal en raison du rôle qu'il conserve dans l'accès aux réseaux de traitement lexico-sémantique (Baldo *et al.*, 2006). La lésion du cortex frontal, cependant, a également un effet délétère sur le test de FVS (Henry et Crawford, 2004). Les aires de Brodmann 39 et 40, qui limitent l'IPS supérieurement, ont été corrélées avec le test de FVP, alors que les aires 7 et 40, qui font ensemble la plupart de l'IPS, ont été corrélées avec le test de FVS (Baldo *et al.*, 2006). L'intégrité du faisceau frontal oblique, qui relie l'aire de Broca et l'aire motrice supplémentaire dans l'hémisphère gauche, a été positivement reliée avec la fluidité verbale chez les patients d'aphasie progressive primaire (Catani *et al.*, 2013), ce qui soutient l'idée que les tests de FVS et FVP sont directement affectés par l'intégrité des tissus résiduels du cortex frontal. L'occurrence de la modulation de la force de préhension induite par le verbe tenir s'est corrélée positivement et fortement avec les scores obtenus dans la seconde

moitié de la première minute du test de FVP. Le score dans le test de FVP décline de manière significative au cours de cette période, et c'est le premier à être affecté par l'atteinte de l'intégrité du cortex frontal (Griffis *et al.*, 2017). Bien que le verbe *tirer* se réfère également à l'acte de préhension et constitue donc un miroir de cette fonction avec le verbe *tenir*, ce verbe n'a pas montré de corrélation avec les tests phonologiques.

L'analyse de la corrélation de la MFP-IL avec les zones cérébrales touchées par l'AVC a montré une forte corrélation négative entre l'occurrence de modulation et la lésion du cortex pariétal. Bien que la signification du test réalisé soit faible, cela concorde avec plusieurs études qui soulignent la pertinence du cortex pariétal pour le langage incarné. Afin de générer une matrice de corrélation plus complexe, une analyse future avec les images de résonance magnétique ou de tomodensitométrie des participants pourrait fournir des informations plus fiables sur cet aspect de l'étude.

Cependant, la taille relativement petite de l'échantillon ne nous permet pas de comparer l'effet résultant de l'ensemble des zones affectées de chaque patient. Autrement dit, il est possible d'évaluer la corrélation entre la production de la MFP-IL et la lésion d'un certain cortex, mais pas la corrélation entre la production de la MFP-IL et une lésion qui affecte les cortex frontal, pariétal et temporal conjointement, par exemple. Pour une telle corrélation, il faudrait une plus grande uniformité de l'échantillon, ou un nombre suffisant de participants qui nous permettrait de les regrouper par ensemble de régions affectées. Ainsi, une enquête plus détaillée est nécessaire.

DISCUSSION GÉNÉRALE

La première étape de la recherche visait à évaluer la modulation de la force de préhension induite par le langage (MFP-IL) lors d'une activité unimanuelle ou une activité bimanuelle et ce, pour les deux mains. Bien que la MFP-IL avait déjà été décrite pour la main droite à la condition unimanuelle (Frak *et al.*, 2010), nous l'avons réévaluée comme moyen de certifier nos résultats par rapport à chaque main pour la condition bimanuelle symétrique et pour la main gauche pour la condition unimanuelle. L'évaluation de la MFP-IL lors d'une activité bimanuelle est importante compte tenu de la documentation exhaustive selon laquelle le traitement de la fonction motrice bimanuelle se déroule différemment du traitement de l'activité unimanuelle (Meyer-Lindenberg *et al.*, 2002 ; Maki *et al.*, 2008 ; Aramaki *et al.*, 2010). En outre, certains centres cérébraux liés au traitement linguistique ont aussi été trouvés comme étant particulièrement dédiés au traitement de l'activité bimanuelle (Meyer-Lindenberg *et al.*, 2002 ; Sadato *et al.*, 1997 ; Le *et al.*, 2014). En revanche, l'évaluation de la MFP-IL pour la main gauche est importante pour l'étude de l'implication de l'hémisphère droit dans le traitement linguistique. De plus, les personnes ayant des troubles linguistiques à la suite d'un AVC présentent généralement une déficience motrice du membre supérieur droit (Hedna *et al.*, 2013), en particulier de la main droite, ce qui empêche l'évaluation de la MFP-IL de cette main.

Notre première étude avec les sujets sains (da Silva *et al.*, 2018a) a révélé qu'il y a de la MFP-IL lors de l'activité bimanuelle pour les deux mains. De plus, nous avons constaté que le temps nécessaire pour que la force de préhension devienne significativement différente de la ligne de base (ici appelé temps de réaction ou RT) pour la main droite est passé de 220-230 ms lors de l'activité unimanuelle à 160-170 ms

lors de l'activité bimanuelle symétrique. Ce résultat indique que, à la condition bimanuelle, la MFP-IL s'établissait plus rapidement. Ainsi, la main dominante a une réponse encore plus rapide lorsqu'elle est accompagnée par la main non dominante.

Le circuit neuronal lié à la préhension bimanuelle diffère de celui lié à la préhension unimanuelle avec la main droite par l'activité accrue de l'aire motrice supplémentaire (SMA) (Sadato *et al.*, 1997) et de l'AIP (Le *et al.*, 2014 ; Le *et al.*, 2017), les deux aires situées dans l'hémisphère droit du cerveau. L'activation de la SMA droite est observée pendant l'activité bimanuelle symétrique et devient plus intense lors d'une activité unimanuelle gauche ou bimanuelle asymétrique (Sadato *et al.*, 1997). Les mêmes modèles d'activation sont observés par rapport à l'AIP droite (Le *et al.*, 2017). Ainsi, lors d'une activité bimanuelle symétrique, la main gauche est essentiellement contrôlée par l'hémisphère gauche dominant (Aramaki *et al.*, 2006 ; Maki *et al.*, 2008), et la réduction du RT de la MFP-IL pour cette condition peut être liée à l'addition de la SMA et de l'AIP droites au réseau actif dans l'hémisphère gauche. Inui et Hatta (2002) ont trouvé des indications que la synchronie du mouvement de chaque main reçoit plus de contrôle que la force de préhension lors des activités bimanuelles symétriques, ce qui renforce la notion de coopération dans le contrôle des deux mains lors des activités bimanuelles symétriques (Kennedy *et al.*, 2014).

En ce qui concerne l'aire de Broca, son influence peut facilement s'étendre au M1 droit par l'absence de l'inhibition interhémisphérique observée lors des activités bimanuelles symétriques (Beaulé *et al.*, 2012). L'influence de l'aire de Broca sur M1 se produit principalement par ses étroites liaisons avec le cortex prémoteur ventral (PMv) gauche (Catani *et al.*, 2012 ; Bernal *et al.*, 2015), qui maintient une forte connexion avec son homologue controlatéral (Bernal *et al.*, 2015). Ainsi, la préhension et le contrôle moteur lié à la fonction du langage peuvent s'étendre jusqu'à l'hémisphère droit avec l'appui de quelques centres supplémentaires à ceux impliqués dans le contrôle moteur de la main droite. Ce fait expliquerait la similitude de la MFP-IL de la main droite lors d'une activité unimanuelle ou bimanuelle et de la main gauche lors d'une activité bimanuelle.

Cependant, la MFP-IL de la main gauche lors d'une activité unimanuelle s'avérée significativement différente de toutes les autres conditions évaluées. Cette modulation a présenté une intensité moindre par rapport aux autres conditions, et le RT observé n'a eu lieu que dans la deuxième phase du traitement auditif, entre 320 et 330 ms. L'occurrence de la MFP-IL de la main gauche lors de l'activité unimanuelle ne peut pas être expliquée au moyen des mêmes circuits décrits pour la main droite ni être expliquée seulement par ses correspondants contralatéraux.

Lors de nos expérimentations, le stimulus linguistique se produit lorsque la main droite était au repos et la main gauche était déjà engagée dans l'activité de préhension unimanuelle. La préhension réalisée par la main gauche est, en fin de compte, entraînée par le M1 droit, qui génère une forte inhibition interhémisphérique sur le M1 gauche pour empêcher le mouvement en miroir indésirable (Beaulé *et al.*, 2012). Cette inhibition peut être causée également par des stimuli inhibiteurs de la SMA droite et du cortex PMv gauche (Volz *et al.*, 2015), mais dans une moindre mesure. La SMA droite active aussi le cortex prémoteur dorsal (PMd) droit, qui a également été lié à la prévention du mouvement en miroir lorsque la main gauche est active (Uehara *et al.*, 2013 ; Cincotta *et al.*, 2004). L'activation du circuit SMA-PMd dans l'hémisphère droit est plus intense lorsqu'il y a une rétroaction visuelle pour le contrôle du mouvement (Christensen *et al.*, 2013), tandis que le mouvement réalisé sans l'aide d'une rétroaction visuelle est contrôlé principalement par le circuit pariétal-frontal (Cavina-Pratesi *et al.*, 2018). Le PMd semble être prioritairement lié à l'atteinte du bras, tandis que le circuit pariétal-frontal se rapporte particulièrement à la préhension (Fabri *et al.*, 2014), bien qu'il y ait un important chevauchement dans le contrôle de ces fonctions (Takahashi *et al.*, 2017). Ainsi, bien que nos participants aient eu les yeux fermés, l'action du circuit SMA-PMd pourrait expliquer l'inhibition interhémisphérique de l'hémisphère gauche.

La vitesse et l'accélération de mouvement plus élevées de la main droite par rapport à la main gauche trouvées par des études cinématiques préalables à la condition unimanuelle ou bimanuelle (Mickevicienė *et al.*, 2015 ; Hoffman *et al.*, 2015)

corroborent nos conclusions quant à la meilleure performance de la main droite comparée à la gauche. La plus grande vitesse de mouvement peut être liée à une plus grande progression de la force (la vitesse avec laquelle la force de préhension est augmentée lors de l'activité) et au plus grand pic de force exercée par la main droite par rapport à la main gauche en fonction de l'activation de la SMA gauche (White *et al.*, 2013). Il était décrit que les projections corticospinales de la SMA gauche sont activées lors des préhensions de précision, mais seulement pour la main droite (Chen *et al.*, 2013).

L'AIP gauche a été trouvée activée lors de l'activité unimanuelle à la fois gauche et droite, tandis que l'AIP droite s'est montrée faiblement activée lors de l'activité unimanuelle gauche et principalement activée pendant le mouvement bimanuel (Le *et al.*, 2014). L'activation partielle de l'AIP droite lors d'un mouvement unimanuel peut être due à une action directe de l'AIP gauche, pour influencer l'hémisphère controlatéral pendant l'activité unimanuelle gauche. Ainsi, l'activation de l'aire prémotrice droite par l'AIP droite serait dirigée, en grande partie par l'AIP gauche ce qui assurerait une qualité de préhension acceptable pour la main gauche (Stout et Chaminade, 2012).

Ainsi, la préhension exercée par la main gauche limite l'action des circuits liés à la MFP-IL présents dans l'hémisphère gauche. Notre premier article (da Silva *et al.*, 2018a) nous a permis de proposer la possibilité de la participation de l'aire homologue de Broca dans l'hémisphère droit, ce qui contribue à la discussion de sa pertinence dans la fonction linguistique. Le traitement linguistique dans l'hémisphère droit se produit de manière différente par rapport à son correspondant gauche. Les connexions dans le réseau du traitement linguistique dans l'hémisphère droit sont plus nombreuses et ramifiées que celles dans l'hémisphère gauche (Jung-Beeman, 2005), avec une plus grande arborisation dendritique et un plus grand nombre de boutons synaptiques. De plus, le traitement linguistique dans l'hémisphère droit se rapporte au sens large du mot et est important pour la caractérisation sémantique et la recherche des significations

alternatives du mot et le traitement des sous-textes (Faust et Lavidor, 2003; Coulson et Williams, 2005; Passeri *et al.*, 2015). La plus grande lenteur de traitement dans l'hémisphère droit peut être responsable du plus grand RT observé pour la main gauche dans une activité unimanuelle. L'activité unimanuelle gauche peut avoir facilité le traitement linguistique de l'hémisphère droit plutôt que celui de l'hémisphère gauche. Friederici (2011) indique que le cortex auditif primaire gauche est spécialisé pour une résolution plus rapide du stimulus, de sorte que le temps de résolution du système serait de 20 à 50 ms. Le cortex auditif primaire droit, spécialisé dans l'analyse prosodique du stimulus, aurait un temps de résolution de 150 à 300 ms. Cette grande différence est en accord avec la différence de RT observée pour la main gauche dans notre étude.

La deuxième étape de notre recherche a ajouté de nouveaux éléments à cette discussion. Dans cette étape, l'IPS gauche de sept sujets normaux a été inhibé par la stimulation magnétique transcrânienne répétitive. Nous avons évalué le potentiel évoqué moteur (PEM) du premier interosseux dorsal et la MFP-IL lors de l'activité unimanuelle pour chaque main, avant et après l'inhibition de l'IPS. Il s'agit du premier article (da Silva *et al.*, 2019c) à évaluer l'effet de la lésion virtuelle d'un composant du circuit moteur-linguistique générée par la rTMS pour l'évaluation du langage incarné.

L'augmentation de l'amplitude et de la durée du PEM du premier interosseux dorsal droit a montré que le M1 gauche a subi une libération à la suite de l'inhibition de l'IPS gauche, c'est-à-dire une augmentation de son état d'excitabilité. Ce résultat est en ligne avec les études qui indiquent une forte connexion fonctionnelle entre ces deux centres (Koch *et al.*, 2010 ; Davare *et al.*, 2010). Cette réaction semble indiquer que l'influence exercée par l'IPS sur le M1 se déroule en continu et pas seulement dans les moments d'exécution d'une activité. La libération de M1 peut être due, à la fois, au retrait de la modulation directe de l'IPS sur M1 et à l'effet inhibiteur du retrait de l'action de l'IPS sur le cortex PMv gauche, qui à son tour a également libéré M1 (Davare *et al.*, 2010 ; Davare *et al.*, 2011). En outre, seulement le M1 gauche a réagi à l'inhibition de l'IPS gauche ce qui indique que l'effet modulateur continu de l'IPS sur M1 (soit directement,

indirectement via le cortex PMv gauche, ou les deux possibilités) devait être limité à l'hémisphère gauche.

La MFP-IL de la main droite n'a pas changé en fonction de l'inhibition de l'IPS gauche. En principe, cette conclusion semble contradictoire puisque, après l'inhibition de l'IPS, le cortex PMv a cessé de recevoir les informations qu'il était censé transmettre à la région de Broca en tant que relai de la voie dorsale (Verhagen *et al.*, 2008; Davare *et al.*, 2011; Sout et Chaminade, 2012). En fin de compte, l'aire de Broca a été privée d'informations, ce qui devrait générer une baisse de la MFP-IL.

Le maintien de l'effet modulateur de la force de préhension de la main droite induite par le langage à la suite de l'inhibition de l'IPS gauche semble indiquer que cette inhibition n'a pas influencé l'aire de Broca de manière significative. Ainsi, bien que l'activité de la voie dorsale soit réduite en fonction de l'inhibition de l'IPS (Davare *et al.*, 2011; Sout et Chaminade, 2012), la voie ventrale semble fournir suffisamment à l'aire de Broca les informations nécessaires à la production de la MFP-IL de la main droite. Dans ce cas, les informations des régions responsables de la phase d'intégration du traitement auditif (première phase) (Jung-Beeman, 2005) parviendraient à la région responsable de la phase de sélection (troisième phase) sans la participation des régions responsables de la phase d'activation (deuxième phase). Ainsi, la réduction des informations provenant de la région d'activation du traitement du langage (deuxième phase) entraînerait un renforcement des liaisons entre les régions d'intégration (première phase) et de sélection (troisième phase). Ce résultat semble donc indiquer que la phase d'activation n'ait pas une grande importance pour la production de MFP-IL, ou bien que l'IPS en question ne participait pas de manière significative à la phase d'activation. Cependant, puisque l'inhibition de l'IPS gauche a réduit significativement la MFP-IL de la main gauche, nos résultats ne semblent pas supporter cette dernière hypothèse.

Le maintien de MFP-IL à la suite de l'inhibition de l'IPS semble indiquer que la région de Broca joue un rôle important dans la génération de cette modulation et que ce rôle est indépendant, au moins partiellement, de l'intégrité de l'IPS.

Cependant, le maintien du profil modulateur de la main droite après l'inhibition de l'IPS, laisse toutefois présager une diminution de l'activation de l'aire de Broca, étant donné que l'information provenant de Broca rencontre un M1 excité et hyperréactif. Si l'influence modulatrice de la force de préhension exercée par Broca n'avait pas changé, le résultat serait plus intense qu'avant l'inhibition de l'IPS, car l'hyperréactivité de M1 le rendrait plus exubérant (Du *et al.*, 2016 ; Choi *et al.*, 2016 ; Salas *et al.*, 2018). Cette réduction de l'activité de l'aire de Broca ne semble toutefois pas significative.

La MFP-IL de la main gauche, normalement moins intense que celle de la main droite (da Silva *et al.*, 2018a), a fortement baissé à la suite de l'inhibition de l'IPS gauche. Puisque le niveau d'excitabilité de M1 droit n'a pas changé, la réduction de la MFP-IL peut être mise en évidence directement par l'analyse statistique. Ceci indique que l'inhibition de l'IPS gauche inhibe la MFP-IL dans l'hémisphère controlatéral.

Nos résultats semblent indiquer que la probable altération de la communication entre les deux cortex PMv n'a pas conduit à la reproduction de l'effet libérateur du cortex PMv gauche sur M1 gauche à l'hémisphère controlatéral. Dans ce cas, il semble que cette communication ne peut être active que dans des situations particulières et non continues, ou que la réduction de la communication entre les deux centres homologues n'a pas été en mesure d'altérer l'état d'activation normal du cortex PMv droit. Ces données sont importantes pour approfondir la discussion soulevée dans le premier article concernant la contribution de l'aire de Broca et de l'aire homologue de Broca pour la production de la MFP-IL de la main gauche.

L'une des hypothèses soulevées dans le premier article pour expliquer l'apparition de la MFP-IL de la main gauche lors d'une activité unimanuelle était basée sur l'aire homologue de Broca. Une fois que le traitement linguistique se produit simultanément

dans les deux hémisphères (Jung-Beeman, 2005), cette modulation pourrait être générée par l'aire homologue de Broca. Si tel était le cas, les informations provenant de l'aire homologue de Broca suivraient normalement vers le cortex PMv droit. Comme cette activité ne semble pas avoir été altérée par l'inhibition de l'IPS, la MFP-IL de la main gauche ne serait pas non plus modifiée par la rTMS de l'IPS gauche. Cependant, nous avons trouvé une forte réduction de la MFP-IL de la main gauche. Cette réduction permet ainsi de réfuter l'hypothèse que la MFP-IL de la main gauche lors d'une activité unimanuelle soit due à l'action exclusive de l'aire homologue de Broca. Étant donné que la connexion entre l'aire homologue de Broca, le cortex PMv droit et le M1 droit n'a pas changée à cause de l'inhibition de l'IPS, alors qu'il y a eu une réduction de la MFP-IL de la main gauche, on ne peut considérer que ces centres cérébraux sont les seuls responsables de la MFP-IL de la main gauche lors d'une activité unimanuelle. Toutefois, l'hypothèse que l'aire homologue de Broca génère la MFP-IL en recevant l'influence directe de l'aire de Broca semble plus raisonnable. La réduction de l'apport afférent à l'aire de Broca pourrait limiter considérablement sa capacité d'activer l'aire homologue de Broca qui nécessiterait un temps plus long pour déclencher une activation du cortex PMv semblable à celle générée avant l'inhibition de l'IPS. Cette moindre stimulation pourrait donc justifier, à la fois, la réduction expressive de la MFP-IL après inhibition de l'IPS et le RT plus élevé.

La génération de la MFP-IL exclusivement par l'aire de Broca ne peut pas non plus être réfutée, puisque la réduction de l'activation du cortex PMv gauche réduit de manière significative l'apport d'information à l'aire de Broca qui demande toujours le même cortex PMv pour influencer le M1 gauche et pour transmettre l'information au cortex PMv droit et, à partir de celui-ci, influencer M1 droit (Amunts et al, 2010 ; Muller et Meyer, 2014).

Bien que l'hypothèse selon laquelle l'aire de Broca soit la seule responsable de la MFP-IL de la main gauche lors de l'activité unimanuelle n'a pas été invalidée par la SMTr inhibitrice de l'IPS, cette hypothèse ne fournit pas de bases pour l'immense différence

entre le RT de la main gauche lors de l'activité bimanuelle symétrique et lors de l'activité unimanuelle, observée à la première étape de la recherche. L'aire homologue de Broca et le cortex PMv sont deux régions de grande connectivité fonctionnelle avec l'aire de Broca (Martin *et al.*, 2009b; Molinari *et al.*, 2013; Bernal *et al.*, 2015). Ainsi, nous considérons que la modulation de la force de préhension de la main gauche se produit à travers ces quatre centres (l'aire de Broca, l'aire homologue de Broca, le cortex PMv droite et le cortex PMv gauche), avec l'aire de Broca comme point d'origine : en même temps que l'aire de Broca influence le cortex PMv gauche de sorte à transmettre l'information à son homologue dans l'hémisphère droit, elle influence aussi son aire homologue pour que celle-ci agit également sur le cortex PMv droit. L'action du cortex PMv droit sur le M1 droit pour la génération de la MFP-IL serait donc due à ses afférences de Broca droite et du cortex PMv gauche. Cependant, ces considérations ont encore besoin de confirmation à travers des techniques d'imagerie, telles que la résonance magnétique fonctionnelle, ayant ces centres comme objets d'étude.

La portée de l'aire de Broca sur le traitement linguistique rend sa lésion si délétère à la production du langage. Les caractéristiques anatomophysiologiques de la vascularisation cérébrale élèvent l'artère cérébrale moyenne à la première position dans le classement des vaisseaux les plus touchés par un AVC, de sorte que la lésion de l'aire de Broca est une découverte fréquente en neurologie clinique (Nogles et Galuska, 2020; O'Sullivan, 2014). Sans surprise, l'aphasie non fluente est l'un des principaux objets d'étude pour la SMT (Lefaucheur *et al.*, 2011 ; Naeser *et al.*, 2012a ; Garcia *et al.*, 2013 ; Auriat *et al.*, 2015).

Selon la théorie du déséquilibre interhémisphérique, la région touchée devient hypoactive, alors que sa région homologue controlatérale devient hyperactive, et les deux changements sont considérés comme négatifs (Baron *et al.*, 2004). Dans ce contexte, la SMT est utilisée pour augmenter le degré d'activation de la région affectée, pour réduire l'hyperactivité de l'aire homologue controlatérale, ou pour mener à bien

les deux tâches simultanément dans le même patient (Dodd *et al.*, 2017). Dans une première réflexion, on pourrait dire que le plus grand impact de l'AVC se produit donc directement sur le lieu de la lésion et réflexivement sur son homologue, et la connexion entre ces deux régions est la principale répondante à la lésion. La théorie du déséquilibre interhémisphérique, à son tour, ne discute pas les effets de la lésion sur les réseaux neuronaux affectés, qu'ils soient ipsilatéraux ou contralatéraux à la lésion. En général, on considère que les centres voisins situés homolatéralement sont également en hypoactivité, tandis que les centres contralatéraux sont en hyperactivité (Baron *et al.*, 2004). Les études avec la SMT dans l'aphasie se concentrent donc sur la stimulation de l'aire de Broca et de M1 (Schlaug *et al.*, 2011), en excitant l'hémisphère gauche (Cotelli *et al.*, 2011 ; Trebastoni *et al.*, 2013 ; Dammekens *et al.*, 2014) et en inhibant leurs homologues dans l'hémisphère droit (Naeser *et al.*, 2012a, 2012b ; Garcia *et al.*, 2013). Certains articles, en obtenant de meilleurs résultats avec l'excitation qu'avec l'inhibition de l'aire homologue de Broca (Winhuisen *et al.*, 2005 ; Winhuisen *et al.*, 2007 ; Chieffo *et al.*, 2014 ; McCambrige *et al.*, 2018), ont montré que la révision de ces concepts peut être bénéfique. Ainsi, la troisième étape de notre étude a apporté un modèle inédit jusque-là : la stimulation excitatrice d'une région tertiaire homolatérale, pas endommagée et fortement liée à l'aire de la lésion. Nous croyons que ce modèle peut apporter des résultats importants pour l'étude de l'utilisation de la SMT dans le traitement des patients souffrant d'aphasie non fluente, ainsi que pour l'étude de l'extension de l'importance clinique du langage incarné. Les critères adoptés pour cette recherche ont donné lieu à un petit nombre de participants jusqu'à présent, de sorte que l'analyse de l'impact de cette stimulation sur la fonction linguistique est toujours en cours.

Toutefois, les données relatives à la fonction motrice et sensorielle des quatre patients traités ont apporté des résultats très importants, qui ont abouti à sa publication dans la revue *Brain Sciences*. Dans cet article, nous décrivons les résultats concernant la comparaison des scores à l'échelle Fugl-Meyer avant la période de la SMTr excitatrice

de l'IPS, immédiatement après et deux mois après sa conclusion. L'échelle Fugl-Meyer est l'outil d'évaluation indiqué pour évaluer l'évolution des patients victimes d'AVC (Gladstone *et al.*, 2002 ; Bushnell *et al.*, 2015).

Notre stimulation a apporté des gains aux scores liés à la fonction motrice, la fonction sensorielle et au niveau de la douleur, de manière variée pour chaque participant. Cette constatation appuie l'idée que l'IPS, bien que conservé par l'AVC, ait ses fonctions réduites en raison de l'endommagement d'une grande partie de ses connexions. Une étude menée avec des chats en 1983 a constaté que, bien que la zone d'infarctus puisse être facile à définir, le flux sanguin se trouvait réduit dans les zones environnantes intactes (Mies *et al.*, 1983). La réduction de la perfusion a été liée à la perte neuronale sélective, résultante de la lésion initiale, et qui peut être non contigüe à celle-ci (Baron *et al.*, 2014). La stimulation de l'IPS a conduit à une amélioration de la fonction motrice selon l'échelle Fugl-Meyer pour l'extrémité supérieure qui se rapporte à un gain de contrôle moteur fonctionnel et non à une libération dysfonctionnelle de l'activité corticale primaire. En ce sens, la stimulation excitatrice a mené la fonction motrice vers la normalité, alors que l'inhibition de l'IPS chez des sujets normaux a conduit à l'hyperactivité compensatrice de M1.

La stimulation excitatrice de l'IPS a amélioré la fonction motrice de l'extrémité supérieure de deux des trois participants stimulés, et le troisième était déjà au point maximum de l'échelle au début de l'expérience. Deux des participants ont présenté le score maximum dans la fonction sensorielle du membre supérieur affecté avant l'expérience, et ont maintenu ce score dans les évaluations suivantes. Le troisième participant, cependant, a atteint seulement la moitié du score maximum, et n'a eu aucun gain dans la fonction sensorielle du membre supérieur affecté avec la stimulation de l'IPS. En outre, la stimulation a également amélioré la fonction motrice de l'extrémité inférieure des trois participants, en même temps que la fonction sensorielle s'est améliorée. Les indices moteurs ont été cliniquement importants pour la première participante. À ce jour, néanmoins, aucune étude n'indique la variation requise de la

fonction sensorielle pour être considérée comme une différence cliniquement importante. Bien que nous devions considérer ces améliorations avec parcimonie en raison de la faible variation du score et du nombre limité de sujets, elles se sont produites chez les trois sujets évalués. Notre étude est la première à montrer que la stimulation magnétique excitatrice de l'IPS peut être bénéfique pour améliorer la fonction sensorielle motrice du membre inférieur affecté. La stimulation de la région M1 correspondant au niveau des membres inférieurs chez les patients de sclérose en plaques a provoqué une plus grande diminution de la spasticité et plus d'effets durables à travers la stimulation excitatrice (Centonze *et al.*, 2007). Chez les patients ayant subi un AVC, les résultats décrits sont discrets ou inexistants (Jayaram et Stinear, 2009; Ayache *et al.*, 2012; Guan *et al.*, 2017). Ainsi, cette stimulation a été en mesure d'apporter des changements pour tout l'hémicorps affecté. La différence entre les résultats obtenus pour les deux extrémités peut être due à la probabilité plus élevée de blessures des régions reliées au membre supérieur par rapport au membre inférieur, étant donné que celles-ci ont un emplacement supérieur et médian dans le cortex moteur primaire.

En s'appuyant sur plusieurs études qui soulignent la pertinence de la récupération de la fonction sensorielle pour potentialiser les gains de la fonction motrice chez les patients victimes d'AVC (Walker *et al.*, 2014 ; Borich *et al.*, 2015 ; Bolognini *et al.*, 2016 ; Choi *et al.*, 2016), notre étude suggère que la stimulation excitatrice de l'IPS est une approche plus prometteuse que la stimulation directe de M1, car elle est capable de modifier positivement la fonction motrice et la fonction sensorielle, en se potentialisant mutuellement.

La quatrième étape de la recherche, décrite au chapitre V, a été conçue et exécutée au cours du premier semestre de 2018. À cette étape, 18 sujets adultes en bonne santé et 17 participants avec aphasia non fluente ont été évalués pour la MFP-IL. Tous les sujets en bonne santé ont été évalués avec les six verbes d'action : *écrire*, *dessiner*, *tenir*, *tirer*, *attacher* et *conduire*. Les verbes *écrire* et *dessiner* ont été choisis parce qu'ils

représentent des actions qui ne sont pas effectuées par la main gauche chez une population de droitiers cohérents. Les verbes *tenir* et *tirer* ont été sélectionnés car ils représentent des actions également effectuées par la main non dominante, même si celles-ci sont préférentiellement exécutées par la main dominante. Enfin, les verbes *attacher* et *conduire* ont été choisis pour décrire une activité bimanuelle, bien qu'asymétrique. Une activité bimanuelle asymétrique est une activité dont les deux mains agissent ensemble, mais avec des mouvements qui ne se reflètent pas, comme lors de la pratique du piano. Ainsi, les verbes ont été regroupés en trois catégories liées à l'utilisation de la main gauche chez les droitiers cohérents : verbes d'action non applicable, verbes d'action facultative et verbes d'action partagée.

Les six verbes d'action ont modulé la force de préhension. Ainsi, le fait qu'il s'agissait d'un verbe dont l'action exprimée est non applicable, facultative ou partagée par rapport à la main gauche n'a pas empêché aucun des verbes de moduler la force de préhension. En outre, l'ANOVA a révélé qu'il n'y a pas eu de différence entre les courbes de modulation, de sorte que la nature de l'action décrite par le verbe n'a pas influencé l'intensité de la modulation de la force. La modulation de la force de préhension, par conséquent, s'est révélée indépendante de la probabilité que l'action soit effectuée par la main gauche, ou de la probabilité que la main gauche travaille de façon unimanuelle ou bimanuelle asymétrique.

Ces résultats valident les données obtenues dans la première et la deuxième étape de la recherche, et indiquent que le langage incarné est principalement lié au site responsable de l'action, comme les membres inférieurs, supérieurs ou la bouche, mais pas avec la fonctionnalité de l'action. Une telle constatation renforce la notion selon laquelle le langage incarné est fortement ancré dans les liens que les centres impliqués dans le contrôle moteur et le traitement linguistique entretiennent entre eux, renforçant ainsi la dominance de l'hémisphère gauche sur la MFP-IL (Stout et Chaminade, 2012 ; Marino *et al.*, 2017).

L'analyse du temps de réaction de chaque verbe, cependant, a montré des différences entre eux. Les verbes *écrire* et *tirer* ont présenté les plus bas RT, étant les seuls à avoir leur RT dans la première phase du traitement linguistique. Les verbes d'action partagée *attacher* et *conduire* ont montré les temps de réaction les plus élevés. Étant donné qu'ils sont des verbes descripteurs d'action bimanuelle, bien qu'asymétrique, l'hémisphère droit se trouve davantage activé lors de l'exécution de ces tâches (Walsh *et al.*, 2008, Nishiyori *et al.*, 2016). Cependant, à ce jour, aucune étude d'imagerie n'a spécifiquement évalué les verbes de l'étude. En revanche, *dessiner* a montré le troisième plus grand RT, et la littérature décrit une plus grande activation de l'hémisphère droit pour mener à bien cette tâche. Ainsi, les résultats de l'analyse du temps de réaction semblent indiquer que la plus grande implication de l'hémisphère droit dans l'accomplissement de la tâche a contribué négativement à l'augmentation progressive de la modulation de la force. À l'extrémité opposée de cette analyse, le verbe *écrire*, dont l'activation est décrite dans la littérature comme étant essentiellement latéralisée à gauche (Potgieser *et al.*, 2015), a présenté le plus bas RT. Dans notre étude, deux verbes ont présenté un RT inférieur à celui observé pour la condition unimanuelle gauche (selon l'article publié dans la revue PLOS ONE et reproduit au Chapitre II), un verbe a eu la même RT et trois autres ont présenté un RT supérieur. Le RT moyen de 326,7 ms tombe dans l'intervalle décrit dans l'article, soit 320-330 ms (Silva *et al.*, 2018a). Le RT de la MFP-IL de la main gauche à l'activité unimanuelle est donc une fonction directe du verbe d'action utilisé comme stimulus linguistique.

Les deux verbes d'action facultative ont montré une modulation très similaire au verbe *écrire* jusqu'au début de la première étape du traitement auditif (300 ms). En fait, une ANOVA à mesures répétées à un facteur, effectuée en divisant les verbes en deux blocs — *écrire*, *tirer* et *tenir* contre *dessiner*, *conduire* et *attacher* — pour les premières 300 ms a détecté une différence significative entre eux ($F_{[1,106]} = 5\,700$, $p = 0,018\,7$). La différence entre les deux blocs disparaît dans la deuxième phase du traitement

linguistique, lorsque tous les verbes atteignent leur RT. Bien que la latéralisation du traitement linguistique du verbe « tenir » et du verbe « tirer » n'a pas été étudiée d'une façon isolée, ces verbes décrivent une action facultative comme « atteindre » et « prendre », suggérant que leur traitement présente les mêmes caractéristiques de latéralisation. De plus, « tenir » et « tirer » sont des actions décrites comme des composantes de l'atteinte et de la prise (Quallo et al., 2012; Brandi et al., 2014; Sburlea et Müller-Putz, 2018) ce qui corrobore l'hypothèse selon laquelle le traitement de ces verbes est également latéralisé à gauche.

En bref, la fonctionnalité liée au verbe d'action ne semble pas influencer la génération de la MFP-IL ni l'intensité de la modulation. Pourtant, la plus grande implication de l'hémisphère droit a signifié que le temps requis pour que la modulation devienne significative était plus long, par rapport aux verbes de traitement prédominant à gauche. Ainsi, il est conclu que l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit contribuent l'un comme l'autre à la production de la modulation de la force de préhension induite par le langage de la main gauche.

Nos résultats semblent être en accord avec les différentes études qui indiquent la dominance de l'hémisphère gauche dans le traitement linguistique et dans l'expression du langage incarné associées aux verbes d'action évalués. Cette dominance a été démontrée par la réponse de la main droite dans la condition unimanuelle et dans la condition bimanuelle symétrique, dans le maintien de la MFP-IL après l'inhibition de l'IPS et aussi dans les réponses obtenues par la main gauche dans les mêmes conditions et situations expérimentales. Également, nos résultats semblent indiquer que l'hémisphère droit joue un rôle dans l'expression du langage incarné par la main gauche. Cette expression est surprenante, car lorsqu'on utilisait des listes de mots plutôt que des phrases, on ne s'attendait pas à une participation de l'hémisphère droit. En général, la littérature indique que la participation de l'hémisphère droit au traitement linguistique se limite au traitement prosodique, connotatif ou empathique (Zatorre *et al.*, 1992; Kotz *et al.*, 2003; Schmidt *et al.*, 2007; Rota *et al.*, 2009; Hooker *et al.*, 2010).

À l'aide de listes de mots, notre étude a évalué l'implication de l'hémisphère droit dans une situation où les aspects prosodiques, connotatifs et empathiques pouvaient être considérés comme inexistantes. Ainsi, nos résultats indiquent que l'hémisphère droit joue un rôle dans l'expression du langage incarné associé aux verbes étudiés dans une situation d'évaluation dénotative.

Définir la manière dont l'hémisphère droit participe au traitement du langage est un aspect crucial de la thérapie des patients souffrant de l'aphasie non fluente due à un AVC de l'hémisphère gauche. Plusieurs études indiquent que le GFI-D devient plus actif après une lésion du GFI-G (Werhahn *et al.*, 2003; Naeser *et al.*, 2004; Thiel *et al.*, 2006). Cette suractivité est généralement associée à un pronostic plus sombre pour la récupération de la fonction du langage. En conséquence, un certain nombre d'études ont cherché à réduire cette suractivité par moyen la SMTr inhibitoire afin d'améliorer la fonction linguistique (Schlaug, 2011; Naeser *et al.*, 2012a,b; Ilkhani *et al.*, 2017). Par ailleurs, peu d'autres études ont cherché à stimuler le GFI-D par moyen la SMTr à haute fréquence et ont obtenu des résultats positifs similaires (Winhuisen *et al.*, 2005; Al-Janabi *et al.*, 2014; Chieffo *et al.*, 2014). Cependant, la SMTr est toujours principalement utilisée dans la recherche. Le traitement de l'aphasie non fluente est effectué par des orthophonistes en utilisant différentes techniques. L'une de ces techniques, la thérapie mélodique et rythmée, associe des exercices de langage au mouvement de la main gauche afin de favoriser l'engagement de l'hémisphère droit à la récupération de la parole. Ainsi, alors que les chercheurs qui utilisent la SMTr pour traiter l'aphasie non fluente considèrent que la participation de l'hémisphère droit est nuisible, la thérapie de l'intonation mélodique la considère comme une ressource importante. Pourtant, tous ces travaux et techniques s'accordent sur le caractère crucial de la participation de l'hémisphère gauche.

Il convient de noter que les résultats des tests de fluidité verbale et de dénomination d'objet dans ces études ne sont pas expressifs (Martin *et al.*, 2009a; Naeser *et al.*, 2012). De plus, il n'y a pas de valeur de différence minimale cliniquement importante pour le

test de fluence verbale et le test de dénomination de Boston. Les valeurs de différence minimale cliniquement importante indiquent si les résultats obtenus étaient non seulement statistiquement significatifs, mais également s'ils étaient significativement perceptibles par le patient.

Dans l'étude menée auprès de participants présentant une aphasie non fluente due à un AVC de l'hémisphère gauche, deux tiers de l'échantillon avaient la MFP-IL pour au moins un des verbes d'action utilisé comme stimulus. Trois verbes ont induit la modulation de la force de préhension dans une partie importante de l'échantillon. Le verbe *tirer* modulait la force dans près de la moitié de l'échantillon, et *dessiner* et *attacher* modulaient la force de préhension d'un tiers ou plus de l'échantillon. Cette modulation pointe vers une expression résiduelle du langage incarné chez les patients présentant des lésions importantes de l'hémisphère gauche. Comme nous avons discuté précédemment, la participation du GFI-G semble être cruciale pour la MFP-IL, c'est-à-dire pour l'expression du langage incarné dans nos expérimentations. Ainsi, nos données suggèrent que l'activité résiduelle du GFI-G produisait la MFP-IL. Cependant, cette activité résiduelle n'a pas été en mesure de produire une modulation pour tous les verbes d'action utilisés dans l'étude. Il est à noter que *dessiner* et *attacher* ont modulé la force de préhension dans au moins un tiers de l'échantillon. Ces données suggèrent que la participation de l'hémisphère droit pourrait avoir joué un rôle important pour cette modulation de la force de préhension. Dans ce contexte, l'action complémentaire de l'hémisphère droit à l'activité résiduelle de GFI-G a permis la production de la modulation de la force de préhension induite par ces deux verbes.

Cependant, le groupe des verbes de traitement bi-hémisphérique cérébral aussi comprenait le verbe *conduire*. À l'inverse, ce verbe présentait la plus faible proportion entre les tests effectués et l'occurrence de la modulation. Ce résultat semble affaiblir l'hypothèse d'une plus grande pertinence de l'hémisphère droit pour l'occurrence de la modulation observée pour les verbes *dessiner* et *attacher*. En comparant les trois verbes, on constate que *conduire* décrit une action généralement acquise ultérieurement

par rapport à *dessiner* et *attacher*. Étant donné que l'incarnation de l'action est basée sur l'expérimentation et l'expérience, certaines études indiquent qu'elle pourrait se développer tout au long de la vie (Thelen *et al.*, 2001; Boncoddio *et al.*, 2010; Wellsby et Pexman, 2014; Marshall, 2016). Parallèlement, l'incarnation de l'action semble avoir tendance à diminuer avec le vieillissement (Costello et Bloesch, 2017). Une action dont l'incarnation s'est produite plus tard dans la vie de l'individu pourrait-elle être plus facilement perdue par rapport à une action incarnée plus tôt ?

Le verbe *tirer* a modulé la force de préhension de près de la moitié de l'échantillon, alors que *tenir* a modulé environ un quart de l'échantillon et *écrire* a modulé la force de préhension d'un seul participant. Comme décrit pour les verbes de traitement bi-hémisphérique, il n'est pas possible d'expliquer cette variabilité des résultats uniquement avec l'action de l'hémisphère gauche. Bien que toute action manuelle nécessite une stabilisation du membre supérieur, l'action de *tirer* réclame une plus grande collaboration des articulations proximales du membre supérieur, dont le contrôle moteur est en grande partie effectué par le tractus rubrospinal (van Kan et McCurdy, 2001, 2002; Kim *et al.*, 2018). La participation des noyaux de la base au langage incarné est encore peu étudiée, mais certaines études indiquent que ces noyaux peuvent jouer un rôle important (Cardona *et al.*, 2013; Kolodny et Edelman, 2015). Des altérations plastiques tardives du tractus rubrospinal ont été observées dans les cas de lésions graves du tractus corticospinal (Kim *et al.*, 2018) et pourraient être impliquées dans la récupération partielle de la motricité proximale et même distale du membre supérieur touché par l'AVC. La modulation de la force de préhension induite par le verbe *tirer* peut-elle être liée aux modifications plastiques du noyau rouge ?

Notre étude apporte des résultats intrigants qui nécessitent une analyse plus large et plus approfondie. Ces résultats peuvent indiquer de nouvelles voies à suivre dans la recherche scientifique. Ils peuvent aussi montrer que l'évaluation de la MFP-IL peut être un outil important pour évaluer et planifier la stratégie de traitement du patient atteint d'aphasie non fluente.

CONCLUSION

Les études menées au cours de ce doctorat ont permis d'élargir les connaissances sur le langage incarné en étudiant la modulation de la force de préhension des deux mains lors de l'activité bimanuelle symétrique ou unimanuelle et en utilisant des lésions virtuelles induites par la stimulation magnétique transcrânienne. Le rôle de l'hémisphère gauche a été mieux caractérisé par rapport à l'implication de l'aire de Broca dans la modulation de la force de préhension de la main droite lors de l'activité unimanuelle ou bimanuelle symétrique, ainsi qu'auprès de la main gauche dans les mêmes conditions.

L'inhibition de l'IPS par la SMTr a significativement réduit la MFP-IL de la main gauche, bien qu'elle n'ait pas eu d'influence sur la MFP-IL de la main droite. Ainsi, la participation de l'IPS gauche a été mise en évidence par rapport à la MFP-IL de la main gauche lors d'une activité unimanuelle, ce qui semble indiquer qu'il joue un rôle important dans l'expression du langage incarné associé à l'hémisphère droit. D'autre part, l'IPS gauche ne semble pas avoir de pertinence significative pour le langage incarné de l'hémisphère gauche, bien que son importance puisse avoir été compensée par l'aire de Broca dans notre étude. Les mécanismes qui auraient pu permettre à l'aire de Broca de compenser la réduction des informations transmises par la voie dorsale doivent être étudiés de façon plus approfondie.

L'hémisphère gauche s'est avéré essentiel pour la MFP-IL de la main gauche lors de l'activité unimanuelle. Ceci pourrait être lié à la modulation trouvée durant les trois phases du traitement linguistique. Nous avons trouvé que cette modulation est indépendante du verbe d'action évalué et de la probabilité de la main gauche

d'effectuer l'action. Parmi les dix-sept participants souffrant d'aphasie non fluente à la suite d'un AVC avec d'autres régions lésées au-delà du cortex frontal, douze ont présenté de la modulation de la force de préhension induite par au moins un verbe bien qu'aucun patient n'ait présenté de la modulation pour plus de trois verbes.

La participation de l'hémisphère droit dans la MFP-IL a été soulevée à la fin de la première étape de la recherche, et cette participation a été un peu plus définie dans la deuxième étape. À la fin de la quatrième étape, nous avons observé que l'hémisphère droit a augmenté le temps de réaction de certains verbes et a influencé la progression de la MFP-IL de la main gauche durant la première phase du traitement linguistique, de sorte qu'il a été possible de distinguer les verbes avec traitement latéralisé à gauche et ceux avec traitement bilatéral. Un traitement linguistique moins latéralisé semble être lié à la production de la MFP-IL observée chez certains participants présentant une aphasie non fluente due à un AVC de l'hémisphère gauche.

Enfin, il a été possible de relier la modulation de la force de préhension de certains verbes à la performance au test de dénomination de Boston et les tests de fluidité verbale.

Toutefois, la troisième étape a été limitée par le nombre réduit de participants. La deuxième étape a été développée pendant 20 mois et a eu très peu de participants. Le nombre limité de participants dans la deuxième étape a influencé la puissance statistique des observations et a endommagé l'analyse des effets de l'inhibition de l'IPS sur la MFP-IL lors de l'activité bimanuelle symétrique. Cette analyse pourrait montrer si le déséquilibre entre le degré d'activation de M1 gauche et M1 droite résultant de l'inhibition de l'IPS gauche apporterait un résultat différent de celui observé dans la première étape concernant la MFP-IL lors d'une activité bimanuelle symétrique pour chacune des mains.

De la même manière, les résultats relatifs à la quatrième étape pourraient être mieux exploités avec un échantillon plus large de participants atteints d'aphasie non fluente.

La force d'une corrélation augmente de manière significative dans la mesure où il y a un plus grand nombre de paires. Un échantillon plus large pourrait présenter une distribution normale des données, ce qui permettrait l'application de test de corrélation de Pearson. Un minimum de 40 paires est indiqué pour que les données de corrélation de Pearson soient fiables, avec un risque réduit d'estimation des résultats supérieurs ou inférieurs aux résultats idéaux.

Outre le nombre de participants, l'utilisation du système international 10-20 à la deuxième et la troisième étapes a ajouté un facteur de variabilité sur le lieu de la SMTr. L'adoption du système international 10-20 à la deuxième étape a eu lieu, essentiellement, pour favoriser la comparaison des données de la deuxième étape aux données à obtenir lors de la troisième étape. De plus, l'utilisation du système international 10-20 facilite la reproductibilité de l'étude en réduisant les coûts associés à l'équipement. Ainsi, la duplication de la deuxième étape en utilisant un échantillon plus large et l'IRMf pour obtenir un meilleur emplacement du sillon intrapariétal ou d'une subdivision particulière de celui-ci, comme l'aire intrapariétale antérieure, pourrait donner des informations importantes sur la connectivité de l'IPS avec M1 et sur le rôle de l'IPS dans le langage incarné.

Les critères d'inclusion de la troisième étape sont directement responsables de l'échantillon limité obtenu jusqu'à présent. Toutefois, il convient de noter que ces critères ne doivent pas être modifiés. Le modèle d'étude décrit, avec le lobe pariétal intact dans un hémisphère affecté par l'AVC au point de générer une aphasie non fluente, est important pour une meilleure caractérisation du rôle de l'IPS dans le langage incarné. En outre, ce modèle est important pour l'étude de la potentialité de l'IPS comme zone d'intervention pour l'amélioration de la fonction linguistique. L'adoption d'un système de localisation basé sur l'IRMf, toutefois, pourrait réduire l'impact de la taille limitée de l'échantillon et fournir des résultats plus homogènes. Bien que les données recueillies à la troisième étape et publiées dans la revue *Brain Science* (da Silva et al., 2018b) ne soient pas liées à la fonction linguistique, celles-ci

montrent que la stimulation excitatrice de l'IPS dans le modèle d'étude proposé peut être d'une grande valeur clinique pour le patient et mérite donc une enquête plus approfondie.

Toutes ces limitations ont eu des répercussions sur le développement et l'analyse des résultats des études de la recherche, mais les résultats ont été significatifs et expressifs. Nos études ont démontré que l'évaluation de la MFP-IL peut être utilisée comme un outil d'étude pour le langage incarné. L'évaluation de la MFP-IL a apporté des informations importantes concernant la participation de l'aire de Broca, du sillon intrapariétal gauche et des hémisphères gauche et droit dans le traitement linguistique normal et altéré par lésion virtuelle sélective ou par l'AVC. Les résultats de la troisième étape ne nous permettent toujours pas de nous prononcer sur l'utilité de la stimulation excitatrice de l'IPS pour l'amélioration de la fonction linguistique chez les patients atteints d'aphasie non fluente jusqu'à présent. Cependant, les études menées à la quatrième étape suggèrent que l'évaluation de la MFP-IL chez les patients aphasiques peut contribuer à caractériser le patient en ce qui concerne la déficience fonctionnelle de l'hémisphère gauche affecté et de l'hémisphère droit non affecté, en fournissant d'importantes informations pour définir la meilleure stratégie de traitement pour ce patient.

ANNEXE A

FRÉQUENCES – MOT-CLÉS SUR PUBMED ET GOOGLE SCHOLAR

La colonne « s » indique les valeurs de fréquence obtenues en incluant le terme direct, tandis que la colonne « " " » contient les valeurs de fréquence obtenues en incluant le terme entre guillemets. Les recherches ont été réalisés le 19 décembre 2018.

mot-clé	PubMed		Google Scholar	
	s	" "	s	" "
Broca	4645	4645	95700	95700
left Broca	628	12	66600	667
Broca's area	2115	1204	97200	27500
Broca's region	1381	109	88000	4850
left IFG	746	278	65600	4870
left inferior frontal gyrus	11941	1424	180000	22400
left inferior frontal cortex	5100	248	244000	14200
left IFC	315	23	272000	375
TOTAL		7335		117000

mot-clé	PubMed		Google Scholar	
	s	" "	s	" "
Broca's homologue	87	15	43100	420
Broca's homolog	23	-	40200	127
Broca homolog	9	3		
right Broca	437	-	86900	1240
Broca's area homologue	82	9	16700	260
Broca's area homolog	24	-	14500	422
Broca's region homologue	39	-	36300	-
Broca's region homolog	11	-	38800	-
right IFG	588	213	39300	4340
right inferior frontal gyrus	10838	903	207000	17500
right inferior frontal cortex	4444	191	206000	13400
right IFC	183	31	281000	444
TOTAL		1259		24500

ANNEXE B

LISTE DES MOTS – TABLEAU COMPARATIF PORTUGAIS BRÉSILIEN- FRANÇAIS-ANGLAIS

La liste des verbes présentée ici a été utilisée tout au long de la recherche et a été publiée à titre de matériel complémentaire de l'article 1, présentée ici au Chapitre II

S1 Table. Words used in this study. The action verbs and the non-action nouns in Portuguese and their equivalents in French and English

	Portuguese verbs	French verbs	English verbs
1	Abrir	Ouvrir	To open
2	Acariciar	Caresser	To fondle
3	Agarrar	Saisir	To grasp
4	Alisar	Lisser	To smooth
5	Amarrar	Attacher	To tie
6	Anotar	Annoter	To annotate
7	Apertar	Appuyer	To compress
8	Apontar	Pointer	To point
9	Bater	Battre	To beat
10	Beliscar	Pincer	To pinch
11	Botar	Mettre	To set
12	Catar	Épouiller	To pick
13	Colocar	Placer	To place
14	Desenhar	Dessiner	To draw
15	Dirigir	Conduire	To drive
16	Escrever	Écrire	To write
17	Esfregar	Frotter	To rub
18	Estalar	Craquer	To snap
19	Fechar	Fermer	To close
20	Juntar	Joindre	To join
21	Lançar	Lancer	To throw
22	Lavar	Laver	To wash
23	Mexer	Mélanger	To stir
24	Misturar	Mélanger	To mix
25	Pegar	Prendre	To take
26	Pintar	Peindre	To paint
27	Por	Mettre	To place
28	Puxar	Tirer	To pull
29	Rabiscar	Griffonner	To scribble
30	Receber	Recevoir	To receive
31	Retirar	Rétirer	To withdraw
32	Riscar	Risquer	To scratch
33	Segurar	Tenir	To hold
34	Soltar	Détacher	To drop
35	Tomar	Prendre	To seize

	Portuguese nouns	French nouns	English nouns
1	Abraço	Embrassade	Hug
2	Água	Eau	Water
3	Antena	Antenne	Antenna
4	Apito	Sifflet	Whistle
5	Aranha	Araignée	Spider
6	Avião	Avion	Avion
7	Bola	Ballon	Ball
8	Bolsa	Bourse	Bag
9	Brinquedo	Jouet	Toy
10	Caderno	Cahier	Notebook
11	Carro	Voiture	Car
12	Domingo	Dimanche	Sunday
13	Dominó	Domino	Domino
14	Escada	Escalier	Ladder
15	Escola	École	School
16	Estrela	Étoile	Star
17	Giló	Gilo	Giloh
18	Lanche	Colation	Snack
19	Leite	Lait	Milk
20	Mala	Bagage	Suitcase
21	Mamãe	Mère	Mother
22	Mochila	Sac-à-dos	Schoolbag
23	Papai	Père	Father
24	Pato	Canard	Duck
25	Pé	Pied	Foot
26	Prego	Clou	Nail
27	Rato	Souris	Mouse
28	Relógio	Montre	Clock
29	Repolho	Chou	Cabbage
30	Reunião	Réunion	Meeting
31	Sapato	Chaussure	Shoe
32	Sapo	Grenouille	Frog
33	Tábua	Planche	Board
34	Tatu	Tatou	Armadillo
35	Urso	Ours	Bear

ANNEXE C

LES AFFICHES PRÉSENTÉES DANS LA XV CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE
DU CRER – VERSIONS ORIGINALES EN PORTUGAIS BRÉSILIEN

AFFICHE 1

MODULAÇÃO DA FORÇA DE PREENSÃO DA MÃO ESQUERDA PELOS VERBOS DE AÇÃO ESCREVER E DESENHAR EM ADULTOS



Ronaldo Luis da Silva¹
Francielly Ferreira Santos²
Sueli Toshie Inoue³
Angela Maria Costa de Souza⁴
Victor Frak⁵

¹ fisioterapeuta, doutorando na Université du Québec à Montréal, Montréal, QC – e-mail: rlsfisio@gmail.com
² fisioterapeuta, serviço de neurofisiologia e neuromodulação do Centro de Reabilitação e de Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER, Goiânia, GO
³ terapeuta ocupacional, serviço de neurofisiologia e neuromodulação do Centro de Reabilitação e de Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER, Goiânia, GO
⁴ médica neurofisiologista, serviço de neurofisiologia e neuromodulação do Centro de Reabilitação e de Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER, Goiânia, GO
⁵ médico neurologista, professor da Université du Québec à Montréal, Montréal, QC

INTRODUÇÃO

A modulação da força de preensão por meio de verbos de ação manual tem sido descrita para a mão direita¹. No entanto, a ocorrência desse tipo de modulação para a mão esquerda em atividade unimanual ainda não foi descrita. A lateralidade do indivíduo indica que uma mão tem preponderância sobre a outra com relação à execução de ações manuais. Para uma parcela significativa da população destra consistente, “escrever” e “desenhar” são verbos de ação que denotam atividades realizadas exclusivamente com a mão direita. Porém, enquanto “escrever” reflete uma ação de maior mobilização do hemisfério esquerdo^{2,3}, “desenhar” reflete uma ação de maior mobilização do hemisfério direito⁴.

OBJETIVO

Avaliar a ocorrência de modulação da força de preensão da mão esquerda por meio de dois verbos de ação manual distintos.

MÉTODO

Sete indivíduos adultos saudáveis foram avaliados (39,81 anos $\pm$ 9,94). Enquanto sustentavam uma célula de carga por meio de uma pinça tridigital (Fig. 1), de olhos fechados, eles ouviam uma lista de palavras de cerca de um minuto de duração, e eram orientados a contar o número de repetições da palavra chave. A palavra-chave foi “desenhar” em duas listas e “escrever” em outras duas. No total, houve 18 ocorrências de cada verbo para cada indivíduo. A célula de carga estava acoplada a um sistema capaz de registrar a força de preensão exercida a cada milissegundo. A variação da força exercida ao longo de um segundo após o início da palavra-chave foi analisada⁵. Para isso, os dados foram agrupados em blocos de 50ms de duração a partir dos 100ms após o início da palavra para cada sujeito, e os blocos foram comparados entre si para observar se houve uma variação significativa da força de preensão com $p < 0,05$ ao teste de Student. Os dados referentes a cada verbo também foram comparados entre si.



Figura 1 – Sensor de carga e posicionamento dos dedos.

RESULTADOS

A modulação da força foi observada pela variação da força significativa entre os blocos, o que ocorreu entre 100ms e 250ms para “escrever” e entre 100ms e 300ms para “desenhar”. A curva para “escrever”, no entanto, sofreu uma queda em 550ms, quando a diferença entre este bloco e o bloco dos 100ms não diferiu estatisticamente. Nenhum bloco posterior a 550ms diferiu estatisticamente dele. A curva para “desenhar”, por sua vez, apresentou um crescimento contínuo durante todo o período analisado. Observou-se, assim, diferença significativa entre a modulação exercida por cada verbo a partir dos 500ms (Fig. 2).

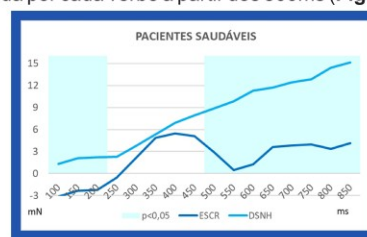


Figura 2 – Gráfico das curvas de força em relação ao tempo para cada verbo. ESCR: curva correspondente ao verbo escrever. DSNH: curva correspondente ao verbo desenhar. Área em azul claro corresponde aos blocos em que se observou diferença significativa entre os dois verbos ($p < 0,05$). Força em milinewtons e tempo em milissegundos.

CONCLUSÃO

Verbos de ação manual modulam a força de preensão mão esquerda em atividade unimanual. Ainda que os dois verbos escolhidos reflitam ações exclusivas da mão direita, os aspectos próprios de cada ação influenciaram nesta modulação, indicando que o hemisfério direito pode participar dessa modulação conforme a ação exija sua mobilização.

PALAVRAS-CHAVE: força de preensão; processamento linguístico; modulação da força; semântica.

APOIO FINANCEIRO: RLS é bolsista do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil, pelo programa Ciências sem Fronteiras. CRER, CML-UQAM.

REFERÊNCIAS

1. Frak V, Nazir T, Goyette M, Cohen H, Jeannerod M. Grip force is part of the semantic representation of manual action verbs. PLOS ONE. 2010;5(3):e9728. doi:10.1371/journal.pone.0009728.
2. Polgeer AR, van der Hout A, de Jong EM. Cerebral activations related to writing and drawing with each hand. PLOS ONE. 2015;10(5):e0128723. doi:10.1371/journal.pone.0128723.
3. Hornitz SG, Gallea C, Nagee-Ullah M, Hallett M. Functional anatomy of writing with the dominant hand. PLOS ONE. 2013;8(7):e67931. doi:10.1371/journal.pone.0067931.
4. Chedociaz M, Novick A, Rotherham P, Bickerton WL, Humphreys GW, Demeyere N. The neural substrates of drawing: a voxel-based morphometry analysis of constructional, hierarchical, and spatial representation deficits. J Cogn Neurosci. 2014;26(12):2701-15. doi:10.1162/jocn.2014.00664.
5. Nazir TA, Hryciuk L, Moreau Q, Frak V, Cheyette A, Orlé, et al. A simple technique to study embodied language processes: the grip force sensor. Behav Res Methods. 2015. doi:10.3758/s13428-015-0606-7.

AFFICHE 2

MODULAÇÃO DA FORÇA DE PRENSÃO DA MÃO ESQUERDA PELOS VERBOS DE AÇÃO ESCREVER E DESENHAR EM PACIENTES COM AFASIA DECORRENTE DE ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL



Ronaldo Luis da Silva¹
Isabella Maria Gonçalves Mendes²
Angela Maria Costa de Souza³
Victor Frak⁴

¹ fisioterapeuta, doutorando na Université du Québec à Montréal, Montréal, QC – e-mail: rlsfisio@gmail.com

² fonoaudióloga, serviço de neurofisiologia e neuromodulação do Centro de Reabilitação e de Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER, Goiânia, GO

³ médica neurofisiologista, serviço de neurofisiologia e neuromodulação do Centro de Reabilitação e de Readaptação Dr. Henrique Santillo – CRER, Goiânia, GO

⁴ médico neurologista, professor da Université du Québec à Montréal, Montréal, QC

INTRODUÇÃO

A modulação da força de preensão por meio de verbos de ação manual tem sido descrita para a mão direita¹. Um estudo piloto conduzido no CRER observou que esta modulação também ocorre para a mão esquerda em atividade unimanual, sendo mais intensa para o verbo "desenhar" em relação ao verbo "escrever" em indivíduos destros.

OBJETIVO

Avaliar a ocorrência de modulação da força de preensão da mão esquerda por meio de dois verbos de ação manual distintos em pacientes com afasia decorrente de acidente vascular encefálico frontoparietotemporal esquerdo, em um estudo piloto.

MÉTODO

Foram avaliados seis pacientes (55,41 anos $\pm$ 8,32, 3,4 anos $\pm$ 1,89 pós-AVC), todos com hemiplegia do membro superior direito, em uma amostra de conveniência. Enquanto sustentavam uma célula de carga por meio de uma pinça tridigital com a mão esquerda^{Figura 1}, de olhos fechados, eles ouviam uma lista de palavras de cerca de um minuto de duração, e eram orientados a contar o número de repetições da palavra chave. A palavra-chave foi "desenhar" em duas listas e "escrever" em outras duas. A célula de carga estava acoplada a um sistema capaz de registrar a força de preensão exercida a cada milissegundo. A variação da força exercida ao longo de um segundo após o início da palavra-chave foi analisada². Para isso, os dados foram agrupados em blocos de 50ms de duração a partir dos 100ms após o início da palavra para cada sujeito, e os blocos foram comparados entre si para observar se houve uma variação significativa da força de preensão com $p < 0,05$ ao teste de Student. Os dados referentes a cada verbo também foram comparados entre si.



Figura 1 – Sensor de carga e posicionamento dos dedos.

RESULTADOS

Não se observou a ocorrência de modulação da força de preensão manual, uma vez que os testes t sequenciais não indicaram haver diferença significativa entre os blocos para cada verbo. Também não se encontrou diferença estatística entre os blocos das duas palavras^{Figura 2}.

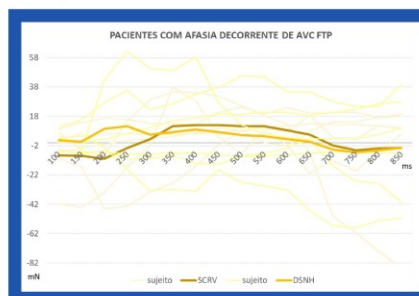


Figura 2 - Gráfico das curvas de força em relação ao tempo para cada verbo. ESCR: curva correspondente ao verbo escrever. DSNH: curva correspondente ao verbo desenhar. Traços em amarelo e bege claros representam as curvas correspondentes a cada participante. Força em milinewtons e tempo em milissegundos.

CONCLUSÃO

Não se encontrou modulação da força de preensão da mão esquerda em sujeitos afásicos em decorrência de acidente vascular cerebral com comprometimento frontotemporo-parietal esquerdo. É necessário, porém, um maior controle da similaridade da lesão na amostra e um maior número de participantes para uma melhor conclusão.

PALAVRAS-CHAVE: afasia; processamento linguístico; modulação da força; semântica.

APOIO FINANCEIRO: RLS é bolsista do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil, pelo programa Ciências sem Fronteiras. CRER. CML-UQAM.

REFERÊNCIAS

1. Frak V, Nazir T, Goyette M, Cohen H, Jeannerod M. Grip force is part of the semantic representation of manual action verbs. PLOS ONE. 2010;5(3):e9728, doi:10.1371/journal.pone.0009728.
2. Nazir TA, Hryciuk L, Moreau Q, Frak V, Cheylus A, Ott L, et al. A simple technique to study embodied language processes: the grip force sensor. Behav Res Methods. 2015, doi: 10.3758/s13428-015-0696-7

ANNEXE D

RÉSUMÉ ET CERTIFICAT DE PRÉSENTATION – CONFÉRENCE BRAIN-BODY-COGNITION – HARVARD MEDICAL SCHOOL

An evaluation of the left-hand grip force modulation in right-handed healthy subjects and right-sided hemiplegic stroke patients

Ronaldo L da Silva¹, Angela MC de Souza², Francielly F Santos², Sueli T Inoue², Isabella MG Mendes² and Victor Frak¹

¹ Faculty of Sciences, Université du Québec à Montréal, Montreal, Quebec, Canada and ²Centro de Reabilitação e de Readaptação Dr Henrique Santillo – CRER, Goiânia, Goiás, Brazil

Email: da_silva.ronaldo_luis@courrier.uqam.ca

Keywords: Embodied language, stroke, grip force modulation, left-hand

Objective: To evaluate if individuals with left frontotemporoparietal lesion (FTP) due to stroke present grip force modulation by listening to action-verbs related to hand function, as occurs to the right-hand of healthy right-handed individuals. Since the occurrence of language-induced modulation for the left-hand has not yet been described, we also investigated it in right-handed normal subjects.

Method: Following the Ethical Committee approbation, seven healthy right-handed adult subjects (39.81 years $\pm$ 9.94) and six right-handed patients with right-sided hemiplegia due to the FTP lesion (55.41 years $\pm$ 8.32, 3.4 years $\pm$ 1.89 post-stroke) were evaluated. Holding a load cell with a three-digital pinch and keeping the eyes closed, they listened to a playlist and were told to mentally count the number of repetitions of the keyword. Patients should be able to mentally count and pronounce the result or indicate it by gesture. The keyword was "to draw" in two playlists and "to write" in another two. The exerted force at each millisecond from 200 ms prior the keyword to 1000 ms after its onset was analyzed. Data were averaged by the 200 ms

prior the word onset mean force and grouped in 50 ms duration blocks from 100ms after the word onset for each subject. A one-way repeated measure ANOVA was conducted to evaluate the occurrence of grip force modulation and a two-way ANOVA was conducted to compare the keywords for each group.

Results: For the normal subjects, the modulation of the force started at 350 ms [$F(1,474,19162) = 3.898, p < 0.05$] compared to baseline. The modulation induced by “to draw” was greater than that induced by “to write” [$F(1,192) = 16.935, p < 0.001$]. For the patients, there was no significant modulation compared to baseline [$F(2.142,23,571) = 1.119, p = 0.347$]. Likewise, there was no difference between the keywords [$F(1,160) = 0.088, p = 0.766$].

Conclusion: we didn’t find left-hand language-induced grip force modulation in stroke patients with massive lesion of the left hemisphere as observed in normal subjects. The results suggest a left hemisphere dominance in the language-induced modulation for the ipsilateral hand in unimanual condition.

MOVEMENT

BRAIN • BODY • COGNITION

INTERNATIONAL CONFERENCE

at the Joseph B. Martin Conference Center

at **Harvard Medical School**

Boston, MA, USA.

27-29 July 2018

This is to certify that:

Ronaldo L da Silva

Presented a paper entitled,

An evaluation of the left-hand grip force modulation in right-handed healthy subjects and right-sided hemiplegic stroke patients

at the Conference on Movement and Cognition
at the Joseph B. Martin Center of Harvard Medical School
27-29 July 2018

Prof. Gerry Leisman

CHAIR SCIENTIFIC COMMITTEE

Movement and Cognition Conference

Full Professor Neuro- & Rehabilitation Sciences and Research Fellow

University of Haifa

Faculty of Social Welfare and Health Sciences

Abba Khoushy Ave. 199, Eshkol Tower, Rm. 910

Mt. Carmel, Haifa, Israel 3498838

Profesor de Neurología Restaurativa

Universidad de Ciencias Médicas

Facultad 'Manuel Fajardo'

Instituto de Neurología y Neurocirugía

Neurofisiología Clínica

Ciudad de la Habana, Cuba

Avraham Fried

C.E.O.

ANNEXE E

L’AFFICHE PRÉSENTÉE DANS LE XII CONGRESSO BRASILEIRO DE
DOENÇAS CEREBOVASCULARES (CONGRÈS BRÉSILIEN DES
MALADIES CÉRÉBROVASCULAIRES) – AVC 2019 – VERSION
ORIGINAL EN PORTUGAIS BRÉSILIEN

High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the P3 point in chronic stroke patients – a 9-months follow-up



AVC²⁰19
XII CONGRESSO BRASILEIRO
DE DOENÇAS CEREBOVASCULARES
17 a 19 de outubro de 2019, Goiânia-GO

da Silva, Ronaldo Luis; de Souza, Angela Maria Costa; Santos, Francielly Ferreira; Inoue, Sueli Toshie; Higgins, Johanne; Frak, Victor

Introduction

Three chronic left-hemisphere stroke patients with right-sided hemiparesis (C1: 49.83/2.75, C2: 53.17/3.83, C3: 63.33/3.08 years-old at stroke/ years post-stroke, respectively) received two weeks (five days/week) of rTMS at 10 Hz on the P3 point (international 10–20 system - intraparietal sulcus region). As an inclusion criterion, the stroke should have spared the parietal cortex. Sensorial and motor functions were evaluated before, after and two months post-treatment by the Fugl-Meyer Assessment for Lower (LL) and Upper Limbs (UL). They had improvements in both functions for both members, and the data were published (Brain Sci. 2018, 8(5), 78).

Objectives

To evaluate long-term effects of the rTMS P3 point in chronic stroke patients.

Method

Patients were evaluated by the Fugl-Meyer Assessment for UL and LL six- and nine-months post-treatment.

		UL					LL					
	max	A1	A2	A3	A4	A5	A1	A2	A3	A4	A5	max
PATIENT C1												
motor	66	66	66	66	65	65	27	33	34	34	34	34
sensory	12	12	12	12	12	12	10	10	12	12	12	12
ROM	24	24	24	24	24	24	20	20	20	20	20	20
joint pain	24	23	23	22	23	23	10	12	14	12	12	20
PATIENT C2												
motor	66	13	18	16	18	18	29	28	30	29	28	34
sensory	12	12	12	12	12	12	6	12	12	12	12	12
ROM	24	24	24	24	24	24	20	20	18	18	18	20
joint pain	24	20	20	20	24	24	20	20	20	20	20	20
PATIENT C3												
motor	66	4	8	8	4	4	17	21	21	19	19	34
sensory	12	6	6	6	6	6	9	10	10	10	10	12
ROM	24	18	18	24	20	20	18	18	18	18	18	20
joint pain	24	18	18	20	20	20	20	20	20	20	20	20

UL: upper limb FMA section. LL: lower limb FMA section. ROM: range of motion FMA subsection. A1: pre-treatment evaluation. A2: immediate post-treatment evaluation. A3: two-month evaluation. A4: six month evaluation. A5: nine month evaluation.

Results

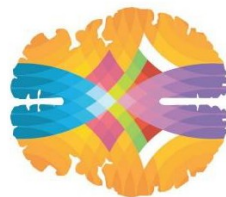
Patient C1 maintained the gains observed at the end of treatment for LL motor function and at two months post-treatment for sensory function. Reduction of joint pain continuously improved till two months post-treatment, returning to immediate post-treatment values at the six-month evaluation and remaining the same at the nine-month evaluation. Patient C2 maintained the gains observed at the end of treatment for LL sensory function and UL motor function at the six- and nine-month evaluations. In addition, joint pain has been reduced in these latter assessments. Patient C3 stabilized gains in LL motor function, UL motor function and the range of motion scores above post-treatment values. Upper limb function, however, returned to pre-treatment score.

Conclusion

Although the number of patients is small, intraparietal sulcus stimulation produced improvements in several Fugl-Meyer Assessment subsections for both the lower limb and upper limb, and these gains were not lost nine months following the treatment for the most part of the evaluated scores.

References

- Da Silva, R.L.; De Souza, A.M.C.; Santos, F.F.; Inoue, S.T.; Higgins, J.; Frak, V. Effects of Excitatory Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the P3 Point in Chronic Stroke Patients—Case Reports. *Brain Sci.* **2018**, *8*, 78.
- Gladstone, D.J.; Danells, C.J.; Black, S.E. The Fugl-Meyer Assessment of motor recovery after stroke: A critical review of its measurement properties. *Neurorehabil. Neural Repair* **2002**, *16*, 232–240.
- Herwig, U.; Satrapi, P.; Schönfeldt-Lecuona, C. Using the International 10–20 EEG System for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* **2003**, *16*, 95–99.



AVC²⁰19
XII CONGRESSO BRASILEIRO
DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES
16 a 19 de outubro de 2019, Goiânia-GO

Certificado

Certificamos que o Trabalho Científico intitulado *High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the P3 point in chronic stroke patients – a 9-months follow-up*, dos autores Ronaldo Luis da Silva, Francielly Ferreira Santos, Ângela Maria Costa De Souza, Sueli Toshie Inoue, Johanne Higgins, Victor Frak foi apresentado no XII CONGRESSO BRASILEIRO DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES, realizado no Centro de Convenções de Goiânia, no período de 16 a 19 de outubro de 2019, na forma de apresentação E-Pôster.

Goiânia/GO, 19 de outubro de 2019.


Dr. Marco Túlio Araújo Pedatella
Presidente do Congresso


Dra. Clara Monteiro Antunes Barreira
Coordenadora da Comissão Científica



REALIZAÇÃO
PATROCÍNIO DIAMANTE
Medtronic



PATROCÍNIO SUSTENTABILIDADE
APOIO
FAPEG SBC-GO

ORGANIZAÇÃO
win

APPENDICE A

APPROBATION PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE PREMIÈRE ÉTAPE



Le 19 février 2015

Monsieur Victor Frak
Professeur
Département de kinanthropologie

Objet : Modification apportée au projet de recherche : *«Fonctionnement bi-hémisphérique lors de la prise unimanuelle chez l'homme et développement d'instruments de mesures adaptés.»*.
Référence : 2014-A-140010&S-561644

Cher monsieur,

La présente vise à confirmer l'approbation au plan de l'éthique de la recherche avec des êtres humains de la modification apportée au projet cité en objet.

Cette approbation concerne l'ajout à l'équipe de recherche de Ronaldo Luis Da Silva, étudiant au doctorat en biologie. Dans le cadre de sa participation, il utilisera les données recueillies auprès des participants les plus âgés aux fins de la rédaction de son projet de thèse.

Cette approbation est valide jusqu'au 29 octobre 2015.

Je vous prie de recevoir, cher monsieur, l'expression de mes sentiments les plus distingués.

La présidente,

Maria Nengeh Mensah, Ph.D.
Professeure

APPENDICE B

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT PREMIÈRE ÉTAPE

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT

Vous êtes invité(e)s à participer en tant que volontaire à une recherche. Après la clarification des informations suivantes, dans le cas où vous acceptez de participer, signez à la fin de ce document, qui est en deux exemplaires, une pour vous et autre pour le chercheur principal.

RENSEIGNEMENTS SUR LA RECHERCHE

Titre du projet: Étude de la simulation motrice évoquée par le langage chez l'adulte lors d'une activité bi-manuelle et son utilité en réadaptation langagière.

Chercheur responsable:

Victor Frak, post doctorat, PhD, professeur à l'Université du Québec à Montréal – UQÀM – et chercheur régulier du CRIR - Centre de Recherche Interdisciplinaire en Réadaptation du Montréal Métropolitain.

Contact Tél: 514 3402085 poste 2189

Chercheurs participants: Johanne Higgins, post doctorat, PhD, professeure adjointe du Département d'Ergothérapie de l'Université de Montréal – UdeM – et chercheur régulier au CRIR.

Ronaldo Luis da Silva, doctorant au programme de biologie de l'UQAM avec le soutien du Conseil National de Développement Scientifique et Technologique – CNPq – du Ministère de la Science, de la Technologie et de l'Innovation du Brésil.

DESCRIPTION DE LA RECHERCHE

L'objectif de la recherche est de mieux comprendre les liens entre les zones du cerveau impliquées dans le traitement du langage et du contrôle des mouvements. Ces connexions peuvent être observé en tout temps dans la vie de chaque individu. Par exemple, lorsqu'on entend crier, on arrête de marcher brusquement. Cependant, il y a encore beaucoup à découvrir à ce sujet. Approfondir les connaissances sur ces liens et comment ils sont contrôlés – après tout, profitant de l'exemple précédent, chaque cri ne va pas générer un arrêt brutal – ceci peut être très utile dans le traitement des personnes qui, pour une raison ou une autre, ont souffert d'une grave réduction de la

fonction linguistique ou motrice. Cette étude vise à définir les paramètres qui peuvent être utiles dans l'application d'une technique moderne d'étude et de traitement dans le traitement de personnes qui, après avoir subi un accident vasculaire cérébral, ont développé des difficultés sérieuses de communication. Cette difficulté est appelée aphasie, une maladie qui interdit les gens de produire des phrases normales, même quand elles comprennent parfaitement les phrases dirigées à eux ou ce qui se passe à l'entour.

Ainsi, cette étude comporte deux phases, et vous êtes invité à participer à la première d'entre elles. Durant la première phase, nous voulons mieux comprendre certaines caractéristiques physiques de l'action du cerveau sur le contrôle des mouvements. Les données de cette phase forment la base pour la réalisation de la deuxième phase, dans laquelle les sujets sont des gens qui atteignent d'aphasie.

Pour participer à cette phase, il est important que vous ayez plus de 20 ans d'âge et que vous n'ayez pas subi de dommages importants au cerveau à la naissance ou au cours de votre vie. Également, il ne faut pas que vous ayez subi de crises ni ayez d'épilepsie, même si vous êtes bien accompagné par un médecin. Il ne faut pas avoir subi aucune blessure musculaire importante qui a entravé définitivement l'utilisation quotidienne d'un bras ou d'un membre. Finalement, vous ne devez pas être diagnostiqué ou suspecté d'avoir une dystrophie musculaire, ou la myasthénie grave.

PROCÉDURE

Le test aura lieu au quatrième étage de l'Institut de Réadaptation Gingras-Lindsay de Montréal, situé au 6300, rue Darlington, Côtés-des-Neiges, Montréal. Le test est effectué en un seul jour, pour un maximum de 90 minutes. Le participant reste assis tout au long du test, avec un casque. Le test se compose de neuf sessions effectuées avec un seul membre ou les deux bras en même temps.

Dans chaque session, le mot-clé est remis au participant en français. Ensuite, il entend une série de mots, et doit compter combien de fois le mot-clé apparaît dans la série. Tout au long de l'audience, le participant tient un capteur de force entre le pouce, l'index et le doigt moyen, et maintient les yeux fermés. Ce capteur a un poids discret et ne déflagre aucune sensation au participant. Il est connecté à un ordinateur et les données générées feront partie de la recherche. À la fin de l'audience, le participant

dépose le capteur sur la table et se repose pendant quelques secondes. Ensuite il indique combien de fois le mot-clé est apparu, puis répète le test avec une deuxième série de mots. À la fin de la deuxième série, après avoir signalé le nombre de fois que le mot-clé a été entendu, le participant a un repos un peu plus long avant de commencer la session suivante. À la fin de la neuvième session, le test se termine. Aucune photographie ou aucun enregistrement sonore ou vidéo sera effectué.

RISQUES, DOMMAGES ET BÉNÉFICES

Étant donné que le test est effectué dans un environnement sûr et confortable, dans la position assise, il n'y a pas de risque associé à cette recherche. Donc, le projet de la recherche ne prévoit pas aucune forme d'indemnisation ni de compensation de participation associée à ces tests. Le projet ne prévoit pas aussi de bénéfices directs associées à la participation dans la recherche. La participation à la première phase de la recherche ne confère pas de droits ou de primauté dans la définition des participants de la seconde phase.

DURÉE DE LA PARTICIPATION ET RETRAIT DU CONSENTEMENT

Comme décrit ci-dessus, le test est effectué en une seule journée. Les neuf sessions ont un minimum de 60 et un maximum de 90 minutes. Le participant reste assis pendant le test.

Si vous avez une situation particulière dont vous ne savez pas si elle repose parmi les interdictions de participation décrites ci-dessus et êtes intéressé à participer de la recherche, mettez-vous à l'aise pour poser vos questions. Si vous ne désirez pas participer pour quelque raison que se soit, vous n'êtes pas obligés d'en expliquer les raisons. Simplement retirez votre consentement. Le consentement peut être retiré à tout moment, même lors de l'application du test. Après l'application du test, vous pouvez toujours retirer votre consentement à utiliser les données générées pour une période d'une semaine, par lettre ou par courriel, à compter de la date de l'application du test.

Ronaldo Luis da Silva

CONSENTEMENT

Moi, _____, le soussigné, accepte de participer à la recherche décrite antérieurement comme participant(e) volontaire. Je suis dûment informé(e) par le chercheur par rapport la recherche, les procédures impliqués, ainsi que les risques et les avantages possibles de ma participation. On m'a assuré que je peux retirer mon consentement en tout temps, sans que ceci ne génère toute forme de représailles.

Montréal, le _____ 2015.

Signature

APPENDICE C

APPROBATION PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE DEUXIÈME ÉTAPE

Comité d'éthique de la recherche
des établissements du CRIR



Montréal, le 12 mai 2016

Madame Johanne Higgins, Ph.D.
CRIR - site de l'IRGLM du
CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal
6300, avenue Darlington
Montréal (Québec) H3S 2J4

- Centre de réadaptation
Constance-Lethbridge
- Centre de réadaptation
Lucie-Bruneau
- Hôpital juif de réadaptation
- Institut de réadaptation
Gingras-Lindsay-de-Montréal
- Institut Nazareth
et Louis-Braille
- Institut Raymond-Dewar

Partenaires

- Centre de réadaptation en
déficience physique Le Boulcier
- Centre de réadaptation Estrie
- Centre de réadaptation
MAB-Mackay

Objet : Votre demande de modification pour le projet de recherche intitulé
« Impact de la modulation des aires pariétales sur l'activité motrice induite
par le langage : une étude pilote »
Notre dossier : CRIR-1003-0914

Madame,

À la suite de l'analyse de la demande de modification que vous nous avez soumise le 5 mai dernier, le Comité d'éthique de la recherche des établissements du CRIR tient à vous informer qu'il vous autorise à poursuivre le projet cité en rubrique, tout en lui apportant les amendements suivants :

- Ajout à la page 5 du protocole de recherche de la phrase suivante et ce, puisque l'équipe de recherche recrutera aussi des personnes dont le français est la langue seconde : « Le nombre de sujets recrutés pour participer à l'étude est de 60 personnes adultes dont le français est la langue maternelle ou le français comme langue seconde à la classification Stage III selon le cadre du ministère de la Citoyenneté et de l'Immigration du Canada (NCLC, 2012) » ;
- Ajout d'une tâche bimanuelle qui sera testée de la même façon que la tâche main gauche et que la tâche main droite ;
- L'expérimentation aura lieu lors d'une seule séance et non lors de deux sessions distinctes.

La version du 12 mai 2016 des documents suivants reflétant les modifications mentionnées ci-dessus répond aux exigences éthiques en vigueur :

- Protocole de recherche ;
- Formulaire de consentement.

Veuillez recevoir, Madame Higgins, mes cordiales salutations.

Me Anik Nolet
Coordonnatrice à l'éthique de la recherche
des établissements du CRIR
☎ (514) 527-4527, poste 2649
✉ anolet.crir@ssss.gouv.qc.ca

AN/cl

p.j. : Documents approuvés

c.c. : Isabelle David, IRGLM du CIUSSS du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal

Comité désigné en vertu de l'article 21 du Code civil du Québec

2275, avenue Laurier Est
Montréal (Québec) H2H 2N8 Canada
T (514) 527-4527 (2643)
F (514) 521-4058 www.crir.ca

FORMULAIRE M

Titre: Impact de la modulation des aires pariétales sur l'activité motrice induite par le langage

Dossier: CRIR-1003-0914

Chercheur principal: Johanne Higgins

Veuillez cocher et remplir les cases correspondantes aux modifications que vous voulez apportées

Une fois que vous aurez terminé le formulaire M, n'oubliez pas d'aller ajouter les nouveaux documents au dossier!

☒ Modification au protocole de recherche

S'il y a de nouveaux participants, veuillez inscrire le nombre dans les cases suivantes

Nombre de participants à recruter au total : 60

CRCL 0

INLB 0

IRGLM 0

CRLB 0

IRD 0

HJR 0

CR Le Bouclier 0

CR Estrie 0

CMR 0

CRMM 0

IRDPQ 0

APPROUVÉ PAR LE CÉR
DES ÉTABLISSEMENTS DU CRIR

LE: 12 mai 2016

Veuillez remplir les champs suivants pour justifier ces modifications

Critères d'inclusion :

Nous recrutons aussi des personnes dont le Français est la langue seconde. Nous avons ajouté dans le protocole la phrase suivant: adultes dont le français est la langue maternelle ou le français comme langue seconde a la classification Stage III selon le cadre du Ministère de la Citoyenneté et de l'Immigration du Canada (NCLC, 2012).

Critères d'exclusion :

Modalités de recrutement :

Justifiez la modification :

Augmentation du recrutement. Cela n'a pas d'impact sur notre question ou hypothèse de recherche.

Veuillez remplir la case suivante s'il y a modification des tâches expérimentales

Précisez :

Nous ajoutons une tâche bi-mannuelle qui sera testée de la même façon que la tâche main gauche et la tâche main droite.
Nous faisons les expérimentations à l'intérieur d'une seule séance au lieu de 2.

☒ Modification au formulaire de consentement

Précisez la nature de cette modification, s'il y a lieu et ne pas oublier de soumettre la nouvelle version du formulaire de consentement avec les changements surlignés en jaune une fois que aurez terminer le formulaire M :

Les modification apportées au formulaire de consentement reflètent les changement au protocole cités plus haut (1 seule séance au lieu de 2). Les changements sont en jaune dans le formulaire modifié.

Précisez :

☐ Modification du budget ou du financement

☐ Modification au questionnaire ou autre document de recherche à être complété

☐ Modification au(x) document(s) utilisé(s) pour recruter les sujets

Le comité d'éthique de la recherche des établissements du CRIR demande à ce que vous lui transmettiez une copie de toute publication découlant du présent projet.

APPENDICE D

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT DEUXIÈME ÉTAPE



**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
PARTICIPATION À UN PROJET DE
RECHERCHE**



TITRE DU PROJET: Impact de la modulation des aires pariétales sur l'activité motrice induite par le langage.

RESPONSABLES :

Johanne Higgins, Ph.D, erg.

Chercheur, Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal Métropolitain (CRIR), Institut de réadaptation Gingras Lindsay de Montréal (IRGLM).

Victor Frak

Chercheur, Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal Métropolitain (CRIR), Institut de réadaptation Gingras Lindsay de Montréal (IRGLM).

Daniel Bourbonnais, PhD, erg.

Chercheur, Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal Métropolitain (CRIR), Institut de réadaptation Gingras Lindsay de Montréal (IRGLM).

PRÉAMBULE:

Nous vous demandons de participer à un projet de recherche qui vise la compréhension des liens qui existent entre les régions du cerveau qui s'occupent du langage et des mouvements des bras et des mains. Avant d'accepter de participer à ce projet de recherche, veuillez prendre le temps de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.

Ce formulaire de consentement vous explique le but de cette étude, les procédures, les avantages, les risques et inconvénients, de même que les personnes avec qui communiquer au besoin.

Le présent formulaire de consentement peut contenir des mots que vous ne comprenez pas. Nous vous invitons à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au chercheur et aux autres membres du personnel affectés au projet de recherche et à leur demander de vous expliquer tout mot ou renseignement qui n'est pas clair.

DESCRIPTION ET OBJECTIF DU PROJET :

Le but de notre travail est de mieux comprendre les interactions neurologiques entre le langage et le mouvement. Comme vous le savez ces deux capacités sont fortement affectées suite à un accident vasculaire cérébral. Or, il s'avère qu'il existe une interaction importante entre le mouvement et le langage. Par exemple, l'évocation d'un verbe d'action tel que «écrire» ou «lancer» active la région du cerveau responsable de l'envoi de signaux aux muscles des bras et des mains pour les faire bouger. L'objectif de notre travail découle donc de la nécessité de développer de nouvelles stratégies efficaces et rentables pour la réadaptation du membre supérieur suite à un AVC.

Ce projet consiste donc à déterminer dans quelle mesure les **liens entre l'action et langage** peuvent être mis au service de l'action afin de favoriser la performance motrice de la main droite et de la main gauche. Nous vous demandons d'y participer puisque vous n'avez ni problème neurologique ou physique ce qui nous permettra d'établir des données sur ces régions cérébrales sur lesquelles appuyer nos futures recherches et interventions auprès de personnes qui ont subi un AVC et dont le bras et la main sont faibles ou ne bougent pas.

L'objectif plus spécifique de ce projet est d'explorer la modulation de la région du lobe pariétal du cerveau et de mesurer l'impact de cette modulation sur la réponse motrice des mains gauches et droites. Nous utiliserons pour cela la Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (SMTr). La SMTr est un outil non invasif permettant d'étudier le cerveau humain en envoyant des stimulations magnétiques dans le cerveau afin d'exciter ou d'inhiber temporairement des endroits spécifiques. Elle sera dans ce cas utilisée au niveau du lobe pariétal avant l'écoute de verbes d'action manuelle pour moduler l'influence du langage sur la région motrice de la main. Un capteur de force dans la main sera utilisé lors de l'écoute de mots d'action avant et après la SMTr

appliquée pour vérifier si celle-ci module la réponse motrice de la main.

Ce projet pilote se déroulera sur un an et impliquera 10 personnes sans déficit neurologique, musculo-squelettique ou auditif. Celles-ci devront être également francophones et droitières selon le questionnaire d'Edinburgh.

NATURE ET DURÉE DE LA PARTICIPATION:

Vous êtes invité à participer à un projet de recherche. Votre participation à ce projet inclut **2 journées consécutives de séance expérimentale à raison d'environ 3h par séance**. Celles-ci auront lieu à **l'Institut de Réadaptation Gingras Lindsay de Montréal (6300 avenue Darlington)**.

Avant le début des séances expérimentales: Si vous acceptez de participer, nous vous demanderons de répondre à des questions au sujet de vos antécédents médicaux. Ces documents nous serviront entre autres à déterminer s'il existe des causes médicales ou scientifiques pour votre exclusion de l'étude. De plus, ils nous aideront dans l'interprétation des résultats obtenus suite à la séance expérimentale.

(1) Évaluation initiale

Vous serez évalué par des membres de l'équipe de recherche de l'institut de Réadaptation Gingras-Lindsay-de-Montréal.

-Mesure de l'activité motrice :

Vous porterez un casque d'écoute et entendrez une liste de mots comprenant un mot cible. Vous devrez déterminer le nombre d'apparitions du mot cible tout en soulevant un capteur de force avec le pouce et l'index de la main droite (ou gauche, ou les deux simultanées) et en le tenant à 5 cm au dessus de la table.

-Mesure neurophysiologique – (Mesures de la réponse de vos muscles à la stimulation) :

Des électrodes seront placées sur un muscle à chacune de vos mains. Ensuite, la région permettant d'activer ce muscle dans le cortex moteur sera déterminée à l'aide d'impulsions simples de SMT. Le seuil d'intensité minimal de stimulation de la SMT afin d'avoir une réponse musculaire pourra ensuite être déterminé en variant l'intensité

de la SMT. Cette région sera ensuite stimulée 10 fois par muscle afin de mesurer l'excitabilité cortico-motrice.

Des stimulations magnétiques de faible intensité seront appliquées à la surface de votre crâne et nous enregistreront les réponses des muscles à l'aide d'électrodes comme décrit précédemment. Les stimulations sont appliquées à l'aide d'une bobine qui est légèrement appuyée sur la surface du crâne. Cette bobine sera maintenue en place par un expérimentateur ou un bras mécanique articulé. La stimulation émise par la bobine active les neurones d'une petite zone de votre cerveau, qui commandent à certains muscles de votre corps de se contracter. Il se peut donc que vous ressentiez de légers mouvements involontaires pendant les stimulations, cela est tout à fait normal (ce sont en fait ces réponses des muscles que nous mesurons). La stimulation magnétique est aussi couramment utilisée en recherche et ne cause pas de risque pour la santé (voir contre-indications à la fin de ce formulaire). De plus, vous pourrez percevoir une sensation cutanée au niveau de votre tête. Des séances de STM pourraient présenter un risque pour vous et vous ne pourrez pas participer à cette étude si vous avez un stimulateur cardiaque, du métal implanté dans votre corps (exceptés les plombages dentaires), si vous souffrez d'une maladie grave, si vous prenez des antidépresseurs tricycliques ou des antipsychotiques, si vous avez des antécédents familiaux ou personnels d'épilepsie ou si vous êtes enceinte. **Il est très important que vous en informiez le chercheur si l'une de ces situations s'applique à vous.**

(2) Intervention

Le site de stimulation du lobe pariétal sera déterminé selon le système international 10-20 EEG. Vous portez un casque (casque de bain) sur votre tête et des mesures seront prises avec un ruban à mesurer afin de déterminer l'endroit où stimuler sur votre tête. La bobine de SMTr sera ensuite placée sur votre crâne à l'endroit déterminé et sera maintenu en place par l'évaluateur. Les stimulations seront appliquées à raison de une stimulation par seconde à un seuil de 60% du stimulateur pour une durée d'environ 10 minutes. Tout comme pour la SMT utilisée pour l'évaluation, cette stimulation (SMTr) ne comporte pas de risques pour votre santé mais toutes les précautions seront prises pour assurer votre sécurité.

(3) Évaluation finale

La mesure de l'activité motrice et de l'excitabilité cortico-motrice effectuée à l'évaluation initiale sera répétée. Vous assisterez à deux séances expérimentales d'environ 3h, la première pour la main droite et la main gauche à la condition unimanuelle et la deuxième pour le deux mains simultanément à la condition bimanuelle ou vice-versa.

AVANTAGES PERSONNELS POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION :

Votre participation contribuera à mieux comprendre les mécanismes cérébraux en lien avec le langage et les performances motrices. Vous contribuerez ainsi à l'exploration de nouveaux traitements pour les personnes ayant subi un AVC, qui bénéficieront donc indirectement de votre décision de participer.

RISQUES POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION :

Nous considérons les risques découlant des traitements utilisés dans cette étude comme minimes pour la majorité des personnes. Pour la pose d'électrodes, les règles d'hygiène les plus strictes (ruban hypo-allergène, nettoyage de la peau avec de l'alcool) seront mises en place. Par ailleurs, malgré l'application de ces mesures d'hygiène, il se pourrait que la peau où les électrodes sont placées soit irritée. Dans de tels cas, une lotion calmante sera appliquée sur votre peau. Si l'irritation cutanée persiste plus de 24 heures, vous devrez aviser un des responsables du projet et consulter un médecin.

Nous considérons les risques découlant des procédures de SMT utilisées dans cette étude comme minimes pour la majorité des personnes. Cependant, il existe un risque de crise épileptique chez les personnes avec des antécédents personnels ou familiaux d'épilepsie ou qui sont à risque élevé de crise épileptique. Le chercheur veut minimiser les risques que courent les participants de cette étude. Par conséquent, vous ne devriez pas subir de SMT si vous avez des antécédents personnels ou familiaux d'épilepsie. On vous posera des questions au sujet de vos antécédents médicaux ainsi que ceux de votre famille et vous serez exclus de l'étude si vous avez certaines affections médicales. Pour votre sécurité on vous demande de répondre à ces questions entièrement et avec

précision.

Bien que nous utilisions des intensités faibles et une fréquence très basse (1 stimulation à chaque 5 secondes ou 1 stimulation par seconde pour la SMTr), il se peut que vous ressentiez un léger mal de tête qui s'estompera après quelques heures suivant l'expérience et qui peuvent être soulagés par la prise de médicaments sans ordonnance tels que les analgésiques.

INCONVÉNIENTS PERSONNELS POUVANT DÉCOULER DE VOTRE PARTICIPATION :

Il se peut que les efforts demandés lors de l'évaluation en laboratoire provoquent tout au plus une certaine fatigue mais celle-ci ne sera que temporaire. Il est entendu que si vous êtes fatigué durant la session, vous pourrez vous reposer en tout temps avant de continuer.

La bobine de SMT fait un clic sonore durant la stimulation. Afin de prévenir tout inconfort, on vous remettra des bouchons pour les oreilles à porter durant l'intervention.

De plus, le déplacement de votre domicile au site de recherche et la durée des sessions d'au plus 3 heures peuvent représenter pour certaines personnes un inconvénient.

AUTORISATION D'UTILISER LES RÉSULTATS :

Vous acceptez que l'information recueillie puisse être utilisée aux fins de communication scientifique, professionnelle et d'enseignement. Il est entendu que l'anonymat sera respecté à votre égard.

CONFIDENTIALITÉ :

Il est entendu que les observations effectuées en ce qui vous concerne, dans le cadre du projet de recherche décrit ci-dessus, demeureront strictement confidentielles. À cet effet, tous les renseignements personnels recueillis à votre sujet au cours de l'étude seront codifiés afin d'assurer leur confidentialité. Seuls les membres de l'équipe de recherche y auront accès. Cependant, à des fins de contrôle du projet de recherche, votre dossier de recherche pourrait être consulté par une personne mandatée par le

comité d'éthique de la recherche des établissements du CRIR, qui adhère à une politique de stricte confidentialité. Ces données seront conservées sous clé à l'IRGLM par le responsable de l'étude pour une période de 5 ans suivant la fin du projet, après quoi, elles seront détruites ou compilées dans une base de données (voir formulaire de consentement 'Banque de données'). En cas de présentation de résultats de cette recherche ou de publication, rien ne pourra permettre de vous identifier.

INFORMATIONS CONCERNANT LE PROJET :

Pour votre satisfaction, nous nous appliquerons à répondre à toutes questions que vous poserez à propos du projet de recherche auquel vous acceptez de participer. Pour toutes informations ou questions, vous pourrez communiquer avec Johanne Higgins en sciences biomédicales (réadaptation) responsable du projet, au numéro de téléphone 514-340-2085 au poste 2189.

Si vous avez des questions sur vos droits et recours ou sur votre participation à ce projet de recherche, vous pouvez communiquer avec Me Anik Nolet, coordonnatrice à l'éthique de la recherche des établissements du CRIR au (514) 527-4527 poste 2643 ou par courriel à l'adresse : anolet.crir@ssss.gouv.qc.ca

RETRAIT DE VOTRE PARTICIPATION :

Il est entendu que votre participation au projet de recherche décrit ci-dessus est tout à fait libre et volontaire. Il est également entendu que vous pourrez, à tout moment, mettre un terme à votre participation sans aucun préjudice. En cas de retrait de votre part, les documents audiovisuels et écrits vous concernant seront détruits.

CLAUSE DE RESPONSABILITÉ :

Il est entendu qu'en acceptant de participer à cette étude, vous ne renoncez à aucun de vos droits ni ne libérez les chercheurs et les institutions impliquées de leurs obligations légales et professionnelles

INDEMNITÉ COMPENSATOIRE :

Aucune indemnité compensatoire ne vous sera donnée.

CONSENTEMENT

Je déclare avoir lu et compris le présent projet, la nature et l'ampleur de ma participation, ainsi que les risques auxquels je m'expose tels que présentés dans le présent formulaire. J'ai eu l'occasion de poser toutes les questions concernant les différents aspects de l'étude et de recevoir des réponses à ma satisfaction.

Je, soussigné(e), accepte volontairement de participer à cette étude. Je peux me retirer en tout temps sans préjudice d'aucune sorte.

Je certifie qu'on m'a laissé le temps voulu pour prendre ma décision

J'accepte d'être contacté(e) par la même chercheuse pour participer à d'autres études scientifiques menées dans un domaine de recherche comparable :

oui ☐ non ☐

J'accepte que les données recueillies au cours de cette étude soient utilisées pour d'autres publications scientifiques demeurant en lien (même domaine de recherche) avec le présent projet.

oui ☐ non ☐

Une copie signée de ce formulaire d'information et de consentement doit m'être remise.

Nom du sujet

Signature de l'intéressé (e)

Fait à _____, le _____, 20_____.

ENGAGEMENT DU CHERCHEUR

Je, soussigné(e), _____,
certifie

- (a) avoir expliqué au signataire les termes du présent formulaire;
- (b) avoir répondu aux questions qu'il m'a posées à cet égard;
- (c) lui avoir clairement indiqué qu'il reste, à tout moment, libre de mettre un terme à sa participation au projet de recherche décrit ci-dessus;
- et (d) que je lui remettrai une copie signée et datée du présent formulaire.

Signature du responsable du projet ou de son représentant

Fait à _____, le _____ 20_.

APPENDICE E

APPROBATION PAR LE COMITÉ D'ÉTHIQUE EN PORTUGAIS BRÉSILIEN ÉTAPES BRÉSILIENNES

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITOS DA ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA REPETITIVA EXCITATÓRIA DA ÁREA INTRAPARIETAL ANTERIOR ESQUERDA SOBRE A LINGUAGEM E A MOTRICIDADE DO MEMBRO SUPERIOR HEMIPARÉTICO DE PESSOAS COM AFASIA NÃO-FLUENTE CAUSADA POR ACIDENTE VASCULAR CEREBRAL

Pesquisador: FERNANDO PASSOS CUPERTINO DE BARROS

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 65071716.2.0000.0023

Instituição Proponente: CENTRO DE REABILITACAO E READAPTACAO DR HENRIQUE SANTILLO -

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
Université du Québec à Montréal

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.050.098

Apresentação do Projeto:

Segundo os pesquisadores o AVC é uma das principais causas de óbito em todo mundo, considerado um grave problema de saúde pública em função da mortalidade, da morbidade e dos custos gerados para os sistemas de saúde. Dentre as sequelas observadas em pacientes que sofreram um AVC, a afasia se destaca como uma das principais. A afasia é um quadro no qual o indivíduo apresenta uma perturbação da formulação ou da compreensão da linguagem, chegando, muitas vezes, a um comprometimento significativo da fluência verbal. A estimulação magnética transcraniana repetitiva excitatória da área intraparietal anterior esquerda é capaz de melhorar a função da linguagem de pacientes com afasia decorrente de acidente vascular encefálico causado por comprometimento isquêmico ou hemorrágico da artéria cerebral média com preservação dos lobos parietais inferior e superior esquerdos, alteração essa evidenciada por meio de testes validados de nomeação de objetos e de fluência verbal. Essa estimulação também é capaz de melhorar a destreza da mão direita hemiparética. O objetivo dessa pesquisa é avaliar os efeitos da aplicação da estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) excitatória sobre a área intraparietal anterior (AIP) em pacientes com afasia de Broca decorrente de acidente vascular

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB



Continuação do Parecer: 2.050.098

cerebral (AVC). MÉTODO: 80 sujeitos com afasia, cujo AVC que ocasionou a patologia tenha ocorrido de três a onze meses (G1) ou de um a cinco anos (G2) antes da participação nesse estudo, passarão por um protocolo composto de avaliação, aplicação de EMTr na área intraparietal anterior e avaliações posteriores para comparação dos resultados. Cada grupo será subdividido em dois, de forma a constituir um grupo destinado ao tratamento (G1T e G2T) e outro destinado à aplicação placebo. Os participantes não saberão a que grupo pertencem. No primeiro dia de aplicação, os pacientes passarão por uma avaliação da modulação da força em função da escuta de verbos descritores de ação manual nas condições unimanuais direita e esquerda e bilateral simétrica antes e após a aplicação da EMTr de seu grupo. Nos oito dias úteis subsequentes, receberão apenas a mesma aplicação EMTr do primeiro dia, e no décimo dia, após a aplicação EMT, passarão por nova avaliação da modulação da força. Serão avaliadas a capacidade de nomeação e a fluência verbal, além da destreza do membro hemiparético. Os mesmos testes serão reaplicados nos dois dias subsequentes ao final da estimulação e após dois meses e seis meses. Os resultados de cada teste serão avaliados por subgrupo e entre subgrupos, considerando-se o sexo, o tempo pós-AVC e a manualidade empregada, quando for aplicável. A amostra será composta por homens e mulheres atendidos regularmente no Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo, em Goiânia. Participarão do experimento 20 pacientes em cada um dos quatro subgrupos. O processo de aleatorização se dará após a seleção dos 40 participantes, de acordo com o grupo a que pertencem. Na data da primeira avaliação, cada participante sorteará um número entre 1 e 40. Aqueles que retirarem um número par serão alocados nos grupos G1P e G2P. Os pacientes não serão informados quanto a pertencerem ao grupo controle ou tratado. Os critérios de inclusão estabelecidos foram: idade: de 40 a 70 anos; 2. Sexo: homens e mulheres, numa desproporção máxima de dois para um em cada grupo; 3. Manualidade: destros, tendo declarado realizar exclusivamente ao menos oito das dez proposições do inventário de Edinburgh (1971); 4. Histórico de um único AVC, isquêmico ou hemorrágico, que haja acometido o ramo superior da artéria cerebral média e mantido os lobos parietais superior e inferior preservados; 5. A preservação dessas regiões devem ser comprovadas por exames de imagem; 6. O AVC deve ter ocorrido entre três e onze meses para os participantes alocados no G1 ou entre três e seis anos para os alocados no G2; 7. Hemiparesia do membro superior direito leve ou moderada com as habilidades motoras de alcance e de preensão preservadas em grau similar; 8. Resposta ao teste de braços estendidos superior a 30 segundos; 9. Afasia de Broca (não-fluente) estável com habilidade preservada de produção de palavras com sentido; 10. Escore no Boston Naming Test de, no mínimo, três figuras dentre as 20 primeiras; 11. Habilidade de encadeamento de, ao menos, três palavras; 12. Assinar o

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 2.050.098

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. E os critérios de exclusão foram os seguintes: 1. Deficiência visual não corrigida ou adquirida em decorrência do AVC, bilateral ou unilateral; 2. Problemas neurológicos de origem diversa ao AVC, como doenças neurodegenerativas e comprometimentos secundários à diabetes mellitus da integridade somestésica; 3. Distúrbios musculoesqueléticos severos ou moderados não gerados pelo AVC; 4. Transtornos psiquiátricos associados; 5. Deficiência auditiva bilateral ou unilateral; 6. Ataques convulsivos anteriormente ao AVC ou após a ele; 7. Histórico familiar de epilepsia ou de crises convulsivas idiopáticas; 8. Implantes metálicos na cabeça, excetuando obturações dentárias; 9. Marca-passo ou implante coclear; 10. Medicações que reduzam o limiar convulsivo, como antipsicóticos e antidepressivos tricíclicos. Uma lista com os nomes comerciais dos medicamentos brasileiros que possam se encaixar nessa categoria será atualizada e anexada ao TCLE; 11. Gestação; 12. Histórico de cefaleia: mais de dois episódios por semana ou enxaqueca diagnosticada; 13. Implante de bomba de medicamento; 14. Hipertensão não-controlada. Foi apresentado orçamento e cronograma compatível com a submissão ao CEP

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar os efeitos da EMTr excitatória da área intraparietal anterior esquerda sobre a nomeação de objetos e a fluência verbal e sobre a destreza do membro superior hemiparético de sujeitos com afasia decorrente de AVC único.

Objetivo Secundário:

1. Avaliar os efeitos da EMTr excitatória da área intraparietal anterior esquerda sobre a modulação da força de preensão em função da audição de verbos de ação na condição unimanual esquerda, unimanual direita e bimanual simétrica dos participantes dos grupos tratados.
2. Avaliar os efeitos da EMTr excitatória da área intraparietal anterior esquerda sobre a nomeação de objetos e a fluência verbal dos participantes dos grupos tratados.
3. Avaliar os efeitos da EMTr excitatória da área intraparietal anterior esquerda sobre a destreza do membro hemiparético dos participantes dos grupos tratados.
4. Comparar os efeitos obtidos entre os grupos tratado e controle.
5. Comparar os efeitos obtidos entre os grupos um e dois.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores, os efeitos colaterais da EMTr são infrequentes e tendem a diminuir ao longo do tratamento, podendo ser de intensidade leve a moderada. Cefaleia e desconforto na

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 2.050.098

região de apoio da bobina são os efeitos colaterais comuns. A cefaleia, em geral, reage bem a tratamento com analgésicos comuns. Diminuição da acuidade auditiva, mania e convulsões são os efeitos colaterais de maior impacto. Entretanto, sua incidência é raríssima. A acuidade auditiva pode ser preservada por meio da adoção de meios de proteção adequados, os quais estão presentes nessa pesquisa. Os episódios de mania são de ocorrência mais frequente entre aqueles que apresentam transtornos de humor, razão pela qual tais pacientes não serão aceitos no estudo. As convulsões apresentam índice raríssimo na literatura. Como forma de minimizar o impacto de todos esses riscos, e em consonância às recomendações do Conselho Federal de Medicina, os participantes contarão com a segurança do suporte da infraestrutura do hospital sob qualquer urgência ou emergência. Os pacientes também serão assegurados quanto a seu direito de contatar os pesquisadores responsáveis a qualquer momento a fim de dirimir dúvidas e afastar quaisquer receios que possam advir da participação nesse estudo. Tal direito se estende aos cuidadores diretos, no intuito de assegurar que as dificuldades de comunicação não se interponham no esforço de assegurar o bem-estar do participante. Como benefício direto os pesquisadores informam que ao pacientes podem vir a obter uma melhora em seus quadros fonológico e motor, mas essa melhora não pode ser qualificada ou quantificada de antemão ou mesmo dada como de ocorrência certa. Como benefício indireto é que o EMT poderá vir a se constituir numa nova forma de tratamento futuro.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de relevância e apresenta metodologicamente coerência com os objetivos estabelecidos. Os pesquisadores apresentaram cronograma compatível e previsão orçamentária. Os pesquisadores se comprometem com manutenção do sigilo e confidencialidade dos dados obtidos e descrevem as formas de minimizar o impacto de todos os riscos do estudo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram analisados e as adequações solicitadas foram atendidas pelos pesquisadores.

Recomendações:

O CEP- UniCEUB ressalta a necessidade de desenvolvimento da pesquisa de acordo com o protocolo avaliado e aprovado, bem como, atenção às diretrizes éticas nacionais quanto aos incisos XI.1 e XI.2 da resolução nº466/12/CNS/MS concernentes às responsabilidades do pesquisador no desenvolvimento do projeto: XI.1 - A responsabilidade do pesquisador é indelegável e indeclinável e compreende os aspectos éticos e legais. XI.2 - Cabe ao pesquisador: a)

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 2.050.098

apresentar o protocolo devidamente instruído ao CEP ou à CONEP, aguardando a decisão de aprovação ética, antes de iniciar a pesquisa; b) elaborar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido; c) desenvolver o projeto conforme delineado; d) elaborar e apresentar os relatórios parciais e final; e) apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento; f) manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa; g) encaminhar os resultados da pesquisa para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico integrante do projeto; e h) justificar fundamentadamente, perante o CEP ou a CONEP, interrupção do projeto ou a não publicação de resultados

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisa está apta a iniciar a coleta de dados.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo avaliado e aprovado ad referendum pelo CEP-UniCEUB, com parecer N° 2.044.460/17, tendo sido homologado pela coordenação em 07 de maio de 2017.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_841717.pdf	25/04/2017 21:37:27		Aceito
Outros	Carta_Resposta_CEP_uniCEUB.pdf	25/04/2017 21:36:40	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	FP02_TCLE_corrigido_com_grifos.pdf	25/04/2017 21:34:10	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	FP02_TCLE_corrigido.pdf	25/04/2017 21:33:39	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito
Folha de Rosto	FP_FolhaderostoPatrCorr.pdf	17/02/2017 12:25:13	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito
Cronograma	FP08_Cronograma.pdf	12/12/2016 14:14:38	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	FP07_DII_CRER.pdf	12/12/2016 14:14:13	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito
Outros	FP06_Vinculo_CRER.pdf	12/12/2016 14:13:58	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE
BRASÍLIA - UNICEUB**



Continuação do Parecer: 2.050.098

Outros	FP05_Gestao_de_dados.pdf	12/12/2016 14:12:49	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito
Declaração de Pesquisadores	FP04_Decl_ResCNS.pdf	12/12/2016 14:12:00	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	FP01_Projeto_TMS_afasia.pdf	12/12/2016 14:09:49	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito
Outros	FP00_Carta_Enc.pdf	12/12/2016 14:09:09	RONALDO LUIS DA SILVA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 07 de Maio de 2017

Assinado por:
Marília de Queiroz Dias Jacome
(Coordenador)

Endereço: SEPN 707/907 - Bloco 6, sala 6.110, 1º andar

Bairro: Setor Universitário

CEP: 70.790-075

UF: DF

Município: BRASILIA

Telefone: (61)3966-1511

E-mail: cep.uniceub@uniceub.br

APPENDICE F

FORMULAIRE D'INFORMATION ET DE CONSENTEMENT EN PORTUGAIS BRÉSILIEN

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado para participar como voluntário de uma pesquisa. Após ser esclarecido sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final desse documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA

Título do Projeto: Efeitos da estimulação magnética transcraniana repetitiva do sulco intraparietal e do córtex pré-motor do hemisfério não afetado de pacientes de acidente vascular cerebral.

Pesquisadoras responsáveis:

- 1- Francielly Ferreira Santos, fisioterapeuta formada pela Universidade Estadual de Goiás e com especialização em Fisioterapia Hospitalar pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como responsável pela aplicação da estimulação magnética e registro da aleatorização dos pacientes.
- 2- Sueli Toshie Inoue, terapeuta ocupacional formada pela Faculdade de Educação Física de Lins, como responsável pela Escala Fugl-Meyer para membro superior e o teste de caixa e blocos.

Pesquisador principal:

Ronaldo Luis da Silva, fisioterapeuta, mestre em Ciências da Reabilitação pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e aluno de doutorado na Université du Québec à Montréal, no Canadá, com apoio do CNPq pelo programa Ciência sem Fronteiras.

Telefone para contato: 11 98088-4449 (Brasil)

E-mail: rlsfisio@gmail.com

Demais pesquisadores participantes:

- 1- Ângela Maria Costa de Souza, médica fisiatra do CRER, como responsável pela conformidade do trabalho às regras de funcionamento e segurança do paciente e da equipe multiprofissional do CRER.
- 2- Victor Frak, médico neurologista, doutor em Ciências Cognitivas pela Université Claude-Bernard Lyon 1 de Lyon na França e com pós-doutorado em Ciências Cognitivas pelo Département de psychologie da Uqàm e em Ciências Biomédicas pela Université de Montréal, como colaborador da pesquisa e responsável pelo projeto junto à UQAM.
- 3- Johanne Higgins, terapeuta ocupacional, doutora em Ciências da Reabilitação pela McGill University, no Canadá e com pós-doutorado pelo departamento de Medicina Experimental da mesma universidade, como colaboradora da pesquisa e responsável pela estruturação do projeto no tocante à EMTr.

DESCRIÇÃO DA PEQUISA

O objetivo desse estudo é avaliar se a estimulação magnética de duas regiões específicas do cérebro pode ajudar no tratamento de acidente vascular cerebral, e observar qual delas traz qual benefício. Há alguns estudos que indicam que elas possam ajudar na recuperação do movimento, da sensibilidade e até da dor, mas esses estudos são poucos e apresentam algumas falhas importantes em sua elaboração. Desse modo, temos bons indícios, mas não podemos afirmar que haverá melhoras, quais serão e quão intensas elas serão. Para dar um pouco mais de definição a tudo isso, elaboramos esse projeto de pesquisa, e gostaríamos de convidar você a participar dele.

Esse estudo busca definir parâmetros que possam ser úteis na aplicação de uma técnica moderna de estudo e de tratamento, a Estimulação Magnética Transcraniana (ou EMT, como é mais conhecida) no tratamento de pessoas que, após sofrerem um acidente vascular cerebral, ou, simplesmente, AVC, ficaram com problemas sérios de movimento, sensibilidade ou dor.

Para participar desse estudo, é importante que você:

- Tenha entre 30 a 70 anos;
- Seja destro para tudo ou para a maioria de suas ações;
- Tenha sofrido um único AVC;
- O AVC deve ter ocorrido entre um e seis anos antes do início da pesquisa;
- Seu membro superior direito apresente hemiparesia leve ou moderada, mantendo a capacidade de alcance e de preensão parcialmente preservadas;
- Sua participação nesse estudo necessita da concordância dos profissionais de Medicina, Fisioterapia e Terapia Ocupacional envolvidos com o trabalho, pois eles têm conhecimento dos parâmetros técnicos que podem interferir em sua participação. Caso você tenha dúvida sobre esses parâmetros, sinta-se à vontade para questionar qualquer membro da equipe em relação a isso.
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

PROCEDIMENTO

O estudo ocorrerá nas dependências do próprio Centro Estadual de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo, o CRER, em Goiânia. Ela será realizada ao longo de dez dias, começando em uma segunda-feira, e se estendendo por duas semanas, nos dias úteis.

No primeiro dia será feito um sorteio, cada um dos participantes sorteará um número entre 1 e 40, que estarão escritos em pedaços de papel iguais entre si e dobrados diante do grupo. O número sorteado indicará se você estará incluso no grupo controle ou no grupo tratado. Entretanto, você não poderá saber em que grupo foi incluído até o final do estudo. Vamos explicar detalhadamente o que isso significa logo mais adiante.

No primeiro dia também será feito um teste inicial, que será repetido ao final da aplicação da EMTr nesse mesmo dia e ao final do décimo dia de aplicação. Nesse teste, você permanecerá sentado, com um fone de ouvido externo. O teste é composto de três sessões, realizadas com apenas uma mão ou com as duas ao mesmo tempo.

Em cada sessão, será dada a você uma palavra-chave. Você então ouvirá uma lista de palavras, e contará quantas vezes a palavra-chave aparece na lista. Enquanto isso, você estará segurando uma célula de carga entre os dedos polegar, indicador e médio, e estará de olhos fechados. Essa célula de carga tem peso discreto e não gera qualquer sensação. Ela está ligada a um computador, e são os dados gerados por eles que farão parte da pesquisa. Ao final da audição da lista, você colocará a célula de carga na mesa, informará quantas vezes a palavra-chave apareceu e descansará por alguns segundos, para então repetir o teste com uma segunda lista de palavras. Ao final da segunda lista, depois de informar o número de vezes que a palavra-chave apareceu, você terá um tempo maior de descanso para iniciar a próxima sessão. Ao final da terceira sessão, encerrasse o teste. Não serão efetuadas fotografias ou gravações de som ou de imagem.

Após a realização do teste no primeiro dia, será colocada uma touca de banho em sua cabeça. Sobre essa touca, serão feitas medidas com uma fita métrica para localizar exatamente o ponto de aplicação da EMTr. Esse ponto recebe o nome de P3. Em seguida, a bobina da máquina é posicionada sobre esse ponto, e mantida no lugar por vinte minutos. É necessário que você utilize protetores de ouvido durante a estimulação, porque os sons produzidos pela máquina podem ser desconfortáveis. Esses protetores serão fornecidos. Você não deverá sentir nada na mão, no rosto ou em outra parte do corpo em função da aplicação. De qualquer forma, haverá sempre ao menos dois pesquisadores presentes, e você tem o direito de questionar ou mesmo interromper a aplicação, caso não se sinta bem por qualquer motivo. Após a estimulação, a touca de banho é retirada, e o teste com as células de carga é refeito.

Nos outros dias da pesquisa, a touca será recolocada e as medições, refeitas. Os procedimentos para a estimulação magnética serão os mesmos. Apenas no último dia, após a estimulação, o teste com as células de carga será feito uma última vez.

Os testes realizados no primeiro e último dia serão refeitos dois meses e seis meses após o último dia da estimulação magnética, também no CRER.

Tanto aqueles que estiverem no grupo controle como aqueles no grupo tratado passarão pelo mesmo procedimento, com a mesma duração e com os mesmos cuidados. Porém, para aqueles que estiverem no grupo controle, não haverá uma estimulação magnética real. Será utilizada a mesma máquina utilizada com os participantes do grupo tratado, e haverá inclusive o som de bip, como se ela estivesse aplicando a estimulação, mas ela não estará. Então por que fazer isso? Porque não há dúvidas de que todos aqueles que aceitam participar de um estudo como esse desejam ardentemente que ele produza bons efeitos. E esse desejo é capaz de produzir alguns bons efeitos – e geralmente produz em algum nível. Como separar os efeitos reais produzidos pela estimulação magnética e aqueles produzidos pela participação no estudo? Comparando aqueles que receberam e aqueles que não receberam a estimulação. Os efeitos observados em uns e não nos outros indica o que pode ter sido causado pela estimulação apenas. Mas se o indivíduo souber que está inserido no grupo controle, isso pode não acontecer, pois ele saberá de antemão que nada está sendo feito de fato. Por isso, os participantes do grupo controle não poderão saber de antemão se o tratamento que recebem é efetivo ou não.

RISCOS E INDENIZAÇÕES E BENEFÍCIOS

A EMTr é uma forma de estimulação cerebral não-invasiva e que dispensa o uso de eletrodos ou de qualquer forma de sedação, sendo considerada segura e bem tolerada, desde que os princípios de segurança sejam devidamente adotados. Cefaleia e desconforto na região de apoio da bobina são os efeitos colaterais observados. A cefaleia, em geral, reage bem a tratamento com analgésicos comuns. Os efeitos

colaterais não são frequentes e tendem a diminuir ao longo do tratamento, podendo ser de intensidade leve a moderada.

Diminuição da capacidade auditiva, mania e convulsões são os efeitos colaterais de maior impacto. Entretanto, sua incidência é raríssima. A capacidade auditiva pode ser preservada com a adoção de meios de proteção adequados, os quais estão presentes nessa pesquisa. Os episódios de mania são de ocorrência mais frequente entre aqueles que apresentam transtornos de humor, razão pela qual tais pacientes não serão aceitos no estudo. As convulsões apresentam índice raríssimo na literatura. Seu médico levará esse risco especialmente em conta no momento de concordar ou não com sua participação no estudo.

Como forma de minimizar o impacto de todos esses riscos, e em concordância às recomendações do Conselho Federal de Medicina para as aplicações de tratamento já regulamentadas, todas as aplicações serão realizadas no CRER, e os participantes contarão com a segurança do suporte da infraestrutura do hospital sob qualquer urgência ou emergência.

O direito de entrar em contato afim de sanar qualquer dúvida, pedir informações ou relatar algo que possa lhe parecer pertinente ao estudo estende-se ao longo de toda a pesquisa e pelos dois anos subsequentes. Tal direito se estende a seus cuidadores diretos, no intuito de assegurar que quaisquer dificuldades de comunicação possam se interpor no esforço de assegurar seu bem-estar.

Não estão previstos benefícios financeiros associados à participação no experimento. Apesar de toda a fundamentação teórica do experimento, não é possível se afirmar de antemão que haverá resultados positivos perceptíveis, embora nossa expectativa é de que seja possível observar melhoras em sua capacidade de expressão verbal. Seu fonoaudiólogo ou sua fonoaudióloga poderá auxiliá-lo a perceber os efeitos reais do estudo em seu quadro. Da mesma forma, é possível que haja algum grau de melhora da função da mão direita, mas não podemos afirmar se ocorrerá e, caso ocorra, em que intensidade. Conte com seu ou sua fisioterapeuta para auxiliá-lo a avaliar esses efeitos.

No entanto, para todos os participantes será dado um retorno dos resultados obtidos. Como a análise dos resultados é um processo lento, não é possível precisar o exato momento desse retorno. Esse retorno deve ocorrer no espaço de um a dois anos após a última avaliação da pesquisa, ou seja, de um ano e meio a dois anos e meio após o final da estimulação magnética. Nesse retorno serão informados os achados do estudo e o grupo a que você pertencia – se controle ou tratado. Caso tenham sido encontrados resultados significativos positivos, será dado ao participante controle a escolha de se submeter à estimulação efetiva nos moldes da pesquisa original. Em caso de escolha afirmativa, no entanto, serão necessárias as aprovações dos profissionais de medicina, fisioterapia e fonoaudiologia, tal como ocorreu na admissão do estudo, em função do tempo transcorrido.

DURAÇÃO E RETIRADA DE CONSENTIMENTO

Como descrito anteriormente, o teste é realizado ao longo de duas semanas. Os testes fisioterapêuticos e fonoaudiológicos, bem como o teste com as células de carga, serão repetidos ainda dois meses e seis meses após o final do estudo. Conforme a análise dos resultados desses testes, eles poderão ser refeitos ainda mais uma vez, oito meses após a conclusão do estudo.

Se você tem alguma situação particular que não sabe se se encaixa nas proibições de participação descritas anteriormente e tem interesse em participar do teste, sinta-se à vontade para tirar suas dúvidas. Se não puder participar do estudo por se enquadrar em alguma dessas restrições, não é necessário comunicar isso, nem dizer qual item o impede. Basta retirar seu consentimento.

O consentimento pode ser retirado a qualquer momento, mesmo durante a aplicação dos testes, da estimulação magnética transcraniana ou dos testes de avaliação após a conclusão do estudo. O consentimento pode ser retirado até nove meses após a conclusão das sessões de EMTr, por carta ou por correio eletrônico.

A decisão de não participar do estudo ou a retirada do consentimento não implicarão em mudanças quanto aos tratamentos e acompanhamentos aos quais você já esteja vinculado, nem redundarão em qualquer mudança quanto ao tratamento interpessoal do qual você desfrute.

DÚVIDAS E GARANTIAS

Se houver alguma consideração ou dúvida referente aos aspectos éticos da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Brasília – CEP/UniCEUB, que aprovou esta pesquisa, pelo telefone 3966.1511 ou pelo e-mail cep.uniceub@uniceub.br. Também entre em contato para informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo

CONSENTIMENTO

Eu, _____, RG _____, abaixo assinado, concordo em participar do estudo descrito acima como participante voluntário. Fui devidamente informado_ e esclarecido_ pelo pesquisador sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso gere qualquer forma de retaliação, mesmo que meramente na forma do tratamento interpessoal a mim dispensado.

Goiânia, ____ de _____ de 201_.

Assinatura do participante

Assinatura do pesquisador

APPENDICE G

PRIX REÇU AU BRÉSIL
XV CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE DU CRER

XV Jornada Científica do CRER

Os desafios da Reabilitação Funcional

Certificado

O CRER - Centro de Reabilitação e Readaptação Dr. Henrique Santillo, certifica que

Ronaldo Luis da Silva, Francielly Ferreira Santos, Sueli Toshie Inoue, Angela Maria Costa de Souza e Víctor Fraile

apresentaram o trabalho intitulado: **MODULAÇÃO DA FORÇA DE PRENSÃO DA MÃO ESQUERDA PELOS VERBOS DE AÇÃO ESCREVER E DESENHAR EM ADULTOS**, na XV Jornada Científica do CRER - Os Desafios da Reabilitação Funcional, realizado no Auditório Valéria Perillo e foram premiados em 1º lugar na categoria Pôster.

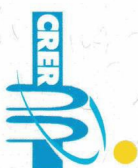
Goiânia, 29 de Setembro de 2017


VÁLNEY LUIS DA ROCHA
Diretor Geral do CRER


FABRÍCIO QUEIROZ CORRÊA
Diretor Técnico do CRER


FERNANDO P. CUPERTINO DE BARROS
Coordenador Científico

Realização



SECRETARIA
DE ESTADO DA SAÚDE



XV Jornada Científica do CRER

Os desafios da Reabilitação Funcional

PROGRAMAÇÃO:

1. O Uso dos Recursos Virtuais na Reabilitação Funcional
2. Adaptações de Baixo Custo
3. O Impacto da Pequenas Adaptações na Vida do Paciente: a experiência do CRER
4. Abordagem do Paciente com Deficiência Auditiva: Comunicação Alternativa
5. Diagnóstico por Imagem do Paciente Neurológico x Prognóstico Funcional
6. Diagnóstico Diferencial das Encefalopatias: Abordagem Genética
7. Comunicação Eficaz
8. Tecnologias Assistivas nos Aspectos Organizacionais
9. Autismo - Diagnóstico e Internação Precoce no TEA (Transtorno do Espectro Autista)
10. Novas Perspectivas da Reabilitação Visual
11. Reabilitação de Pé e Tornozelo
12. A Reabilitação Precoce da Pessoa com Lesão Medular: Abordagem Multidisciplinar
13. Paralisia Cerebral: Indicação de Ótese AFO (Ankle Foot Orthoses) - Uma Análise Biomecânica
14. Cuidado Centrado no Paciente e Família: Um Imperativo para a Qualidade em Saúde
15. Projeto Terapêutico Singular: Aplicabilidade na Reabilitação Funcional

CARGA HORÁRIA:

16 HORAS.

PERÍODO:

28 e 29 de setembro de 2017.

RÉFÉRENCES

- Aboitiz, F. et García, R. (2009). Merging of phonological and gestural circuits in early language evolution. *Reviews in the Neuroscience*, 20(1), 71-84. doi : 10.1515/REVNEURO.2009.20.1.71
- Adolphs, R., Damasio, H. et Tranel, D. (2002). Neural Systems for Recognition of Emotional Prosody. A 3-D Lesion Study. *Emotion*, 2(1), 23-51. doi : 10.1037/1528-3542.2.1.23
- Al-Janabi, S., Nickels, L. A., Sowman, P. F., Burianová, H., Merrett, D. L. et Thompson, W. F. (2014). Augmenting melodic intonation therapy with non-invasive brain stimulation to treat impaired left-hemisphere function: two case studies. *Frontiers in Psychology*, 5, 1–12. doi : 10.3389/fpsyg.2014.00037
- Albanese, E., Merlo, A., Albanese, A. et Gomez, E. (1989). Anterior speech region. Asymmetry and weight-surface correlation. *Archives of Neurology*, 46(3), 307-310.
- Alderson-Day, B., Weis, S., McCarthy-jones, S., Moseley, P., Smailes, D. et Fernyhough, C. (2016). The brain's conversation with itself: neural substrates of dialogic inner speech. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(1), 110-120. doi : 10.1093/scan/nsv094
- Alexander, M. P., Naeser, M. A. et Palumbo, C. (1990). Broca's area aphasia: aphasia after lesions including the frontal operculum. *Neurology*, 40(2), 353-362. doi : 10.1212/WNL.40.2.353
- Allendorfer, J. B., Storrs, J. M. et Szaflarski, J. P. (2012). Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia. *Restorative neurology and neuroscience*, 30(2), 103–113. doi : 10.3233/RNN-2011-0627

- Ameli, M., Grefkes, C., Kemper, F., Riegg, F. P., Rehme, A. K., Karbe, H., ... Nowak, D. A. (2009). Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Annals of Neurology*, 66(3), 298-309. doi : 10.1002/ana.21725
- Amunts, K., Lenzen, M., Friederici, A. D., Schleicher, A., Morosan, P., Palomero-Gallagher, N. et Zilles, K. (2010). Broca's region: Novel organizational principles and multiple receptor mapping. *PLoS Biology*, 8(9). doi : 10.1371/journal.pbio.1000489
- Amunts, K., Schleicher, A., Bürgel, U., Mohlberg, H., Uylings, H. B. M. et Zilles, K. (1999). Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *The Journal of Comparative Neurology*, 412, 319-341. doi : 10.1002/(SICI)1096-9861(19990920)412:2<319::AID-CNE10>3.0.CO;2-7
- Andres, M., Pelgrims, B., Olivier, E. et Vannuscorps, G. (2017). The left supramarginal gyrus contributes to finger positioning for object use: a neuronavigated transcranial magnetic stimulation study. *European Journal of Neuroscience*, 46(12), 2835-2843. doi : 10.1111/ejn.13763.
- Anwander, A., Tittgemeyer, M., Von Cramon, D. Y., Friederici, A. D. et Knösche, T. R. (2007). Connectivity-based parcellation of Broca's area. *Cerebral Cortex*, 17(4), 816-825. doi : 10.1093/cercor/bhk034
- Aramaki, Y., Honda, M. et Sadato, N. (2006). Suppression of the non-dominant motor cortex during bimanual symmetric finger movement: A functional magnetic resonance imaging study. *Neuroscience*, 141(4), 2147-2153. doi : 10.1016/j.neuroscience.2006.05.030
- Aramaki, Y., Osu, R. et Sadato, N. (2010). Resource-demanding versus cost-effective bimanual interaction in the brain. *Experimental Brain Research*, 203(2), 407-418. doi : 10.1007/s00221-010-2244-0
- Aravena, P., Courson, M., Frak, V., Cheylus, A., Paulignan, Y., Deprez, V. et Nazir, T. A. (2014). Action relevance in linguistic context drives word-induced motor activity. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 163. doi : 10.3389/fnhum.2014.00163

- Aravena, P., Delevoye-Turrell, Y., Deprez, V., Cheylus, A., Paulignan, Y., Frak, V. et Nazir, T. (2012). Grip force reveals the context sensitivity of language-induced motor activity during “action words” processing: evidence from sentential negation. *PLoS ONE*, 7(12). doi : 10.1371/journal.pone.0050287
- Ardila, A., Ostrosky-Solis, F. et Bernal, B. (2006). Cognitive testing toward the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS) *International Journal of Psychology*, 41(5), 324-332. doi : 10.1080/00207590500345542
- Aron, A. R., Robbins, T. W. et Poldrack, R. A. (2004). Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(4), 170-177. doi : 10.1016/j.tics.2004.02.010
- Aron, A. R., Robbins, T. W. et Poldrack, R. A. (2014). Inhibition and the right inferior frontal cortex: one decade on. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 177-185. doi : 10.1016/j.tics.2013.12.003
- Asai, T., Sugimori, E. et Tanno, Y. (2010). Two agents in the brain: Motor control of unimanual and bimanual reaching movements. *PLoS ONE*, 5(4). doi : 10.1371/journal.pone.0010086
- Auriat, A. M., Neva, J. L., Peters, S., Ferris, J. K. et Boyd, L. A. (2015). A review of transcranial magnetic stimulation and multimodal neuroimaging to characterize post-stroke neuroplasticity. *Frontiers in Neurology*, 6(OCT), 1-20. doi : 10.3389/fneur.2015.00226
- Ayache, S. A., Farhat W. H., Zouari H. G., Hosseini, H., Mylius, V. et Lefaucheur, J.-P. (2012). Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: motor deficit. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(8), 949-972. doi : 10.1586/ern.12.83
- Bakhtiari, R., Boliek, C. et Cummine, J. (2014). Investigating the contribution of ventral-lexical and dorsal-sublexical pathways during reading in bilinguals. *Frontiers in human neuroscience*, 8(July), 507. doi : 10.3389/fnhum.2014.00507
- Baldo, J. V., Schwartz, S., Wilkins, D. et Dronkers, N. F. (2006). Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12(6), 896-900. doi : 10.1017/S1355617706061078

- Banque de dépannage linguistique (septembre 2019). Dans l'*Office québécois de la langue française*. Récupéré le 04 septembre 2019 de http://bdl.oqlf.gouv.qc.ca/bdl/gabarit_bdl.asp?id=4507
- Barbeau, E. B., Chai, X. J., Chen, J. K., Soles, J., Berken, J., Baum, S. ... Klein, D. (2017). The role of the left inferior parietal lobule in second language learning: an intensive language training fMRI study. *Neuropsychologia*, 98, 169-176. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2016.10.003
- Baron, J. C., Cohen, L. G., Cramer, S. C., Dobkin, B. H., Johansen-Berg, H., Loubinoux, I., ... Ward, N. (2004). Neuroimaging in Stroke Recovery: A Position Paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovascular Diseases*, 18(3), 260-267. doi : 10.1159/000080293
- Baron, J., Yamauchi, H., Fujioka, M. et Endres, M. (2014). Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 34(1), 2-18. doi : 10.1038/jcbfm.2013.188
- Barredo, J., Verstynen, T. D. et Badre, D. (2016). Organization of cortico-cortical pathways supporting memory retrieval across subregions of the left ventrolateral prefrontal cortex. *Journal of neurophysiology*, 116, 920-937. doi : 10.1152/jn.00157.2016
- Bashir, S., Mizrahi, I., Weaver, K., Fregni, F. et Pascual-Leone, A. (2010). Assessment and modulation of neuroplasticity in rehabilitation with transcranial magnetic stimulation. *Pm & R*, 2(617), 253-258. doi : 10.1016/j.pmrj.2010.10.015
- Bassett, D. S. et Bullmore, E. T. (2017). Small-World Brain Networks Revisited. *The Neuroscientist*, 23(5), 499–516. doi :10.1177/1073858416667720
- Beaucousin, V., Lacheret, A., Turbelin, M. R., Morel, M., Mazoyer, B. et Tzourio-Mazoyer, N. (2007). FMRI study of emotional speech comprehension. *Cerebral Cortex*, 17(2), 339-352. doi : 10.1093/cercor/bhj151
- Beaulé, V., Tremblay, S. et Théoret, H. (2012). Interhemispheric control of unilateral movement. *Neural Plasticity*, 2012, ID 627816. doi : 10.1155/2012/627816

- Begliomini, C., de Sanctis, T., Marangon, M., Tarantino, V., Sartori, L., Miotto, D., ... Castiello, U. (2014). An investigation of the neural circuits underlying reaching and reach-to-grasp movements: from planning to execution. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 676. doi : 10.3389/fnhum.2014.00676
- Begliomini, C., Nelini, C., Caria, A., Grodd, W. et Castiello, U. (2008). Cortical activations in humans grasp-related areas depend on hand used and handedness. *PLoS ONE*, 3(10). doi : 10.1371/journal.pone.0003388
- Belardinelli, P., Laer, L., Ortiz, E., Braun, C. et Gharabaghi, A. (2017). Plasticity of premotor cortico-muscular coherence in severely impaired stroke patients with hand paralysis. *NeuroImage: Clinical*, 14, 726-733. doi : 10.1016/j.nicl.2017.03.005
- Bernal, B., Ardila, A. et Rosselli, M. (2015). Broca's area network in language function: a pooling-data connectivity study. *Frontiers in psychology*, 6, 687. doi : 10.3389/fpsyg.2015.00687
- Biesbroek, J. M., van Zandvoort, M. J., Kappelle, L. J., Velthuis, B. K., Biessels, G.J. et Postma, A. (2016). Shared and distinct anatomical correlates of semantic and phonemic fluency revealed by lesion-symptom mapping in patients with ischemic stroke. *Brain Structure & Function*, 221(4), 2123-2134. doi : 10.1007/s00429-015-1033-8.
- Bilenko, N. Y., Grindrod, C. M., Myers, E. B. et Blumstein, S. E. (2009). Neural correlates of semantic competition during processing of ambiguous words. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(5), 960-975. doi : 10.1162/jocn.2009.21073
- Binder, J. R. (2017). Current controversies on Wernicke's area and its role in language. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(8), 58. doi : 10.1007/s11910-017-0764-8
- Binkofski, F., Amunts, K., Stephan, K. M., Posse, S., Schormann, T., Freund, H. J., ... Seitz, R. J. (2000). Broca's region subserves imagery of motion: A combined cytoarchitectonic and fMRI study. *Human Brain Mapping*, 11(4), 273-285. doi : 10.1002/1097-0193(200012)11:4<273::AID-HBM40>3.0.CO;2-0

- Binkofski, F., Buccino, G., Stephan, K. M., Rizzolatti, G., Seitz, R. J. et Freund, H. J. (1999). A parieto-premotor network for object manipulation: Evidence from neuroimaging. *Experimental Brain Research*, 128(1-2), 210-213. doi : 10.1007/s002210050838
- Binkofski, F., Dohle, C., Posse, S., Stephan, K. M., Hefter, H., Seitz, R. J. et Freund, H. J. (1998). Human anterior intraparietal area subserves prehension. *Neurology*, 50(Sfb 194), 1253-1259.
- Binney, R. J., Hoffman, P. et Ralph, M. A. L. (2016). Mapping the multiple graded contributions of the anterior temporal lobe representational hub to abstract and social concepts: evidence from distortion-corrected fMRI. *Cerebral Cortex*, 26(11), 4227-4241. doi : 10.1093/cercor/bhw260
- Birn, R. M., Kenworthy, L., Case, L., Caravella, R., Jones, T. B., Bandettini, P. A. et Martin, A. (2010). Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: A self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*, 49(1), 1099-1107. doi : 10.1016/j.neuroimage.2009.07.036
- Boller, F. (1977). Johann Baptist Schmidt. A pioneer in the history of aphasia. *Archives of Neurology*, 34(5), 306-307. doi : 10.1001/archneur.1977.00500170060011
- Bolognini, N., Russo, C. et Edwards, D. J. (2016). The sensory side of post-stroke motor rehabilitation. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 34(4), 571-586. doi : 10.3233/RNN-150606
- Boncoddo, R., Dixon, J. A. et Kelley E. (2010). The emergence of a novel representation from action: evidence from preschoolers. *Developmental Science*, 13(2), 370-377. doi : 10.1111/j.1467-7687.2009.00905.x
- Bonilha, L., Hillis, A. E., Hickok, G., den Ouden, D. B., Rorden, C. et Fridriksson, J. (2017). Temporal lobe networks supporting the comprehension of spoken words. *Brain*, 140(9), 2370-2380. doi : 10.1093/brain/awx169.
- Booth, J. R., Burman, D. D., Meyer, J. R., Gitelman, D. R., Parrish, T. R. et Mesulam, M. M. (2002). Functional anatomy of intra- and cross-modal lexical tasks. *Neuroimage*, 16(1), 7-22. doi : 10.1006/nimg.2002.1081

- Borich, M. R., Brodie, S. M., Gray, W. A., Ionta, S., Boyd, L. A. et Columbia, B. (2016). Understanding the role of the primary somatosensory cortex: opportunities for rehabilitation. *Neuropsychologia*, 79, 246-255. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.007.
- Borich, M. R., Brodie, S. M., Gray, W. A., Ionta, S., Boyd, L. A. et Columbia, B. (2015). Understanding the role of the primary somatosensory cortex: Opportunities for rehabilitation. *Neuropsychologia*, 79(Pt B), 246-255. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.007.
- Borstad, A., Schmalbrock, P., Choi, S., Nichols, D. S. et Larsen. (2012). Neural correlates supporting sensory discrimination after left hemisphere stroke. *Brain Research*, 1460, 78-87. doi : 10.1016/j.brainres.2012.03.060
- Bose, A., Wood, R. et Kiran, S. (2017). Semantic fluency in aphasia: clustering and switching in the course of 1 minute. *International Journal of Language & Communication Disorders*, 52(3), 334-345. doi : 10.1111/1460-6984.12276
- Bourbonnais, D., Frak, V., Pilon, J.-F. et Goyette, M. (2008). An instrumented cylinder measuring pinch force and orientation. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 5, 2. doi : 10.1186/1743-0003-5-2
- Brandi, M.-L., Wohlschlager, A., Sorg, C. et Hermsdorfer, J. (2014). The Neural Correlates of Planning and Executing Actual Tool Use. *Journal of Neuroscience*, 34(39), 13183-13194. doi : 10.1523/JNEUROSCI.0597-14.2014
- Broca, Pierre Paul (1861a). Perte de la parole, ramollissement chronique et destruction partielle du lobe antérieur gauche du cerveau. *Bulletin de la Société Anthropologique*, 2, 235-238. Recupéré de <https://psychclassics.yorku.ca/Broca/perte.htm>
- Broca, Pierre Paul (1861b). Remarques sur le siège de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphémie (perte de la parole) *Bulletin de la Société Anatomique*, 6, 330-357. Recupéré de <https://psychclassics.yorku.ca/Broca/aphemie.htm>
- Broca, Pierre Paul (1863). Localisation des fonctions cérébrales. Siège du langage articulé. *Bulletin de la Société d'Anthropologie de Paris*, 4, 200-204.

- Broca, Pierre Paul (1865). Sur le siège de la faculté du langage articulé. *Bulletins de la Société d'anthropologie de Paris*, 1^e Série, tome 6, 377-393. Recupéré de https://www.persee.fr/doc/bmsap_0301-8644_1865_num_6_1_9495
- Buchanan, T. W., Lutz, K., Mirzazade, S., Specht, K., Shah, N. J., Zilles, K. et Jäncke, L. (2000). Recognition of emotional prosody and verbal components of spoken language: An fMRI study. *Cognitive Brain Research*, 9(3), 227-238. doi : 10.1016/S0926-6410(99)00060-9
- Buchweitz, A., Mason, R. A., Hasegawa, M. et Just, M. A. (2009). Japanese and English sentence reading comprehension and writing systems: An fMRI study of first and second language effects on brain activation. *Bilingualism (Cambridge, England)*, 12, 141-151. doi : 10.1017/S1366728908003970
- Buckingham, H. W. (2006). The Marc Dax (1770-1837) / Paul Broca (1824-1880) controversy over priority in science: left hemisphere specificity for seat of articulate language and for lesions that cause aphemia. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 20(7-8):613-619. doi : 10.1080/02699200500266703
- Budisavljevic, S., Dell'Acqua, F., Rijdsdijk, F.V., Kane, F., Picchioni, M., McGuire, P. ... Catani, M. (2015). Age-related differences and heritability of the perisylvian language networks. *Journal of Neuroscience*, 35, 12625–12634. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1255-14.2015
- Bushnell, C., Bettger, J. P., Cockcroft, K. M., Mattke, S., Nilsen, D. M., Piquado, T., ... Yenokyan, G. (2015). Chronic stroke outcome measures for motor function intervention trials: expert panel recommendations. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 8(6 suppl 3), S163:S169. doi : 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002098
- Calero, M. D., Arnedo, M. L., Navarro, E., Ruiz-Pedrosa, M. et Carnero, C. (2002). Usefulness of a 15-item version of the Boston Naming Test in neuropsychological assessment of low-educational elders with dementia. *The Journal of Gerontology. Series B Psychologic Sciences and Social Sciences*, 57(2), P187-191. doi : 10.1093/geronb/57.2.P187
- Callou, D. et Leite, Y. (2009). *Iniciação à Fonética e à Fonologia*. (11^e édition). Rio de Janeiro : Zahar

- Caramelli, P., Carthery-Goulart, M. T., Porto, C. S., Charchat-Fichman, H. et Nitrini, R. Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2007;21(1):65-7. doi : 10.1097/WAD.0b013e31802f244f
- Cardona, J. F., Gershanik, O., Gelormini-Lezama, C., Houck, A. L., Cardona, S., Kargieman, L., ... Ibáñez, A. (2013). Action-verb processing in Parkinson's disease: new pathways for motor-language coupling. *Brain Structure and Function*, 218(6), 1355–1373. doi : 10.1007/s00429-013-0510-1
- Caspers, S., Eickhoff, S. B., Geyer, S., Scheperjans, F., Mohlberg, H., Zilles, K. et Amunts, K. (2008). The human inferior parietal lobule in stereotaxic space. *Brain Structure and Function*, 212(6), 481-495. doi : 10.1007/s00429-008-0195-z
- Caspers, S., Geyer, S., Schleicher, A., Mohlberg, H., Amunts, K. et Zilles, K. (2006). The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *NeuroImage*, 33(2), 430-448. doi : 10.1016/j.neuroimage.2006.06.054
- Caspers, S., Schleicher, A., Bacha-Trams, M., Palomero-Gallagher, N., Amunts, K. et Zilles, K. (2013). Organization of the human inferior parietal lobule based on receptor architectonics. *Cerebral Cortex*, 23(3), 615-628. doi : 10.1093/cercor/bhs048
- Catach, Nina (1973). Que faut-il entendre par système graphique du français? *Langue Française*, 20, 30-44. Recupéré de https://www.persee.fr/doc/lfr_0023-8368_1973_num_20_1_5652
- Catalan, M. J., Honda, M., Weeks, R. A., Cohen, L. G. et Hallett, M. (1998). The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: A PET study. *Brain*, 121(2), 253-264. doi : 10.1093/brain/121.2.253
- Catani, M., Allin, M. P. G., Husain, M., Pugliese, L., Mesulam, M. M., Murray, R. M. et Jones, D. K. (2007). Symmetries in human brain language pathways correlate with verbal recall. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(23), 17163-17168. doi : 10.1073/pnas.0702116104

- Catani, M., Dell'Acqua, F., Vergani, F., Malik, F., Hodge, H., Roy, P., ... Thiebaut de Schotten, M. (2012). Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*, 48(2), 273-291. doi : 10.1016/j.cortex.2011.12.001
- Catani, M., Mesulam, M. M., Jakobsen, E., Malik, F., Martersteck, A., Wieneke, C., ... Rogalski, E. (2013). A novel frontal pathway underlies verbal fluency in primary progressive aphasia. *Brain*, 136(8), 2619-2628. doi : 10.1093/brain/awt163
- Cattaneo, L., Barchiesi, G., Tabarelli, D., Arfeller, C., Sato, M. et Glenberg, A. M. (2011). One's motor performance predictably modulates the understanding of others' actions through adaptation of premotor visuo-motor neurons. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(3), 301-310. doi : 10.1093/scan/nsq099
- Cavina-Pratesi, C., Connolly, J. D., Monaco, S., Figley, T. D., Milner, A. D., Schenk, T. et Culham, J. C. (2018). Human neuroimaging reveals the subcomponents of grasping, reaching and pointing actions. *Cortex*, 98, 128-148. doi : 10.1016/j.cortex.2017.05.018
- Centonze, D., Koch, G., Versace, V., Mori, F., Rossi, S., Brusa, L., ... Bernardi, G. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, 68(13), 1045-1050. doi : 10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62
- Chambers, C. D., Bellgrove, M. A., Stokes, M. G., Henderson, T. R., Garavan, H., Robertson, I. H. ... Mattingley, J. B. (2006). Executive "brake failure" following deactivation of human frontal lobe. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(3), 444-455. doi : 10.1162/089892906775990606
- Chang, W. H., Kim, Y. H., Yoo, W. K., Goo, K. H., Park, C. H., Kim, S. T. et Pascual-Leone, A. (2012). RTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 30(3), 179-189. doi : 10.3233/RNN-2012-110162
- Chang, W. H., Kim, Y.-H. H., Bang, O. Y., Kim, S. T., Park, Y. H. et Lee, P. K. W. (2010). Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 42(8), 758-64. doi : 10.2340/16501977-0590

- Chao, L. L. et Martin, A. (2000). Representation of manipulable man-made objects in the dorsal stream. *Neuroimage*, 12(4), 478-484. doi :10.1006/nimg.2000.0635
- Chen, S., Entakli, J., Bonnard, M., Berton, E. et De Graaf, J. B. (2013). Functional corticospinal projections from human supplementary motor area revealed by corticomuscular coherence during precise grip force control. *PLoS ONE*, 8(3), e60291. doi : 10.1371/journal.pone.0060291
- Cheng, I. K. Y., Chan, K. M. K., Wong, C. S. et Cheung, R. T. F. (2015). Preliminary evidence of the effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on swallowing functions in post-stroke individuals with chronic dysphagia. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 50(3), 389-396. doi : 10.1111/1460-6984.12144
- Cheung, V. K. M., Meyer, L., Friederici, A. D. et Koelsch, S. (2018). The right inferior frontal gyrus processes nested non-local dependencies in music. *Scientific Reports*, 8(1), 3822. doi : 10.1038/s41598-018-22144-9.
- Chiarello, C., Welcome, S. E., Halderman, L. K., Towler, S., Julagay, J., Otto, R. et Leonard, C. M. (2009). A Large-scale investigation of lateralization in cortical anatomy and word reading: are there sex differences? *Neuropsychology*, 23(2), 210-222. doi : 10.1037/a0014265
- Chieffo, R., Ferrari, F., Battista, P., Houdayer, E., Nuara, A., Alemanno, F., ... Leocani, L. (2014). Excitatory deep transcranial magnetic stimulation with H-coil over the right homologous Broca's region improves naming in chronic post-stroke aphasia. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(3), 291-298. doi : 10.1177/1545968313508471
- Chieffo, R., Prezzo, S. De, Houdayer, E., Nuara, A., Maggio, G. Di, Coppi, E., ... Leocani, L. (2014). Deep repetitive transcranial magnetic stimulation with h-coil on lower limb motor function in chronic stroke : a pilot study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95, 1141-1147. doi : 10.1016/j.apmr.2014.02.019
- Chikazoe, J., Jimura, K., Asari, T., Yamashita, K., Morimoto, H., Hirose, S. ... Konishi, S. (2009). Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of go/no-go task. *Cerebral Cortex*, 19(1):146-52. doi : 10.1093/cercor/bhn065

- Choi, C.-M., Kim, J.-H., Lee, J.-K., Lee, B.-Y., Kee, H.-S., Jung, K.-I. et Yoon, S.-R. (2016). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over trunk motor spot on balance function in stroke patients. *Annals of rehabilitation medicine*, 40(5), 826-834. doi : 10.5535/arm.2016.40.5.826
- Choi, E. H., Yoo, W. K., Ohn, S. H., Ahn, S. H., Kim, H. J. et Jung, K. I. (2016). Enhancement of motor coordination by applying high frequency repetitive TMS on the sensory cortex. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 28, 17-22. doi : 10.1016/j.jelekin.2016.02.008
- Choi, G. et Chang, M. C. (2018). Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reducing hemiplegic shoulder pain in patients with chronic stroke: a randomized controlled trial. *International Journal of Neuroscience*, 128(2), 110-116. doi : 10.1080/00207454.2017.1367682
- Choi, M., Kim, H., Yoon, H., Lee, J., Baek, J., Choi, J. ... Chung, S. (2017). Increase in brain activation due to sub-tasks during driving: fMRI study using new MR-compatible driving simulator. *Journal of Physiological Anthropology*, 1-12. doi : 10.1186/s40101-017-0128-8
- Christensen, M. S., Ehrsson, H. H. et Nielsen, J. B. (2013). Seeing or moving in parallel: the premotor cortex does both during bimanual coordination, while the cerebellum monitors the behavioral instability of symmetric movements. *Experimental Brain Research*, 230(1), 101-115. doi : 10.1007/s00221-013-3633-y
- Cincotta, M., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Giovannelli, F., Rossi, S., Ragazzoni, A., ... Ziemann, U. (2004). Involvement of the human dorsal premotor cortex in unimanual motor control: An interference approach using transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience Letters*, 367(2), 189-193. doi : 10.1016/j.neulet.2004.06.003
- Coad, B. M., Postans, M., Hodgetts, C. J., Muhlert, N., Graham, K. S. et Lawrence, A. D. (2017). Structural connections support emotional connections: Uncinate Fasciculus microstructure is related to the ability to decode facial emotion expressions. *Neuropsychologia*. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2017.11.006
- Corina, D. P. et Knapp, H. (2006). Sign language processing and the mirror neuron system. *Cortex*, 42(4), 529-539. doi : 10.1016/S0010-9452(08)70393-9

- Corriveau, I. (2016). *Étude des mécanismes du déploiement de l'attention visuospatiale spécifiques au traitement d'une cible ou d'un distracteur : Preuves à partir de l'électrophysiologie humaine* (Thèse de doctorat). Université du Québec à Montréal. Récupéré de https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/bitstream/handle/1866/19046/Corriveau_Isabelle_2016_these.pdf?sequence=4&isAllowed=y
- Costafreda, S. G., Fu, C. H., Lee, L., Everitt, B., Brammer, M. J. et David, A. S. (2006). A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the left inferior frontal gyrus. *Human Brain Mapping*, 27(10), 799-810. doi : 10.1002/hbm.20221
- Costello, M. C. et Bloesch, E. K. (2017). Are older adults less embodied? a review of age effects through the lens of embodied cognition. *Frontiers in psychology*, 8, 267. doi : 10.3389/fpsyg.2017.00267
- Cotelli, M., Fertonani, A., Miozzo, A., Rosini, S., Manenti, R., Padovani, A., ... Miniussi, C. (2011). Anomia training and brain stimulation in chronic aphasia. *Neuropsychological Rehabilitation*, 21(5), 717-741. doi : 10.1080/09602011.2011.621275
- Coulson, S. et Williams, R.F. (2005). Hemispheric asymmetries and joke comprehension. *Neuropsychologia*, 43(1), 128–141. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2004.03.015
- Creem-Regehr, S. H. et Lee, J. N. (2005). Neural representations of graspable objects: are tools special? *Cognitive Brain Research*, 22(3), 457-469. doi : 10.1016/j.cogbrainres.2004.10.006
- Crepaldi, D., Berlingeri, M., Cattinelli, I., Borghese, N. A., Luzzatti, C. et Paulesu, E. (2013). Clustering the lexicon in the brain: a meta-analysis of the neurofunctional evidence on noun and verb processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 313. doi : 10.3389/fnhum.2013.00303
- Crosson B. (2008). An intention manipulation to change lateralization of word production in nonfluent aphasia: current status. *Seminars in speech and language*, 29(3), 188-194. doi : 10.1055/s-0028-1082883
- Crowe, S. F. (1998). Decrease in performance on the verbal fluency test as a function of time: evaluation in a young healthy sample. *Journal of Clinical and*

Experimental Neuropsychology, 20(3), 391-401. doi :
10.1076/jcen.20.3.391.810

- D'Argembeau, A., Jeunehomme, O., Majerus, S., Bastin, C. et Salmon, E. (2015).
The neural basis of temporal order processing in past and future thought.
Journal of Cognitive Neuroscience, 27(1), 185-197. doi :
10.1162/jocn_a_00680.
- da Silva, R. L., de Souza, A. M. C., Santos, F. F., Inoue, S. T., Mendes, I. M. G. et
Frak, V. (2019a). An evaluation of the left-hand grip force modulation in right-
handed healthy subjects and right-sided hemiplegic stroke patients. [Chapitre de
livre]. Dans J. Merrick et G. Leisman (dir), *Movement 2018: Brain, Body and
Cognition* (chap. 73). New York: Nova Science Publishers
- da Silva, R. L., Labrecque, D., Caromano, F. A., Higgins, J. et Frak, V. (2018a).
Manual action verbs modulate the grip force of each hand in unimanual or
symmetrical bimanual tasks. *PLoS ONE*, 13(2), e0192320. doi :
10.1371/journal.pone.0192320
- da Silva, R.L., De Souza, A.M.C., Santos, F.F., Inoue, S.T., Higgins, J. et Frak, V.
(2018b). Effects of excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation of the
p3 point in chronic stroke patients—case reports. *Brain Science*, 8(5), 78. doi :
10.3390/brainsci8050078
- da Silva, R.L., Santos, F.F., Mendes, I.M.G., Caromano, F.A.; Higgins, J. et Frak, V.
(2019b). Contributions of the left and the right hemispheres on language-
induced grip force modulation of the left hand in unimanual tasks. *Medicina*,
55(10), 674. doi : 10.3390/medicina55100674
- da Silva, R.L.; Frak, V. et Higgins, J. (2019c). Repetitive transcranial magnetic
stimulation of the intraparietal sulcus changes the grip force modulation exerted
by manual action-verbs – an exploratory study. *Preprints*, 2019010119. doi :
10.20944/preprints201901.0119.v1).
- Dafotakis, M., Sparing, R., Eickhoff, S. B., Fink, G. R. G. R. et Nowak, D. A. (2008).
On the role of the ventral premotor cortex and anterior intraparietal area for
predictive and reactive scaling of grip force. *Brain Research*. doi :
10.1016/j.brainres.2008.06.027

- Dammekens, E., Vanneste, S., Ost, J. et Ridder, D. De. (2014). Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: case study. *Neurocase*, 20(1), 1-9. doi : 10.1080/135554794.2012.713493
- Davare, M., Andres, M., Clerget, E., Thonnard, J.-L. et Olivier, E. (2007). Temporal dissociation between hand shaping and grip force scaling in the anterior intraparietal area. *The Journal of Neuroscience*, 27(15), 3974-3980. doi : 10.1523/JNEUROSCI.0426-07.2007
- Davare, M., Kraskov, A., Rothwell, J. C. et Lemon, R. N. (2011). Interactions between areas of the cortical grasping network. *Current Opinion in Neurobiology*, 21(4), 565-570. doi : 10.1016/j.conb.2011.05.021
- Davare, M., Rothwell, J. C. et Lemon, R. N. (2010). Causal connectivity between the human anterior intraparietal area and premotor cortex during grasp. *Current Biology*, 20(2), 176-181. doi : 10.1016/j.cub.2009.11.063
- De Freitas, P. B., Krishnan, V. et Jaric, S. (2007). Force coordination in static manipulation tasks: effects of the change in direction and handedness. *Experimental Brain Research*, 183(4), 487-497. doi : 10.1007/s00221-007-1064-3
- De Grauwe, S., Willems, R. M., Rueschemeyer, S. A., Lemhöfer, K. et Schriefers, H. (2014). Embodied language in first- and second-language speakers: Neural correlates of processing motor verbs. *Neuropsychologia*, 56(1), 334-349. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.003
- De Witt Hamer, P. C., Moritz-Gasser, S., Gatignol, P. et Duffau, H. (2011). Is the human left middle longitudinal fascicle essential for language? A brain electrostimulation study. *Human Brain Mapping*, 32(6), 962-973. doi : 10.1002/hbm.21082
- Deschamps, I., Baum, S. R. et Gracco, V. L. (2014). On the role of the supramarginal gyrus in phonological processing and verbal working memory: evidence from rTMS studies. *Neuropsychologia*, 53, 39-46. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2013.10.015

- Desmurget, M., Bonnetblanc, F. et Duffau, H. (2007). Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain*, 130(4), 898-914. doi : 10.1093/brain/awl300
- Devereux, B. J., Clarke, A., Marouchos, A. et Tyler, L. K. (2013). Representational similarity analysis reveals commonalities and differences in the semantic processing of words and objects. *Journal of Neuroscience*, 33(48), 18906-18916. doi : 10.1523/JNEUROSCI.3809-13.2013
- Di, X.; Kim, E. H.; Chen, P. et Biswal, B. B. (2014). Lateralized Resting-State Functional Connectivity in the Task-Positive and Task-Negative Networks. *Brain Connectivity*, 4 (9), 641–648. doi :10.1089/brain.2013.0215.
- Dick, A. S., Mok, E. H., Raja Beharelle, A., Goldin-Meadow, S. et Small, S. L. (2014). Frontal and temporal contributions to understanding the iconic co-speech gestures that accompany speech. *Human Brain Mapping*, 35(3):900-17. doi : 10.1002/hbm.22222
- Dictionnaire français (mai 2015). Dans *L'internaute.fr*. Récupéré le 04 septembre 2019 de <https://www.linternaute.fr/dictionnaire/fr/definition/phrase-musicale/>
- Dietz, N. A., Jones, K. M., Gareau, L., Zeffiro, T. A. et Eden, G. F. (2005). Phonological decoding involves left posterior fusiform gyrus. *Human Brain Mapping*, 26(2), 81-93. doi : 10.1002/hbm.20122
- Dodd, K. C., Nair, V. A. et Prabhakaran, V. (2017). Role of the contralesional vs. ipsilesional hemisphere in stroke recovery. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(September), 1-9. doi : 10.3389/fnhum.2017.00469
- Dronkers, N. F., Plaisant, O., Iba-Zizen, M. T. et Cabanis, E. A. (2007). Paul Broca's historic cases: high resolution MR imaging of the brains of Leborgne and Lelong. *Brain*, 130, 1432-1441. doi : 10.1093/brain/awm042
- Du, J., Tian, L., Liu, W., Hu, J., Xu, G., Ma, M., ... Liu, X. (2016). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. *European Journal of Neurology*, 23(11), 1666-1672. doi : 10.1111/ene.13105

- Duecker, F.; de Graaf, T. A.; Jacobs, C. et Sack, A. T. (2013). Time- and task-dependent non-neural effects of real and sham TMS. *PLoS One*, 8(9), e73813. doi: 10.1371/journal.pone.0073813
- Duecker, F. et Sack, A. T. (2015). Rethinking the Role of Sham TMS. *Front Psychol.*, 6, 210. doi : 10.3389/fpsyg.2015.00210.
- Duffau, H., Gatignol, P., Moritz-Gasser, S. et Mandonnet, E. (2009). Is the left uncinate fasciculus essential for language? A cerebral stimulation study. *Journal of Neurology*, 256(3), 382-389. doi : 10.1007/s00415-009-0053-9
- Duque, J., Labruna, L., Verset, S., Olivier, E. et Ivry, R. B. (2012). CDissociating the role of prefrontal and premotor cortices in controlling inhibitory mechanisms during motor preparation. *Journal of Neuroscience*, 32(3), 806-816. doi : 10.1523/JNEUROSCI.4299-12.2012
- Eichert, N., Verhagen, L., Folloni, D., Jbabdi, S., Khrapitchev, A. A., Sibson, N. R.... Mars, R. B. (2019). What is special about the human arcuate fasciculus? Lateralization, projections, and expansion. *Cortex*, 118, 107–115. doi : 10.1016/j.cortex.2018.05.005.
- Elmer, S. (2016). Broca *pars triangularis* constitutes a hub of the language-control network during simultaneous language translation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 491. doi : 10.3389/fnhum.2016.00491
- Enriquez-Geppert, S., Eichele, T., Specht, K., Kugel, H., Pantev, C. et Huster, R.J. (2013). Functional parcellation of the inferior frontal and midcingulate cortices in a flanker-stop-change paradigm. *Human Brain Mapping*, 34(7), 1501-1514. doi : 10.1002/hbm.22002.
- Esteve-Gibert, N. et Guellaï, B. (2018). Prosody in the Auditory and Visual Domains: A Developmental Perspective. *Frontiers in Psychology*, 9, 338. doi :10.3389/fpsyg.2018.00338
- Fabri, S., Strnad, L., Caramazza, A. et Lingnau, A. (2014). Overlapping representations for grip type and reach direction. *NeuroImage*, 94, 138-146. doi : 10.1016/j.neuroimage.2014.03.017

- Fadiga, L., Craighero, L. et D'Ausilio, A. (2009). Broca's area in language, action, and music. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169, 448-458. doi : 10.1111/j.1749-6632.2009.04582.x
- Fan, Y., Duncan, N. W., de Greck, M. et Northoff, G. (2011). Is there a core neural network in empathy? An fMRI based quantitative meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(3), 903–911. doi : 10.1016/j.neubiorev.2010.10.009
- Faust, M. et Lavidor, M. (2003). Semantically convergent and semantically divergent priming in the cerebral hemispheres: lexical decision and semantic judgment. *Cognitive Brain Research*, 17(3), 585– 597. doi : 10.1016/S0926-6410(03)00172-1
- Féasson, L., Camdessanché, J. P., El Mandhi, L., Calmels, P. et Millet, G. Y. (2006). Fatigue et affections neuromusculaires. *Annales de Readaptation et de Medecine Physique*, 49(2006), 289-300. doi : 10.1016/j.annrmp.2006.04.015
- Feldman, R. P. et Goodrich, J. T. (1999). The Edwin Smith Surgical Papyrus. *Child's Nervous System*, 15(6-7), 281-284. doi : 10.1007/s003810050395
- Ferpozzi, V., Forna, L., Montagna, M., Siodambro, C., Castellano, A., Borroni, P., ... Cerri, G. (2018). Broca's area as a pre-articulatory phonetic encoder: Gating the motor program. *Frontiers in human neuroscience*, 12, 64. doi : 10.3389/fnhum.2018.00064
- Fetterman, A. K., Bair, J. L., Werth, M., Landkammer, F. et Robinson, M. D. (2016). The scope and consequences of metaphoric thinking: using individual differences in metaphor usage to understand how metaphor functions. *Journal of Personality and Social Psychology*, 110(3), 458-476. doi : 10.1037/pspp0000067
- Finger, S. et Roe, D. (1999). Does Gustave Dax deserve to be forgotten? The temporal lobe theory and other contributions of an overlooked figure in the history of language and cerebral dominance. *Brain Language*, 69(1), 16-30. doi : 10.1006/brln.1999.2040
- Fink, G. R., Marshall, J. C., Halligan, P. W., Frith, C. D., Driver, J., Frackowiak, R. S. J. et Dolan, R. J. (1999). The neural consequences of conflict between intention and the senses. *Brain*, 122(3), 497-512. doi : 10.1093/brain/122.3.497

- Fischer, M. H. et Zwaan, R. A. (2008). Embodied language: A review of the role of the motor system in language comprehension. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 61(6), 825–850. doi : 10.1080/17470210701623605
- Fiske, S. et Taylor, S. (2011). L'attention et l'encodage. Dans *Cognition sociale: Des neurones à la culture* (pp. 69-94). Wavre, Belgique: Mardaga.
- Flinker, A., Korzeniewska, A., Shestyuk, A. Y., Franaszczuk, P. J., Dronkers, N. F., Knight, R. T. et Crone, N. E. (2015). Redefining the role of Broca's area in speech. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(9), 2871-2875. doi : 10.1073/pnas.1414491112
- Floegel, M. et Kell, C. A. (2017). Functional hemispheric asymmetries during the planning and manual control of virtual avatar movements. *PLOS ONE*, 12(9), e0185152. doi : 10.1371/journal.pone.0185152
- Floris, D. L., Barber, A. D., Nebel, M. B., Martinelli, M., Lai, M., Crocetti, D., ... Mostofsky, S. H. (2016). Atypical lateralization of motor circuit functional connectivity in children with autism is associated with motor deficits. *Molecular Autism*, 7(35), 1–14. doi : 10.1186/s13229-016-0096-6
- Fogassi, L. et Luppino, G. (2005). Motor functions of the parietal lobe. *Current Opinion in Neurobiology*, 15(6), 626-631. doi : 10.1016/j.conb.2005.10.015
- Forgács, B., Bohrn, I., Baudewig, J., Hofmann, M. J., Pléh, C. et Jacobs, A. M. (2012). Neural correlates of combinatorial semantic processing of literal and figurative noun noun compound words. *NeuroImage*, 63(3), 1432–1442. doi : 10.1016/j.neuroimage. 2012.07.029
- Forstmann, B. U., Jahfari, S., Scholte, H. S., Wolfensteller, U., van den Wildenberg, W. P. et Ridderinkhof, K. R. (2008). Function and structure of the right inferior frontal cortex predict individual differences in response inhibition: a model-based approach. *Journal of Neuroscience*, 28(39), 9790-9796. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1465-08.2008
- Foti, D. et Roberts, F. (2016). The neural dynamics of speech perception: Dissociable networks for processing linguistic content and monitoring speaker turn-taking. *Brain and Language*, 157-158, 63-71. doi : 10.1016/j.bandl.2016.05.001

- Foundas, A. L., Eure, K. F., Luevano, L. F. et Weinberger, D. R. (1998). MRI asymmetries of Broca's area: The pars triangularis and pars opercularis. *Brain and Language*, 64(3), 282–296. doi : 10.1006/brln.1998.1974
- Foundas, A. L., Leonard, C. M., Gilmore, R. L., Fennell, E. B. et Heilman, K. M. (1996). Pars triangularis asymmetry and language dominance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(January), 719-722. doi : 10.1073/pnas.93.2.719
- Frak, V., Nazir, T., Goyette, M., Cohen, H. et Jeannerod, M. (2010). Grip force is part of the semantic representation of manual action verbs. *PLoS ONE*, 5(3), e9728. doi : 10.1371/journal.pone.0009728
- Frey, S. H., Hansen, M. et Marchal, N. (2015). Grasping with the press of a button: grasp-selective responses in the human anterior intraparietal sulcus depend on nonarbitrary causal relationships between hand movements and end-effector actions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(6), 1146-1160. doi : 10.1162/jocn_a_00766
- Frey, S., Campbell, J. S., Pike, G. B. et Petrides, M. (2008). Dissociating the human language pathways with high angular resolution diffusion fiber tractography. *The Journal of Neuroscience*, 28(45), 11435-11444. doi : 10.1523/JNEUROSCI.2388-08.2008.
- Frey, S., Mackey, S. et Petrides, M. (2014). Cortico-cortical connections of areas 44 and 45B in the macaque monkey. *Brain Language*, 131, 36-55. doi : 10.1016/j.bandl.2013.05.005
- Friederici, A. D. (2002). Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(2), 78-84. doi : 10.1016/S1364-6613(00)01839-8
- Friederici, A. D. (2003). The role of left inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: localizing syntactic and semantic processes. *Cerebral Cortex*, 13(2), 170-177. doi :10.1093/cercor/13.2.170
- Friederici, A. D. (2009). Pathways to language: fiber tracts in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(4), 175–181. doi :10.1016/j.tics.2009.01.001

- Friederici, A. D. (2011). The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiology Review*, 91, 1357-1392. doi : 10.1152/physrev.00006.2011
- Friederici, A. D., Makuuchi, M. et Bahlmann, J. (2009). The role of the posterior superior temporal cortex in sentence comprehension. *Neuroreport*, 20(6), 563-568. doi : 10.1097/WNR.0b013e3283297dee
- Fujimaki, N., Munetsuna, S., Sasaki, T., Hayakawa, T., Ihara, A., Wei, Q. ... Murata, T. (2009). Neural activations correlated with reading speed during reading novels. *Neuroscience Research*, 65(4), 335-342. doi : 10.1016/j.neures.2009.08.009
- Garcia, G., Norise, C., Faseyitan, O., Naeser, M. A. et Hamilton, R. H. (2013). Utilizing repetitive transcranial magnetic stimulation to improve language function in stroke patients with chronic non-fluent aphasia. *Journal of Visualized Experiments : JoVE*, (77), e50228. doi : 10.3791/50228
- Genon, S., Li, H., Fan, L., Müller, V. I., Cieslik, E. C., Hoffstaedter, F., ... Eickhoff, S. B. (2017). The right dorsal premotor mosaic: organization, functions, and connectivity. *Cerebral cortex*, 27(3), 2095-2110. doi : 10.1093/cercor/bhw065
- Gerbella, M., Belmalih, A., Borra, E., Rozzi, S. et Luppino G. (2010). Cortical connections of the macaque caudal ventrolateral prefrontal areas 45A and 45B. *Cerebral Cortex*, 20(1), 141-168. doi : 10.1093/cercor/bhp087
- Geschwind, N. (1970). The organization of language and the brain. *Science*, 170(3961), 940-944. doi : 10.1126/science.170.3961.940
- Gesierich, B., Jovicich, J., Riello, M., Adriani, M., Monti, A., Brentari, V., ... Gorno-Tempini, M. L. (2012). Distinct neural substrates for semantic knowledge and naming in the temporoparietal network. *Cerebral Cortex*, 22(10), 2217-2226. doi : 10.1093/cercor/bhr286
- Giora, R. (1997). Understanding figurative and literal language: the graded salience hypothesis. *Cognitive Linguistics*, 7, 183-206. doi : 10.1515/cogl.1997.8.3.183
- Giora, R. (2007). Is metaphor special? *Brain and Language*, 100(2), 111-114. doi : 10.1016/j.bandl.2006.08.001

- Gladajo, J. A., Schuman, C. C., Evans, J. D., Peavy, G. M., Miller, S. W. et Heaton, R. K. (1999). Norms for letter and category fluency: demographic corrections for age, education, and ethnicity. *Assessment*, 6(2), 147-178. doi : 10.1177/107319119900600204
- Gladstone, D. J., Danells, C. J. et Black, S. E. (2002). The Fugl-Meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 16(3), 232-240. doi : 10.1177/154596802401105171
- González-Garrido, A. A., Alejandro Barrios, F., Gómez-Velázquez, F. R. et Zarabozo-Hurtado, D. (2017). The supramarginal and angular gyri underlie orthographic competence in Spanish language. *Brain and Language*, 175, 1-10. doi : 10.1016/j.bandl.2017.08.005
- Gootjes, L., Bouma, A., Van Strien, J. W., Van Schijndel, R., Barkhof, F. et Scheltens, P. (2006). Corpus callosum size correlates with asymmetric performance on a dichotic listening task in healthy aging but not in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44(2), 208-217. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2005.05.002.
- Gorniak, S. L., Zatsiorsky, V. M. et Latash, M. L. (2009). Hierarchical control of static prehension: I. Biomechanics. *Experimental Brain Research*, 193(4), 615-631. doi : 10.1007/s00221-008-1662-8
- Goucha, T. et Friederici, A. D. (2015). The language skeleton after dissecting meaning: a functional segregation within Broca's area. *NeuroImage*, 114, 294-302. doi : 10.1016/j.neuroimage.2015.04.011
- Graesser, A. C., Gernsbacher, M. A. et Goldman, S. R. (2003). Introduction. [Chapitre de livre]. Dans A. C. Graesser, M. A. Gernsbacher et S. R. Goldman (dir), *The Handbook of Discourse Processes* (p. 1-23). New Jersey : Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- de Grauwe, S.; Willems, R. M.; Rueschemeyer, S. A.; Lemhöfer, K. et Schriefers, H. (2014). Embodied language in first- and second-language speakers: neural correlates of processing motor verbs. *Neuropsychologia*, 56 (1), 334-349. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.003.

- Graves, R. E. (1997). The Legacy of the Wernicke-Lichtheim Model. *Journal of the History of the Neurosciences*, 6(1), 3-20. doi :10.1080/09647049709525682
- Greenwald, R. R. et Jerger, J. (2001). Aging affects hemispheric asymmetry on a competing speech task. *Journal of the American Academy of Audiology*, 12(4), 167-173. Récupéré de https://www.audiology.org/sites/default/files/journal/JAAA_12_04_01.pdf
- Grefkes, C. et Fink, G. R. (2005). The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *Journal of Anatomy*, 207(1), 3-17. doi : 10.1111/j.1469-7580.2005.00426.x
- Griffis, J. C., Nenert, R., Allendorfer, J. B. et Szaflarski, J. P. (2017) Linking left hemispheric tissue preservation to fMRI language task activation in chronic stroke patients. *Cortex*, 96, 1-18. doi : 10.1016/j.cortex.2017.08.031
- Gruber, O. (2001). Effects of domain-specific interference on brain activation associated with verbal working memory task performance. *Cerebral Cortex*, 11(11), 1047-1055. doi : 10.1093/cercor/11.11.1047
- Gu, S. Y. et Chang, M. C. (2017). The Effects of 10-Hz Repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in chronic stroke patients. *Brain Stimulation*, 10(2), 270-274. doi : 10.1016/j.brs.2016.10.010
- Guan, Y., Zhang, J. L. X., Wu, S., Du, H., Cui, L. et Zhang, W. (2017). Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke : A one- year longitudinal randomized trial. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 23(12), 940-946. doi : 10.1111/cns.12762
- Guellaï, B., Langus, A., Nespors, M. (2014). Prosody in the hands of the speaker. *Frontiers in Psychology*, 5, 700. doi : 10.3389/fpsyg.2014.00700
- Gutteling, T. P., Park, S. Y., Kenemans, J. L. et Neggers, S. F. W. (2013). TMS of the anterior intraparietal area selectively modulates orientation change detection during action preparation. *Journal of Neurophysiology*, 110(1), 33-41. doi : 10.1152/jn.00622.2012
- Häberling, I. S., Steinemann, A. et Corballis, M. C. (2016). Cerebral asymmetry for language: Comparing production with comprehension. *Neuropsychologia*, 80, 17-23. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2015.11.002

- Hampson, M., Peterson, B. S., Skudlarski, P., Gatenby, J. C. et Gore, J. C. (2002). Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Human Brain Mapping*, 15(4), 247–262. doi : 10.1002/hbm.10022
- Hara, T., Abo, M., Kakita, K., Mori, Y., Yoshida, M. et Sasaki, N. (2017). The effect of selective transcranial magnetic stimulation with functional near-infrared spectroscopy and intensive speech therapy on individuals with post-stroke aphasia. *European Neurology*, 77(3-4), 186-194. doi : 10.1159/000457901
- Harpaz, Y., Levkovitz, Y. et Lavidor, M. (2009). Lexical ambiguity resolution in Wernicke's area and its right homologue. *Cortex*, 45(9), 1097-1103. doi : 10.1016/j.cortex.2009.01.002
- Harrington, G. S., Farias, D., Davis, C. H. et Buonocore, M. H. (2007). Comparison of the neural basis for imagined writing and drawing. *Human Brain Mapping*, 28(5), 450-459. doi : 10.1002/hbm.20286
- Harris, J. E. (2006). Individuals with the dominant hand affected following stroke demonstrate less impairment than those with the nondominant hand affected. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 20(3), 380-389. doi : 10.1177/1545968305284528
- Harris, J. E. et Eng, J. J. (2007). Paretic upper-limb strength best explains arm activity in people with stroke. *Physical Therapy*, 87(1), 88-97. doi : 10.2522/ptj.20060065
- Harvey, D. Y., Podell, J., Turkeltaub, P. E., Faseyitan, O., Coslett, H. B. et Hamilton, R. H. (2017). Functional reorganization of right prefrontal cortex underlies sustained naming improvements in chronic aphasia via repetitive transcranial magnetic stimulation. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 30(4), 133-144. doi : 10.1097/WNN.0000000000000141
- Hattori, N., Shibasaki, H., Wheaton, L., Wu, T., Matsushashi, M. et Hallett, M. (2009). Discrete parieto-frontal functional connectivity related to grasping. *Journal of Neurophysiology*, 101(3), 1267-1282. doi : 10.1152/jn.90249.2008
- Hedna, V. S., Bodhit, A. N., Ansari, S., Falchook, A. D., Stead, L., Heilman, K. M. et Waters, M. F. (2013). Hemispheric differences in ischemic stroke: is left-hemisphere stroke more common? *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, 9(2), 97-102. doi : 10.3988/jcn.2013.9.2.97

- Heim, S., Eickhoff, S. B. et Amunts, K. (2008). Specialisation in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *Neuroimage*, 40(3), 1362-1368. doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.01.009.
- Heim, S., Eickhoff, S. B. et Amunts, K. (2009). Different roles of cytoarchitectonic BA 44 and BA 45 in phonological and semantic verbal fluency as revealed by dynamic causal modelling. *NeuroImage*, 48(3), 616-624. doi : 10.1016/j.neuroimage.2009.06.044
- Henry, J.D. et Crawford, J.R. (2004). A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*, 18(2), 284–295. doi : 10.1037/0894-4105.18.2.284
- Herwig, U., Satrapi, P. et Schönfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the International 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*, 16(2), 95-99. doi : 10.1023/B:BRAT.0000006333.93597.9d
- Hickok, G. (2012). Computational neuroanatomy of speech production. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(2), 135–145. doi : 10.1038/nrn3158.
- Hickok, G. et Poeppel, D. (2007). The cortical organization of speech processing. *Nature reviews Neuroscience*, 8(5), 393-402. doi : 10.1038/nrn2113
- Hoekert, M., Bais, L., Kahn, R. S. et Aleman, A. (2008). Time course of the involvement of the right anterior superior temporal gyrus and the right fronto-parietal operculum in emotional prosody perception. *PLoS ONE*, 3(5), 1-7. doi : 10.1371/journal.pone.0002244
- Hooker, C., Verosky, S. C., Germine, L. T., Knight, R. T. et D'Esposito, M. (2010). Neural activity during social signal perception correlates with self-reported empathy. *Brain Research*, 1308, 100-113. doi : 10.1016/j.brainres.2009.10.006
- Horovitz, S. G., Gallea, C., Najee-ullah, M. A. et Hallett, M. (2013). Functional anatomy of writing with the dominant hand. *PLOS ONE*, 8(7), e67931. doi : 10.1371/journal.pone.0067931
- Hosoda, C., Tanaka, K., Nariai, T., Honda, M. et Hanakawa, T. (2013). Dynamic neural network reorganization associated with second language vocabulary acquisition: A multimodal imaging study. *Journal of Neuroscience*, 33(34), 13663–13672. doi : 10.1523/JNEUROSCI.0410-13.2013

- Hosomi, K., Kishima, H., Oshino, S., Hirata, M., Tani, N., Maruo, T., ... Saitoh, Y. (2013). Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. *Pain*, 154(8), 1352-1357. doi : 10.1016/j.pain.2013.04.017
- Hosomi, K., Morris, S., Sakamoto, T. et Taguchi, J. (2016). Daily Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Poststroke Upper Limb Paresis in the Subacute Period. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(7), 1655-1664.
- Hoffmann, E. R., Chan, A. H. S. et Tsang, S. N. H. (2015). Bimanual and unimanual convergent goal-directed movement times. *Journal of Motor Behavior*, 47(3), 232-245. doi : 10.1080/00222895.2014.974494
- Hsieh, L., Gandour, J., Wong, D. et Hutchins, G. D. (2001). Functional heterogeneity of inferior frontal gyrus is shaped by linguistic experience. *Brain & Language*, 76, 227-252. doi : 10.1006/brln.2000.2382
- Hsu, W. Y., Cheng, C. H., Liao, K. K., Lee, I. H. et Lin, Y. Y. (2012). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: A meta-analysis. *Stroke*, 43(7), 1849-1857. doi : 10.1161/STROKEAHA.111.649756
- Hurks, P. P. M., Schrans, D., Meijs, C., Wassenberg, R., Feron, F. J. M. et Jolles, J. (2010). Developmental changes in semantic verbal fluency: analyses of word productivity as a function of time, clustering, and switching. *Child Neuropsychology*, 16(4), 366-387. doi : 10.1080/09297041003671184
- Hurley, R. S., Bonakdarpour, B., Wang, X. et Mesulam, M. M. (2015). Asymmetric connectivity between the anterior temporal lobe and the language network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 27(3), 464-473. doi : 10.1162/jocn_a_00722
- Husain, F. T., Fromm, S. J., Pursley, R. H., Hosey, L. A., Braun, A. R. et Horwitz, B. (2006). Neural bases of categorization of simple speech and nonspeech sounds. *Human Brain Mapping*, 27(8), 636-651. doi : 10.1002/hbm.20207
- Hwang, K., Hallquist, M. N. et Luna, B. (2013). The development of hub architecture in the human functional brain network. *Cerebral cortex*, 23(10), 2380-2393. doi : 10.1093/cercor/bhs227

- Hwang, K., Palmer, E. D., Basho, S., Zadra, J. R. et Müller, R. A. (2009). Category-specific activations during word generation reflect experiential sensorimotor modalities. *Neuroimage*, 48(4), 717-725. doi : 10.1016/j.neuroimage.2009.06.042
- Ide, A., Dolezal, C., Fernández, M., Labbé, E., Mandujano, R., Montes, S. ... Aboitiz, F. (1999). Hemispheric differences in variability of fissural patterns in parasylvian and cingulate regions of human brains. *Journal of Comparative Neurology*, 410(2), 235-242. doi : 10.1002/(SICI)1096-9861(19990726)410:2<235::AID-CNE5>3.0.CO;2-G
- Igelström, K. M. et Graziano, M. S. A. (2017). The inferior parietal lobule and temporoparietal junction: a network perspective. *Neuropsychologia*, 105, 70-83. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2017.01.001
- Ilkhani, M., Baghini, H. S., Kiamarzi, G., Meysamie, A. et Ebrahimi, P. (2017). The effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the treatment of aphasia caused by Cerebrovascular Accident (CVA). *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*, 31(1), 10-14. doi : 10.14196/mjiri.31.137
- Indefrey, P. (2011). The spatial and temporal signatures of word production components: A critical update. *Frontiers in Psychology*, 2, 255. doi : 10.3389/fpsyg.2011.00255
- Inui, N. et Hatta, H. (2002). Asymmetric control of force and symmetric control of timing in bimanual finger tapping. *Human Movement Science*, 21(2), 131-146. doi : 10.1016/S0167-9457(02)00094-5
- Jacquemot, C., Pallier, C., Lebihan, D., Dehaene, S. et Dupoux, E. (2003). Phonological grammar shapes the auditory cortex: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 23(29), 9541-9546. doi : 10.1523/JNEUROSCI.23-29-09541.2003
- Jäncke, L., Buchanan, T. W., Lutz, K. et Shah N. J. (2001). Focused and nonfocused attention in verbal and emotional dichotic listening: an fMRI study. *Brain Language*, 78(3), 349-363. doi : 10.1006/brln.2000.2476

- Jaric, S., Collins, J. J., Marwaha, R. et Russell, E. (2006). Interlimb and within limb force coordination in static bimanual manipulation task. *Experimental Brain Research*, 168(1-2), 88-97. doi : 10.1007/s00221-005-0070-6
- Jayaram, G. et Stinear, J. W. (2009). The effects of transcranial stimulation on paretic lower limb motor excitability during walking. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 26(4), 272-279. doi : 10.1097/WNP.0b013e3181af1d41
- Jeannerod, M. (2003). The mechanism of self-recognition in humans. *Behavioural Brain Research*, 142(1-2), 1-15. doi : 10.1016/S0166-4328(02)00384-4
- Jobard, G., Crivello, F. et Tzourio-Mazoyer, N. (2003). Evaluation of the dual route theory of reading: a metanalysis of 35 neuroimaging studies. *NeuroImage*, 20(2), 693-712. doi :10.1016/s1053-8119(03)00343-4
- Johnson-Frey, S. H., Newman-Norlund, R. et Grafton, S. T. (2005) A distributed left hemisphere network active during planning of everyday tool use skills. *Cerebral Cortex*, 15(6), 681-695. doi :10.1093/cercor/bhh169
- Johnstone, T., van Reekum, C. M., Oakes, T. R. et Davidson, R. J. (2006). The voice of emotion: an FMRI study of neural responses to angry and happy vocal expressions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 1(3), 242-249. doi : 10.1093/scan/nsl027
- Judaš, M., Cepanec, M. et Sedmak, G. (2012). Brodmann's map of the human cerebral cortex - Or Brodmann's maps? *Translatational Neuroscience* 3(1): 67. doi : 10.2478/s13380-012-0009-x
- Jung-Beeman, M. (2005). Bilateral brain processes for comprehending natural language. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(11), 512-518. doi : 10.1016/j.tics.2005.09.009
- Just, M. A., Newman, S. D., Keller, T. A., McEleney, A. et Carpenter, P. A. (2004). Imagery in sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage*, 21(1), 112-124. doi : 10.1.1.358.779
- Kakuda, W., Abo, M., Watanabe, S., Momosaki, R., Hashimoto, G., Nakayama, Y., ... Yoshida, H. (2013). High-frequency rTMS applied over bilateral leg motor areas combined with mobility training for gait disturbance after stroke: a

preliminary study. *Brain injury*, 27(9), 1080-6. doi : 10.3109/02699052.2013.794973

Kaplan, E., Goodglass, H. et Weintraub, S. (1983). *The Boston Naming Test*. Philadelphia : Lea & Fibiger.

Kaplan, E., Naeser, M. A., Martin, P. I., Ho, M., Wang, Y., Baker, E. et Pascual-Leone, A. (2010). Horizontal portion of arcuate fasciculus fibers track to pars opercularis, not pars triangularis, in right and left hemispheres: A DTI study. *NeuroImage*, 52(2), 436-444. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.04.247

Katzev, M., Tüscher, O., Hennig, J., Weiller, C. et Kaller, C. P. (2013). Revisiting the functional specialization of left inferior frontal gyrus in phonological and semantic fluency: the crucial role of task demands and individual ability. *Journal of Neuroscience*, 33(18), 7837–7845. doi : 10.1523/JNEUROSCI.3147-12.2013

Keller, S. S., Crow, T., Foundas, A., Amunts, K. et Roberts, N. (2009). Broca's area: Nomenclature, anatomy, typology and asymmetry. *Brain and Language*, 109(1), 29-48. doi : 10.1016/j.bandl.2008.11.005

Kelso, J. a, Southard, D. L. et Goodman, D. (1979). On the coordination of two-handed movements. *Journal of experimental psychology. Human perception and performance*, 5(2), 229-238. doi : 10.1037/0096-1523.5.2.229

Kennedy, D. M., Boyle, J. B., Wang, C. et Shea, C. H. (2014). Bimanual force control: cooperation and interference? *Psychological Research*, 34-54. doi : 10.1007/s00426-014-0637-6

Khedr, E. M., Abo El-Fetoh, N., Ali, A. M., El-Hammady, D. H., Khalifa, H., Atta, H. et Karim, A. A. (2014). Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(8), 740-750. doi : 10.1177/1545968314521009

Kier, E. L., Staib, L. H., Davis, L. M. et Bronen, R. A. (2004). MR imaging of the temporal stem: anatomic dissection tractography of the uncinate fasciculus, inferior occipitofrontal fasciculus, and Meyer's loop of the optic radiation. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, 25(5), 677-91.

- Kim, B. R., Chun, M. H., Kim, D. et Lee, S. J. (2013). Effect of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visuospatial neglect in patients with acute stroke : a double-blind, sham-controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 94, 803-807. doi : 10.1016/j.apmr.2012.12.016
- Kim, C., Choi, H. E., Jung, H., Lee, B.-J., Lee, K. H. et Lim, Y.-J. (2014). Comparison of the Effects of 1 Hz and 20 Hz rTMS on Motor Recovery in Subacute Stroke Patients. *Annals of rehabilitation medicine*, 38(5), 585-91. doi : 10.5535/arm.2014.38.5.585
- Kim, H., Lee, H., Jung, K. I., Ohn, S. H. et Yoo, W. K. (2018). Changes in diffusion metrics of the red nucleus in chronic stroke patients with severe corticospinal tract injury: a preliminary study. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 42(3), 396–405. doi : 10.5535/arm.2018.42.3.396
- Kim, Y. H., You, S. H., Ko, M. H., Park, J. W., Lee, K. H., Jang, S. H., ... Hallett, M. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*, 37(6), 1471-1476. doi : 10.1161/01.STR.0000221233.55497.51
- Kim, Y. H., You, S. H., Ko, M. H., Park, J. W., Lee, K. H., Jang, S. H., ... Hallett, M. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*, 37(6), 1471-1476. doi : 10.1161/01.STR.0000221233.55497.51
- Klein, D., Mok, K., Chen, J. K. et Watkins, K. E. (2013). Age of language learning shapes brain structure: A cortical thickness study of bilingual and monolingual individuals. *Brain and Language*, 131, 20–24. doi : 10.1016/j.bandl.2013.05.014
- Koch, G., Cercignani, M., Pecchioli, C., Versace, V., Oliveri, M., Caltagirone, C. ... Bozzali, M. (2010). In vivo definition of parieto-motor connections involved in planning of grasping movements. *Neuroimage*, 51(1), 300-312. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.02.022
- Koch, G., Versace, V., Bonni, S., Lupo, F., Gerfo, E. Lo, Oliveri, M. et Caltagirone, C. (2010). Resonance of cortico-cortical connections of the motor system with the observation of goal directed grasping movements. *Neuropsychologia*, 48(12), 3513-3520. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.037

- Kolodny, O. et Edelman, S. (2015). The problem of multimodal concurrent serial order in behavior. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 56, 252–265. doi : 10.1016/j.neubiorev.2015.07.009
- Kotz, S. A., Meyer, M., Alter, K., Besson, M., von Cramon, D. Y. et Friederici, A. D. (2003). On the lateralization of emotional prosody: an event-related functional MR investigation. *Brain and Language*, 86(3), 366–376. doi : 10.1016/S0093-934X(02)00532-1
- Koyama, S., Tanabe, S., Takeda, K., Warashina, H., Sakurai, H., Kanada, Y., ... Kanno, T. (2012). The effects of high-frequency transcranial magnetic stimulation combined with transcutaneous electrical stimulation in a severe stroke patient. *Clinics and Practice*, 2(4), e89. doi : 10.4081/cp.2012.e89
- Krahmer, E. et Swerts, M. (2007). The effects of visual beats on prosodic prominence: acoustic analyses, auditory perception and visual perception. *Journal of Memory and Language*, 57, 396–414. doi : 10.1016/j.jml.2007.06.005
- Krayenbühl, H. A., Yaşargil, M. G. et Huber, P. (1982) Cerebral arteries. [Chapitre de livre]. Dans Huber, P. (dir.), *Cerebral Angiography* (2^e éd., p. 105–123). New York : Thieme.
- Kucirkova, N. (2019). How Could Children's Storybooks Promote Empathy? A Conceptual Framework Based on Developmental Psychology and Literary Theory. *Frontiers in Psychology*, 10,121. doi : 10.3389/fpsyg.2019.00121.
- Kushner, H. I. (2015). Norman Geschwind and the use of history in the (re)birth of behavioral neurology. *Journal of History Neuroscience*, 24(2), 173–192. doi : 10.1080/0964704X.2014.950094
- Lauro, L. J., Tettamanti, M., Cappa, S. F. et Papagno, C. (2008). Idiom comprehension: a prefrontal task? *Cerebral Cortex*, 18(1), 162–170. doi : 10.1093/cercor/bhm042
- Le, A., Vesia, M., Yan, X., Crawford, J. D. et Niemeier, M. (2017). Parietal area BA7 integrates motor programs for reaching, grasping, and bimanual coordination. *Journal of Neurophysiology*, 117(2), 624–636. doi : 10.1152/jn.00299.2016

- Le, A., Vesia, M., Yan, X., Niemeier, M. et Crawford, J. D. (2014). The right anterior intraparietal sulcus is critical for bimanual grasping: a TMS study. *Cerebral cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 24(10), 2591-2603. doi : 10.1093/cercor/bht115
- Lee, Y., Park, B., James, O., Kim, S.-G. et Park, H. (2017). Autism Spectrum Disorder Related Functional Connectivity Changes in the Language Network in Children, Adolescents and Adults. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 418. doi : 10.3389/fnhum.2017.00418
- Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S. S., Baeken, C., Benninger, D. H., ... Garcia-Larrea, L. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206. doi : 10.1016/j.clinph.2014.05.021
- Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., ... Garcia-Larrea, L. (2011). Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS): Règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiologie Clinique*, 41(5-6), 221-295. doi : 10.1016/j.neucli.2011.10.062
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X. et Nguyen, J. P. (2001). Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique*, 31(4), 247-252. doi : 10.1016/S0987-7053(01)00260-X
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Zerah, F., Bendib, B., Cesaro, P., ... Nguyen, J. P. (2004). Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 75(4), 612-616. doi : 10.1136/jnnp.2003.022236
- Legault, J., Fang, S., Lan, Y. et Li, P. (2018). Brain and Cognition Structural brain changes as a function of second language vocabulary training: Effects of learning context. *Brain and Cognition*. doi : 10.1016/j.bandc.2018.09.004
- Leitão, M. M. (2011). Psicolinguística experimental focalizando o processamento da linguagem. E. Martelotta (dir.). *Manual de Linguística* (2^e éd., p 217-234). São Paulo: Contexto.

- Leite, K. S., Miotto, E. C., Nitrini, R. et Yassuda, M. S. (2017). Boston Naming Test (BNT) original, Brazilian adapted version and short forms: normative data for illiterate and low-educated older adults. *International Psychogeriatrics*, 29(5), 825-833. doi : 10.1017/S1041610216001952
- Lemaire, J. J., Golby, A., Wells, W. M., Pujol, S., Tie, Y., Rigolo, L., ... Kikinis, R. (2013). Extended Broca's area in the functional connectome of language in adults: Combined cortical and subcortical single-subject analysis using fMRI and DTI tractography. *Brain Topography*, 26(3), 428-441. doi : 10.1007/s10548-012-0257-7
- Leroux, E., Delcroix, N. et Dollfus, S. (2015). Left-hemisphere lateralization for language and interhemispheric fiber tracking in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 165(1), 30–37. doi : 10.1016/j.schres.2015.03.028
- Liang, B. et Du, Y. (2018). The functional neuroanatomy of lexical tone perception: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Frontiers in Neuroscience*, 12(JUL), 1-17. doi : 10.3389/fnins.2018.00495
- Lim, L. H., Idris, Z., Reza, F., Mohd, W., Hassan, N. W., Mukmin, L. A. et Abdullah, J. M. (2018). Language mapping in awake surgery: Report of two cases with review of language networks. *Asian journal of neurosurgery*, 13(2), 507-513. doi : 10.4103/ajns.AJNS_176_16
- Long, M. A., Katlowitz, K. A., Svirsky, M. A., Clary, R. C., Byun, T. M., Majaj, N. et Greenlee, J. D. W. (2016). Functional segregation of cortical regions underlying speech timing and articulation. *Neuron*, 89(6), 1187–1193. doi : 10.1016/j.neuron.2016.01.032
- Loo, C. K., Taylor, J. L., Gandevia, S. C., McDarmont, B. N., Mitchell, P. B., & Sachdev, P. S. (2000). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: Are some “sham” forms active? *Biological Psychiatry*, 47(4), 325–331. doi : 10.1016/S0006-3223(99)00285-1
- Lorca-Puls, D. L., Gajardo-Vidal, A., Seghier, M. L., Leff, A. P., Sethi, V., Prejawa, S., ... Price, C. J. (2017). Using transcranial magnetic stimulation of the undamaged brain to identify lesion sites that predict language outcome after stroke. *Brain*, 140(6), 1729-1742. doi : 10.1093/brain/awx087

- Loubinoux, I., Carel, C., Pariente, J., Dechaumont, S., Albucher, J. F., Marque, P., ... Chollet, F. (2003). Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *NeuroImage*, 20(4), 2166-2180. doi : 10.1016/j.neuroimage.2003.08.017
- Ludwig, K. U., Sämann, P., Alexander, M., Becker, J., Bruder, J., Moll, K., ... Czamara, D. (2013). A common variant in Myosin-18B contributes to mathematical abilities in children with dyslexia and intraparietal sulcus variability in adults. *Translational Psychiatry*, 3(2), e229. doi : 10.1038/tp.2012.148
- Mack, J. E., Meltzer-Asscher, A., Barbieri, E. et Thompson, C. K. (2013). Neural correlates of processing passive sentences. *brain sciences*, 3, 1198-1214. doi : 10.3390/brainsci3031198
- Majerus, S., Poncelet, M., Van der Linden, M., Albouy, G., Salmon, E., Sterpenich, V., ... Maquet, P. (2006). The left intraparietal sulcus and verbal short-term memory: Focus of attention or serial order? *NeuroImage*, 32(2), 880-891. doi : 10.1016/j.neuroimage.2006.03.048
- Maki, Y., Wong, K. F. K., Sugiura, M., Ozaki, T. et Sadato, N. (2008). Asymmetric control mechanisms of bimanual coordination: An application of directed connectivity analysis to kinematic and functional MRI data. *NeuroImage*, 42(4), 1295-1304. doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.06.045
- Makris, N., Preti, M. G., Asami, T., Pelavin, P., Campbell, B., Papadimitriou, G. M. ... Kubicki, M. (2013). Human middle longitudinal fascicle: variations in patterns of anatomical connections. *Brain Structure and Function*, 218(4), 951-968. doi : 10.1007/s00429-012-0441-2
- Makuuchi, M., Grodzinsky, Y., Amunts, K., Santi, A. et Friederici, A. D. (2013). Processing noncanonical sentences in Broca's region: Reflections of movement distance and type. *Cerebral Cortex*, 23(3), 694-702. doi : 10.1093/cercor/bhs058
- Maldonado, I. L., Moritz-Gasser, S. et Duffau, H. (2011). Does the left superior longitudinal fascicle subserve language semantics? A brain electrostimulation study. *Brain Structure and Function*, 216, 263-274. doi : 10.1007/s00429-011-0309-x

- Málly, J. (2013). Non-invasive brain stimulation (rTMS and tDCS) in patients with aphasia : Mode of action at the cellular level. *Brain Research Bulletin*, 98(2013), 30-35. doi : 10.1016/j.brainresbull.2013.07.005
- Marian, V., Shildkrot, Y., Blumenfeld, H. K., Kaushanskaya, M., Faroqi-Shah, Y. et Hirsch, J. (2007). Cortical activation during word processing in late bilinguals: Similarities and differences as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 29(3), 247–265. DOI :10.1080/13803390600659376
- Marino, B. F., Borghi, A. M., Buccino, G. et Riggio, L. (2017). Chained activation of the motor system during language understanding. *Frontiers in Psychology*, 8(FEB), 1-11. doi : 10.3389/fpsyg.2017.00199
- Mars, R. B., Jbabdi, S., Sallet, J., Reilly, J. X. O., Croxson, P. L., Olivier, E., ... Rushworth, M. F. S. (2011). Diffusion-weighted imaging tractography-based parcellation of the human parietal cortex and comparison with human and macaque resting-state functional connectivity. *Journal of Neuroscience*, 31(11), 4087-4100. doi : 10.1523/JNEUROSCI.5102-10.2011
- Marshall P. J. (2016). Embodiment and human development. *Child Development Perspectives*, 10(4), 245–250. doi : 10.1111/cdep.12190
- Martin, P. I., Naeser, M. A., Ho, M., Doron, K. W., Kurland, J., Kaplan, J., ... Pascual-Leone, A. (2009a). Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain and language*, 111(1), 20–35. doi:10.1016/j.bandl.2009.07.007
- Martin, P. I., Naeser, M. A., Ho, M., Treglia, E., Kaplan, E., Baker, E. H., ... Ph, D. (2009b). Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 9(6), 451-458.
- Martins, R. M. F. (2014). Glossário Ceale - Fone. Dans *Ceale – FaE-UFMG*. Recuperé le 01 août 2019 de <http://www.ceale.fae.ufmg.br/app/webroot/glossarioceale/verbetes/fone>
- Mashal, N., Faust, M., Hendler, T. et Jung-Beeman, M. (2007). An fMRI investigation of the neural correlates underlying the processing of novel metaphoric expressions. *Brain and Language*, 100(2), 115–126. doi : 10.1016/j.bandl.2005.10.005

- Mashal, N., Faust, M., Hendler, T. et Jung-Beeman, M. (2009). An fMRI study of processing novel metaphoric sentences. *Laterality*, 14(1), 30–54. doi : 10.1080/13576500802049433
- Massey, S. H., Stern, D., Alden, E. C., Petersen, J. E., Cobia, D. J., Wanga, L., ... Smith, M. J. (2017). Cortical thickness of neural substrates supporting cognitive empathy in individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 179, 119-124. doi : 10.1016/j.schres.2016.09.025
- Matchin, W. et Hickok, G. (2016). ‘Syntactic perturbation’ during production activates the right IFG, but not Broca’s area or the ATL. *Frontiers in Psychology*, 7, 241. doi : 10.3389/fpsyg.2016.00241.
- McCambridge, A. B., Stinear, J. W. et Byblow, W. D. (2018). Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study. *Clinical Neurophysiology*, 129(1), 42-50. doi : 10.1016/j.clinph.2017.10.016
- Meehan, S. K. et Staines, W. R. (2007). The effect of task-relevance on primary somatosensory cortex during continuous sensory-guided movement in the presence of bimodal competition. *Brain Research*, 1138(1), 148-158. doi : 10.1016/j.brainres.2006.12.067
- Mellem, M. S., Jasmin, K. M., Peng, C. et Martin, A. (2016). Sentence processing in anterior superior temporal cortex shows a social-emotional bias. *Neuropsychologia*, 89, 217-224. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2016.06.019
- Meltzer, J. A., McArdle, J. J., Schafer, R. J. et Braun, A.R. (2010). Neural aspects of sentence comprehension: syntactic complexity, reversibility, and reanalysis. *Cerebral Cortex*, 20(8), 1853–1864. doi : 10.1093/cercor/bhp249
- Menenti, L., Petersson, K. M., Scheeringa, R. et Hagoort, P. (2009). When elephants fly: Differential sensitivity of right and left inferior frontal gyri to discourse and world knowledge. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(12), 2358-2368. doi : 10.1162/jocn.2008.21163
- Menjot de Champfleur, N., Lima Maldonado, I., Moritz-Gasser, S., Machi, P., Le Bars, E., Bonafé, A. et Duffau, H. (2013). Middle longitudinal fasciculus delineation within language pathways: a diffusion tensor imaging study in human. *European Journal of Radiology*, 82(1), 151-157. doi : 10.1016/j.ejrad.2012.05.034

- Merrill, J., Sammler, D., Bangert, M., Goldhahn, D., Lohmann, G., Turner, R. et Friederici, A. D. (2012). Perception of words and pitch patterns in song and speech. *Frontiers in Psychology*, 3, 76. doi : 10.3389/fpsyg.2012.00076
- Meschyan, G. et Hernandez, A. E. (2006). Impact of language proficiency and orthographic transparency on bilingual word reading: an fMRI investigation. *Neuroimage*, 29(4), 1135-1140. doi : 10.1016/j.neuroimage.2005.08.055
- Mettens, P. (2006). Freud connexionniste ? [Chapitre de livre]. Dans *Psychanalyse et sciences cognitives: Un même paradigme ?* (p. 33-110). Louvain-la-Neuve : De Boeck.
- Meyer, G. (1987). Forms and spatial arrangement of neurons in the primary motor cortex of man. *J. Comp. Neurol.*, 262(3), 402-428. doi : 10.1002/cne.902620306
- Meyer, M., Alter, K., Friederici, A. D., Lohmann, G. et von Cramon, D. Y. (2002). FMRI reveals brain regions mediating slow prosodic modulations in spoken sentences. *Human Brain Mapping*, 17(2), 73-88. doi : 10.1002/hbm.10042
- Meyer-Lindenberg, A., Ziemann, U., Hajak, G., Cohen, L. et Berman, K. F. (2002). Transitions between dynamical states of differing stability in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99, 10948-10953. doi : 10.1073/pnas.162114799
- Mickevičienė, D., Skurvydas, A. et Karanauskienė, D. (2015). Is intraindividual variability different between unimanual and bimanual speed-accuracy movements? *Perceptual and Motor Skills*, 120(1), 125–138. doi : 10.2466/25.PMS.120v14x3
- Middle cerebral artery (2017, 6 juin). Dans *Radiopaedia.org*. Recupéré le 15 février 2018 de <https://radiopaedia.org/articles/middle-cerebral-artery>
- Mies, G., Auer, L. M., Ebhardt, G., Traupe, H. et Heiss, W. D. (1983). Flow and neuronal density in tissue surrounding chronic infarction. *Stroke*, 14(1), 22-7.
- Miller, L. M. et D'Esposito, M. (2005). Perceptual fusion and stimulus coincidence in the cross-modal integration of speech. *Journal of Neuroscience*, 25(25), 5884-5893. doi : 10.1109/CCNC.2007.105

- Milligan, K., Astington, J. W. et Dack, L. A. (2007). Language and theory of mind: Meta-analysis of the relation between language ability and false-belief understanding. *Child Development*, 78(2), 622–646. doi : 10.1111/j.1467-8624.2007.01018.x
- Miotto E. C., Sato J., Lucia, M. C. S., Camargo, C. H. P. et Scaff, M. (2010). Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 32(3), 279-282. doi : 10.1590/S1516-44462010005000006.
- Moes, P. E., Brown, W. S. et Minnema, M. T. (2007). Individual differences in interhemispheric transfer time (IHTT) as measured by event related potentials. *Neuropsychologia*, 45(11), 2626-2630. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.017
- Mohamed, W. (2008). The Edwin Smith Surgical Papyrus: Neuroscience in Ancient Egypt Dans *IBRO – International Brain Organization*. Recupéré le 20 décembre 2018 de http://www.ibro1.info/Pub/Pub_Main_Display.asp?LC_Docs_ID=3199
- Mohr, J. P., Pessin, M. S., Finkelstein, S., Funkenstein, H. H., Duncan, G. W. et Davis, K. R. (1978). Broca aphasia: pathologic and clinical. *Neurology*, 28(4): 311–332. doi : 10.1212/WNL.28.4.311
- Molinari, E., Baraldi, P., Campanella, M., Duzzi, D., Nocetti, L., Pagnoni, G. et Porro, C. A. (2013). Human parietofrontal networks related to action observation detected at rest. *Cerebral Cortex*, 23(1), 178-186. doi : 10.1093/cercor/bhr393
- Molnar-Szakacs, I., Iacoboni, M., Koski, L. et Mazziotta, J. C. (2005). Functional segregation within pars opercularis of the inferior frontal gyrus: Evidence from fMRI studies of imitation and action observation. *Cerebral Cortex*, 15(7), 986–994. doi : 10.1093/cercor/bhh199
- Morin, A. et Hamper, B. (2012). Self-reflection and the inner voice: activation of the left inferior frontal gyrus during perceptual and conceptual self-referential thinking. *Open Neuroimaging Journal*, 6, 78-89. doi : 10.2174/1874440001206010078

- Morin, A. et Michaud, J. (2007). Self-awareness and the left inferior frontal gyrus: inner speech use during self-related processing. *Brain Research Bulletin*, 74(6), 387-396. doi : 10.1016/j.brainresbull.2007.06.013
- Muller, A. M. et Meyer, M. (2014). Language in the brain at rest: new insights from resting state data and graph theoretical analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 228. doi : 10.3389/fnhum.2014.00228
- Murata, A., Wen, W. et Asama, H. (2016). The body and objects represented in the ventral stream of the parieto-premotor network. *Neuroscience Research*, 104(2016), 4-15. doi : 10.1016/j.neures.2015.10.010
- Myers, E.B., Blumstein, S. E., Walsh, E. et Eliassen, J. (2009). Inferior frontal regions underlie the perception of phonetic category invariance. *Psychological Science*, 20(7), 895-903. doi : 10.1111/j.1467-9280.2009.02380.x
- Naeser, M. A., Martin, P. I., Baker, E. H., Hodge, S. M., Sczerzenie, S. E., Nicholas, M., ... Yurgelun-Todd, D. (2004). Overt propositional speech in chronic nonfluent aphasia studied with the dynamic susceptibility contrast fMRI method. *NeuroImage*, 22(1), 29–41. doi : 10.1016/j.neuroimage.2003.11.016
- Naeser, M. A., Martin, P. I., Ho, M., Treglia, E., Kaplan, E., Bashir, S. et Pascual-Leone, A. (2012a). Transcranial magnetic stimulation and aphasia rehabilitation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93(1 SUPPL.), 1-19. doi : 10.1016/j.apmr.2011.04.026
- Naeser, M. A., Martin, P. I., Theoret, H., Fregni, F., Nicholas, M., ... Pascual-Leone, A. (2012b). TMS supression of right pars triangularis, but not pars opercularis, improve naming in aphasia. *Brain Lang.*, 119(3), 206-213. doi : 10.1016/j.bandl.2011.07.005.TMS
- Nagai, C., Inui, T. et Iwata, M. (2010). Role of Broca's subregions in syntactic processing: A comparative study of Japanese patients with lesions in the pars triangularis and opercularis. *European Neurology*, 63(2), 79-86. doi : 10.1159/000276397
- Nazir, T. A., Hrycyk, L., Moreau, Q., Frak, V., Cheylus, A., Ott, L., ... Delevoye-Turrell, Y. (2017). A simple technique to study embodied language processes: the grip force sensor. *Behavior Research Methods*, 49(1), 61-73. doi : 10.3758/s13428-015-0696-7

- Newman, R. L. et Joanisse, M. F. (2011). Modulation of brain regions involved in word recognition by homophonous stimuli: An fMRI study. *Brain Research*, 1367, 250-264. doi : 10.1016/j.brainres.2010.09.089
- Newman, S. D. et Twieg, D. (2001). Differences in auditory processing of words and pseudowords: an fMRI study. *Human Brain Mapping*, 14(1), 39-47. doi : 10.1002/hbm.1040
- Neyens, V., Bruffaerts, R., Liuzzi, A. G., Kalfas, I., Peeters, R., Keuleers, E., ... Vandenberghe, R. (2017). Representation of semantic similarity in the left intraparietal sulcus: functional magnetic resonance imaging evidence. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 402. doi : 10.3389/fnhum.2017.00402
- Nicholas, L. E., Brookshire, R. H., MacLennan, D. L., Schumacher, J. G. et Porrazzo, S. A. (1989). Revised administration and scoring procedures for the Boston Naming test and norms for non-brain-damaged adults. *Aphasiology*, 3(6), 569-580. doi : 10.1080/02687038908249023
- Nishiyori, R., Bisconti, S. et Ulrich, B. (2016). Motor cortex activity during functional motor skills: An fNIRS study. *Brain Topography*, 29(1), 42-55. doi : 10.1007/s10548-015-0443-5
- Nogles TE, Galuska MA. Middle cerebral artery stroke. (2020, 6 avril). Dans *StatPearls*. Recupéré le 13 juin 2020 de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556132/>
- Noonan, K. A., Jefferies, E., Visser, M. et Lambon Ralph, M. A. (2013). Going beyond inferior prefrontal involvement in semantic control: evidence for the additional contribution of dorsal angular gyrus and posterior middle temporal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 25(11), 1824-1850. doi :10.1162/jocn_a_00442
- Nugiel, T., Alm, K. H. et Olson, I. R. (2016). Individual differences in white matter microstructure predict semantic control. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 16(6), 1003-1016. doi : 10.3758/s13415-016-0448-x
- O'Sullivan, S. B. (2014). Stroke [chapitre de livre]. Dans S. B. O'Sullivan, T. J. Schmitz et G. D. Fulk (dir.), *Physical Rehabilitation* (p. 592-661). Philadelphia : F.A. Davis.

- Obleser, J. et Kotz, S. A. (2010). Expectancy constraints in degraded speech modulate the language comprehension network. *Cerebral Cortex*, 20(3), 633-640. doi : 10.1093/cercor/bhp128
- Ocak, P. E. et Kocaeli, H. (2017). Investigation of topographical anatomy of Broca's area: an anatomic cadaveric study. *Surgical and Radiologic Anatomy: SRA*, 39(4), 357-365. doi : 10.1007/s00276-016-1748-0
- Oestreich, L. K. L., Whitford, T. J. et Garrido, M. I. (2018). Prediction of speech sounds is facilitated by a functional fronto-temporal network. *Frontiers in Neural Circuits*, 12, 43. doi : 10.3389/fncir.2018.00043
- Ogura, K., Fujii, T., Suzuki, K. et Mori, E. (2013). Pure agraphia in Romaji after left inferior frontal gyrus infarction: A case of selective deficit in syllable-to-grapheme conversion in Japanese. *Brain and Language*, 127(1), 1-5. doi : 10.1016/j.bandl.2013.06.004
- Okada, K., Rogalsky, C., O'Grady, L., Hanaumi, L., Bellugi, U., Corina, D. et Hickok, G. (2016). An fMRI study of perception and action in deaf signers. *Neuropsychologia*, 82, 179-188. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.015
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113. doi : 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Oliveira, C. B., Medeiros, Í. R. T., Greters, M. G., Frota, N. A. F., Lucato, L. T., Scaff, M. et Conforto, A. B. (2011). Abnormal sensory integration affects balance control in hemiparetic patients within the first year after stroke. *Clinics*, 66(12), 2043-2048. doi : 10.1590/S1807-59322011001200008
- Otal, B., Olma, M. C., Flöel, A. et Wellwood, I. (2015). Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions as an adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia: A meta-analysis. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 236. doi : 10.3389/fnhum.2015.00236
- Page, S. J., Fulk, G. D. et Boyne, P. (2012). Clinically Important differences for the upper-extremity Fugl-Meyer scale in people with minimal to moderate impairment due to chronic stroke. *Physical Therapy*, 92(6), 791-798. doi : 10.2522/ptj.20110009

- Pailhas, C. (2015). *Création d'un test mettant en lien stéréognosie orale et manuelle : intérêt chez des patients atteints de cancers des voies aéro-digestives supérieures*. [Mémoire]. Université Toulouse III Paul Sabatier. Récupéré de <http://thesesante.ups-tlse.fr/1663/1/3405A20156.pdf>
- Pandian, S. et Arya, K. N. (2014). Stroke-related motor outcome measures: Do they quantify the neurophysiological aspects of upper extremity recovery? *Journal of Bodywork and Movement Therapies*, 18(3), 412-423. doi : 10.1016/j.jbmt.2013.11.006
- Pandian, S., Arya, K. N. et Kumar, D. (2016). Minimal clinically important difference of the lower-extremity fugl-meyer assessment in chronic-stroke. *Topics in Stroke Rehabilitation*, 23(4), 233-239. doi : 10.1179/1945511915Y.0000000003
- Papagno, C. (2011). Naming and the role of the uncinate fasciculus in language function. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 11(6), 553-559. doi : 10.1007/s11910-011-0219-6
- Papoutsis, M., de Zwart, J. A., Jansma, J. M., Pickering, M. J., Bednar, J. A. et Horwitz, B. (2009). From phonemes to articulatory codes: an fMRI study of the role of Broca's area in speech production. *Cerebral Cortex*, 19(9), 2156-2165. doi : 10.1093/cercor/bhn239
- Parker, G. J. M., Luzzi, S., Alexander, D. C., Wheeler-Kingshott, C. A. M., Ciccarelli, O. et Ralph, M. A. L. (2005). Lateralization of ventral and dorsal auditory-language pathways in the human brain. *Neuroimage*, 24(2005), 656-666. doi : 10.1016/j.neuroimage.2004.08.047
- Passeri, A., Capotosto, P. et Di Matteo, R. (2015). The right hemisphere contribution to semantic categorization: A TMS study. *Cortex*, 64, 318-326. doi : 10.1016/j.cortex.2014.11.014
- Patterson, K., Nestor, P. J. et Rogers, T. T. (2007). Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nature reviews. Neuroscience*, 8(12), 976-988. doi : 10.1038/nrn2277
- Pedersen, P. M., Vinter, K. et Olsen, T. S. (2004). Aphasia after stroke: Type, severity and prognosis: The Copenhagen aphasia study. *Cerebrovascular Diseases*, 17(1), 35-43. doi : 10.1159/000073896

- Peschke, C., Ziegler, W., Eisenberger, J. et Baumgaertner, A. (2012). Phonological manipulation between speech perception and production activates a parieto-frontal circuit. *NeuroImage*, 59(1), 788–799. doi : 10.1016/j.neuroimage.2011.07.025
- Petrides, M. et Pandya, D. N. (2009). Distinct parietal and temporal pathways to the homologues of Broca's area in the monkey. *PLoS Biology*, 7(8). doi : 10.1371/journal.pbio.1000170
- Pfeifer, J. H., Iacoboni, M., Mazziotta, J. C. et Dapretto, M. (2008). Mirroring others' emotions relates to empathy and interpersonal competence in children. *Neuroimage*, 39, 2076–2085. doi : 10.1016/j.neuroimage.2007.10.032
- Philip, B. A. et Frey, S. H. (2016). Increased functional connectivity between cortical hand areas and praxis network associated with training-related improvements in non-dominant hand precision drawing. *Neuropsychologia*, 87, 157–168. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.016
- Phonèmes et graphèmes (février 2014). Dans *Pratiques Pédagogiques*. Récupéré le 30 août de <https://www.pratiquespedagogiques.fr/phonemes-graphemes/>
- Piervincenzi, C., Petrilli, A., Marini, A., Caulo, M., Committeri, G. et Sestieri, C. (2016). Multimodal assessment of hemispheric lateralization for language and its relevance for behavior. *NeuroImage*, 142(2016), 351-370. doi : 10.1016/j.neuroimage.2016.08.018
- Potgieser, A. R. E., Van Der Hoorn, A. et De Jong, B. M. (2015). Cerebral activations related to writing and drawing with each hand. *PLoS ONE*, 10(5), 1-25. doi : 10.1371/journal.pone.0126723
- Price, C. J. (2010). The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Annals of the New York Academy Sciences*, 1191, 62-88. doi : 10.1111/j.1749-6632.2010.05444.x
- Prichard, E., Propper, R. E. et Christman, S. D. (2013). Degree of handedness, but not direction, is a systematic predictor of cognitive performance. *Frontiers in Psychology*, 4, 9. doi : 10.3389/fpsyg.2013.00009

- Pulvermüller, F. et Fadiga, L. (2010). Active perception: sensorimotor circuits as a cortical basis for language. *Nature Reviews. Neuroscience*, 11(5), 351–360. doi : 10.1038/nrn2811
- Quallo, M. M., Kraskov, A. et Lemon, R. N. (2012). The Activity of primary motor cortex corticospinal neurons during tool use by macaque monkeys. *Journal of Neuroscience*, 32, 17351–17364. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1009-12.2012
- Quiñones-Hinojosa, A., Ojemann, S. G., Sanai, N., Dillon, W. P. et Berger, M.S. (2003). Preoperative correlation of intraoperative cortical mapping with magnetic resonance imaging landmarks to predict localization of the Broca area. *Journal of Neurosurgery*, 99(2), 311-318. doi : 10.3171/jns.2003.99.2.0311
- Raettig, T. et Kotz, S. A. (2008). Auditory processing of different types of pseudo-words: an event-related fMRI study. *Neuroimage*, 39(3), 1420-1428. doi : 10.1016/j.neuroimage.2007.09.030
- Raettig, T., Frisch, S., Friederici, A. D. et Kotz, S. A. (2009). Neural correlates of morphosyntactic and verb- argument structure processing: an EfMRI study. *Cortex*, 46(5), 613-620. doi : 10.1016/j.cortex.2009.06.003
- Rämä, P., Martinkauppi, S., Linnankoski, I., Koivisto, J., Aronen, H. J. et Carlson, S. (2001). Working memory of identification of emotional vocal expressions: an fMRI study. *NeuroImage*, 13(6), 1090-1101. doi : 10.1006/nimg.2001.0777
- Ramayya, A. G., Glasser, M. F. et Rilling, J. K. (2010). A DTI investigation of neural substrates supporting tool use. *Cerebral Cortex*, 20(3), 507-516. doi : 10.1093/cercor/bhp141
- Rapp. B., Buchwald, A. et Goldrick, M. (2014). Integrating accounts of speech production: the devil is in the representational details. *Language, Cognition and Neuroscience*, 29(1), 24–27, doi : 10.1080/01690965.2013.848991
- Reader, A. T. et Holmes, N. P. (2018). The left ventral premotor cortex is involved in hand shaping for intransitive gestures: evidence from a two-person imitation experiment. *Real Society Open Science*, 5(10), 181356. doi : 10.1098/rsos.181356.

- Restuccia, D., Ulivelli, M., De Capua, A., Bartalini, S. et Rossi, S. (2007). Modulation of high-frequency (600 Hz) somatosensory-evoked potentials after rTMS of the primary sensory cortex. *European Journal of Neuroscience*, 26(8), 2349-2358. doi : 10.1111/j.1460-9568.2007.05828.x
- Reverberi, C., Kuhlen, A., Abutalebi, J., Greulich, R. S., Costa, A., Seyed-allaei, S. et Haynes, J. (2015). Language control in bilinguals: Intention to speak vs. execution of speech. *Brain & Language*, 144, 1-9. doi : 10.1016/j.bandl.2015.03.004
- Rice, N. J., Tunik, E. et Grafton, S. T. (2006). The anterior intraparietal sulcus mediates grasp execution, independent of requirement to update: New insights from transcranial magnetic stimulation. *Journal of Neuroscience*, 26(31), 8176-8182. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1641-06.2006
- Rice, N. J., Tunik, E., Cross, E. S. et Grafton, S. T. (2007). On-line grasp control is mediated by the contralateral hemisphere. *Brain Research*, 17(1175C), 76-84. doi : 10.1038/nature13314.A
- Riegele, L. (2006). Citoarchitectonics of fields of Broca's area. [Chapitre de livre]. Dans Grodzinsky, Y et Amunts, K (dir.), *Broca's region* (p. 348-354). United States of America : Oxford University Press.
- Riès, S. K., Dronkers, N. F. et Knight, R. T. (2016). Choosing words: left hemisphere, right hemisphere, or both? Perspective on the lateralization of word retrieval. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1369, 111–131. doi : 10.1111/nyas.12993
- Riva, D., Avanzini, G., Franceschetti, S., Nichelli, F., Saletti, V., Vago, C., ... Bulgheroni, S. (2005). Unilateral frontal lobe epilepsy affects executive functions in children. *Neurological Sciences*, 26(4), 263-270. doi : 10.1007/s10072-005-0469-7
- Rizzolatti, G. et Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience*, 27, 169-192. doi : 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230
- Rizzolatti, G. et Sinigaglia C. (2016). The mirror mechanism: a basic principle of brain function. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(12), 757-765. doi : 10.1038/nrn.2016.135.

- Rodríguez-Pujadas, A., Sanjuán, A., Ventura-Campos, N., Román, P., Martín, C., Barceló, F., ... Ávila, C. (2013). Bilinguals use language-control brain areas more than monolinguals to perform non-linguistic switching tasks. *PLoS ONE*, 8(9). doi : 10.1371/journal.pone.0073028
- Roe, D. et Finger, S. (1996). Gustave Dax and his fight for recognition: an overlooked chapter in the early history of cerebral dominance. *Journal of the History of the Neurosciences*, 5(3), 228-240. doi : 10.1080/09647049609525672
- Roehrich-Gascon, D., Steven, S. L. et Tremblay, P. (2015). Structural correlates of spoken language abilities: A surface-based region-of interest morphometry study. *Brain & Language*, 149, 46-54. doi : 10.1016/j.bandl.2015.06.004
- Rogers, B. P., Carew, J. D. et Meyerand, M. E. (2004). Hemispheric asymmetry in supplementary motor area connectivity during unilateral finger movements. *NeuroImage*, 22(2), 855-859. doi : 10.1016/j.neuroimage.2004.02.027
- Rogers, T. T., Hocking, J., Noppeney, U., Mechelli, A., Gorno-tempini, M. L., Patterson, K. et Price, C. J. (2006). Anterior temporal cortex and semantic memory: reconciling findings from neuropsychology and functional imaging. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 6(3), 201-213. doi : 10.3758/CABN.6.3.201
- Ros, T., Munneke, M. A. M., Ruge, D., Gruzelier, J. H. et Rothwell, J. C. (2010). Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. *European Journal of Neuroscience*, 31, 770-778. doi : 10.1111/j.1460-9568.2010.07100.x
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., ... Tomberg, C. (1994). Non-Invasive Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain, Spinal Cord and Roots: Basic Principles and Procedures for Routine Clinical Application. Report of an IFCN Committee. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology*, 91, 2198-2208. doi : 10.1016/0013-4694(94)90029-9
- Rosso, C., Valabregue, R., Arbizu, C., Ferrieux, S., Vargas, P., Humbert, F., ... Lehericy, S. (2014). Connectivity between right inferior frontal gyrus and supplementary motor area predicts after-effects of right frontal cathodal tDCS

- on picture naming speed. *Brain Stimulation*, 7(1), 122-129. doi : 10.1016/j.brs.2013.08.007
- Rota, G., Sitaram, R., Veit, R., Erb, M., Weiskopf, N., Dogil, G. et Birbaumer, N. (2009). Self-regulation of regional cortical activity using real-time fMRI: the right inferior frontal gyrus and linguistic processing. *Human Brain Mapping*, 30(5), 1605-1614. doi : 10.1002/hbm.20621
- Rowan, A., Liégeois, F., Vargha-Khadem, F., Gadian, D., Connelly, A. et Baldeweg, T. (2004). Cortical lateralization during verb generation: A combined ERP and fMRI study. *NeuroImage*, 22(2), 665-675. doi : 10.1016/j.neuroimage.2004.01.034
- Ruschel, M., Knösche, T. R., Friederici, A. D., Turner, R., Geyer, S. et Anwender, A. (2014). Connectivity architecture and subdivision of the human inferior parietal cortex revealed by diffusion MRI. *Cerebral Cortex*, 24(9), 2436-2448. doi : 10.1093/cercor/bht098
- Rushworth, M. F., Behrens, T. E. et Johansen-Berg, H. (2006). Connection patterns distinguish 3 regions of human parietal cortex. *Cerebral Cortex*, 16(10), 1418-1430. doi : 10.1093/cercor/bhj079
- Sadato, N., Yonekura, Y., Waki, A., Yamada, H. et Ishii, Y. (1997). Role of the supplementary motor area and the right premotor cortex in the coordination of bimanual finger movements. *Journal of Neuroscience*, 17(24), 9667-9674. doi : 10.1016/S0168-0102(97)90507-1
- Sakata, H. et Taira, M. (1994). Parietal control of hand movements. *Current Opinion in Neurobiology*, 4(6), 847-856. doi : 10.1016/0959-4388(94)90133-3
- Salas, R. M. E., Kalloo, A., Earley, C. J., Celnik, P., Cruz, T. E., Foster, K., ... Allen, R. P. (2018). Connecting Clinical Aspects to Cortico-Motor Excitability in Restless Legs Syndrome: A TMS Study. *Sleep Medicine*. doi : 10.1016/j.sleep.2018.05.002
- Salatino, A., Berra, E., Troni, W., Sacco, K., Cauda, F., D'Agata, F., ... Ricci, R. (2014). Behavioral and neuroplastic effects of low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in a chronic stroke patient: A concomitant TMS and fMRI study. *Neurocase*, 20(6), 615-626. doi : 10.1080/13554794.2013.826691

- Samuel, M., Ceballos-Baumann, A. O., Blin, J., Uema, T., Boecker, H., Passingham, R. E. et Brooks, D. J. (1997). Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain*, 120(6), 963-976. doi : 10.1093/brain/120.6.963
- Santana, A. P. O. et dos Santos, K. P. (2015). Verbal Fluency Test: A historical-critical review of the concept of fluency. *Distúrbios Comun. São Paulo*, 27(4), 807-818. Recuperé de <https://revistas.pucsp.br/index.php/dic/article/view/23334/18832>
- Santos, I. M. M., Chiossi, J. S. C., Soares, A. D., Oliveira, L. N. et Chiari, B. M. (2014). Fluência verbal semântica e fonológica: estudo comparativo em deficientes auditivos e ouvintes. *CoDAS*, 26(6), 434-438. doi : 10.1590/2317-1782/20142014050
- Sasaki, N., Kakuda, W. et Abo, M. (2014). Bilateral high-and low-frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis: A comparative study with unilateral high-frequency rTMS. *Brain Inj*, 28(4), 1362-301. doi : 10.3109/02699052.2014.947626
- Sasaki, N., Mizutani, S., Kakuda, W. et Abo, M. (2013). Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 22(4), 413-418. doi : 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004
- Savadjiev, P., Campbell, J. S., Descoteaux, M., Deriche, R., Pike, G. B. et Siddiqi, K. (2008). Labeling of ambiguous subvoxel fibre bundle configurations in high angular resolution diffusion MRI. *Neuroimage*, 41(1):58-68. doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.01.028
- Savill, N. J., Cornelissen, P., Pahor, A. et Jefferies, E. (2018). rTMS evidence for a dissociation in short-term memory for spoken words and nonwords. *Cortex*, S0010-9452(18), 30238-30247. doi : 10.1016/j.cortex.2018.07.021
- Sburlea, A. I. et Müller-Putz, G. R. (2018). Exploring representations of human grasping in neural, muscle and kinematic signals. *Scientific Reports*, 8, 16669 doi : 10.1038/s41598-018-35018-x.

- Scherer, L. C. (2009). O processamento discursivo numa perspectiva interdisciplinar: A perspectiva neuropsicolinguística. *Colloque international. International Symposium on Text Genre Studies – SIGET. Actes du colloque, UCS – Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, 11-14 août 2009*. Caxias do Sul : Universidade de Caxias do Sul. Récupéré de https://www.ucs.br/ucs/extensao/agenda/eventos/vsiget/portugues/anais/arquivo/s/o_processamento_discursivo_numa_perspectiva_interdisciplinar.pdf
- Schettino, L. F., Adamovich, S. V., Bagce, H., Yarossi, M. et Tunik, E. (2015). Disruption of activity in the ventral premotor but not the anterior intraparietal area interferes with on-line correction to a haptic perturbation during grasping. *Journal of Neuroscience*, 35(5), 2112-7. doi : 10.1523/JNEUROSCI.3000-14.2015
- Schiff, I. A. et Heller, M. (2012). Psicofísica do tato: o que diz a ciência sobre o sistema háptico Dans *Audio Description Worldwide Consortium*. Récupéré le 02 septembre 2019 de <http://audiodescriptionworldwide.com/associados-da-inclusao/rbtv/psicofisica-do-tato-o-que-diz-a-ciencia-sobre-o-sistema-haptico/>
- Schlaug, G., Marchina, S. et Norton, A. (2009). Evidence for plasticity in white-matter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1169, 385–394. doi : 10.1111/j.1749-6632.2009.04587.x
- Schlaug, G., Marchina, S. et Wan, C. Y. (2011). The Use of Non-invasive Brain Stimulation Techniques to Facilitate Recovery from Post-stroke Aphasia. *Neuropsychology Review*, 21(3), 288-301. doi : 10.1007/s11065-011-9181-y
- Schmidt, G. L., Debusse, C. J. et Seger, C. A. (2007). Right hemisphere metaphor processing? Characterizing the lateralization of semantic processes. *Brain and Language*, 100, 127-141. doi : 10.1016/j.bandl.2005.03.002
- Schmitz, J., Metz, G. A. S., Güntürkün, O. et Ocklenburg, S. (2017). Beyond the genome – towards an epigenetic understanding of handedness ontogenesis. *Progress in Neurobiology*, 159, 69–89. doi : 10.1016/j.pneurobio.2017.10.005
- Schulte-Rüther, M., Markowitsch, H. J., Fink, G. R. et Piefke, M. (2007). Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(8), 1354–1372. doi : 10.1162/jocn.2007.19.8.1354

- Schulte-Rüther, M., Markowitsch, H. J., Shah, N. J., Fink, G. R., and Piefke, M. (2008). Gender differences in brain networks supporting empathy. *Neuroimage* 42, 393–403. doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.04.180
- Schulz, R., Buchholz, A., Frey, B. M., Bönstrup, M., Cheng, B., Thomalla, G., ... Gerloff, C. (2016). Enhanced effective connectivity between primary motor cortex and intraparietal sulcus in well-recovered stroke patients. *Stroke*, 47(2), 482–489. doi : 10.1161/STROKEAHA.115.011641
- Seghier, M. L. (2013). The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *The Neuroscientist*, 19(1), 43-61. doi : 10.1177/1073858412440596
- Serrien, D. J. et Wiesendanger, M. (2001). Regulation of grasping forces during bimanual in-phase and anti-phase coordination. *Neuropsychologia*, 39(13), 1379-1384. doi : 10.1016/S0028-3932(01)00081-1
- Serrien, D. J., Sovijärvi-Spapé, M. M. et Farnsworth, B. (2012). Bimanual control processes and the role of handedness. *Neuropsychology*, 26(6), 802-807. doi : 10.1037/a0030154
- Shiller, D. M., Bourguignon, N., Frak, V., Nazir, T., Cadoret, G., Robert, M. et Lemay, M. (2013). Word-induced postural changes reflect a tight interaction between motor and lexico-semantic representations. *Neuroscience Letters*, 25(555), 139-133. doi : 10.1016/j.neulet.2013.09.021
- Shipp, S. (2007). Structure and function of the cerebral cortex. *Current Biology*, 17(12), 443-449. doi : 10.1016/j.cub.2007.03.044
- Silva, S., Branco, P., Barbosa, F., Marques-Teixeira, J., Petersson, K. M et Castro, S. L. (2014). Musical phrase boundaries, wrap-up and the closure positive shift. *Brain Research*, 1585, 99–107. doi : 10.1016/j.brainres.2014.08.025
- Simmons, W. K. et Martin, A. (2009). The anterior temporal lobes and the functional architecture of semantic memory. *Journal of the International Neuropsychology Society*, 15(5), 645-649. doi : 10.1017/S1355617709990348
- Simmons, W. K., Reddish, M., Bellgowan, P. S. et Martin, A. (2010). The selectivity and functional connectivity of the anterior temporal lobes. *Cerebral Cortex*, 20(4), 813-825. doi : 10.1093/cercor/bhp149. Epub 2009 Jul 20.

- Simonyan, K. et Fuertinger, S. (2015). Speech networks at rest and in action : interactions between functional brain networks controlling speech production. *Journal of neurophysiology*, 113(7), 2967-2978. doi : 10.1152/jn.00964.2014
- Smith, J. E. et Peterchev, A. V. (2018). Electric Field Measurement of Two Commercial Active/Sham Coils for Transcranial Magnetic Stimulation. *J Neural Eng.*, 15(5), 054001. doi : 10.1088/1741-2552/aace89
- Sollberg, G. (1970). Die bedeutung der rechten hemisphäre für die restitution aphasischer sprachdefekte. *Folia Phoniatica Logopaedica*, 22(2), 143-153. doi : 10.1159/000263378
- Sollmann, N., Tanigawa, N., Ringel, F., Zimmer, C., Meyer, B. et Krieg, S. M. (2014). Language and its right-hemispheric distribution in healthy brains: An investigation by repetitive transcranial magnetic stimulation. *NeuroImage*, 102(P2), 776-788. doi : 10.1016/j.neuroimage.2014.09.002
- Son, S., Miyata, J., Mori, Y., Isobe, M., Urayama, S., Aso, T., ... Takahashi, H. (2017). Lateralization of intrinsic frontoparietal network connectivity and symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 260, 23–28. doi : 10.1016/j.psychres.2016.12.007
- Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., Repella, J. D., Willis, M. W., Herscovitch, P. et Post, R. M. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 48(12), 1133-1141. doi : 10.1016/S0006-3223(00)01065-9
- Spiers, H. J. et Maguire, E. A. (2007). Neural substrates of driving behaviour. *Neuroimage*, 36, 245–255. doi : 10.1016/j.neuroimage.2007.02.032
- Spiers, M. (2016, 29 septembre). The curious origin of the double-conk theory for curing amnesia. Dans *Theconversation.com*. Recupéré le 05 novembre 2018 de <http://theconversation.com/the-curious-origin-of-the-double-conk-theory-for-curing-amnesia-63903>
- Stahl, B., Henseler, I., Turner, R., Geyer, S. et Kotz, S. A. (2013). How to engage the right brain hemisphere in aphasics without even singing: evidence for two paths of speech recovery. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 35. doi : 10.3389/fnhum.2013.00035

- Steinhauer, K., Alter, K. et Friederici, A. D. (1999). Brain potentials indicate immediate use of prosodic cues in natural speech processing. *Nature Neuroscience*, 2(2), 191–196.
- St-Hilaire, A., Hudon, C., Vallet, G., Bherer, L., Lussier, M., Gagnon, J. - F., . . . Macoir, J. (2016). Normative data for phonemic and semantic verbal fluency test in the adult French -Quebec population and validation study in Alzheimer's disease and depression. *The Clinical Neuropsychologist*, 30(7), 1126-1150 doi :10.1080/13854046.2016.1195014
- Stout, D. et Chaminade, T. (2012). Stone tools, language and the brain in human evolution. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 367(1585), 75-87. doi : 10.1098/rstb.2011.0099
- Suchy, Y et Holdnack, J. A. (2013). Assessing Social Cognition Using the ACS for WAIS–IV and WMS–IV. [Chapitre de livre]. Dans J. A. Holdnack, L. W. Drozdick, L. G. Weiss et G. L. Iverson (dir.), *WAIS-IV, WMS-IV, and ACS - Advanced Clinical Interpretation* (p. 367-406). Massachusetts : Academic Press.
- Sugishita, M., Takayama, Y., Shiono, T., Yoshikawa, K. et Takahashi, Y. (1996). Functional magnetic resonance imaging (fMRI) during mental writing with phonograms. *Neuroreport*, 7(12), 1917-1921. doi : 10.1097/00001756-199608120-00009
- Szaflarski, J. P., Holland, S. K., Schmithorst, V. J. et Byars, A. W. (2006). fMRI study of language lateralization in children and adults. *Human Brain Mapping*, 27, 202-212. doi : 10.1002/hbm.20177
- Szaflarski, J.P., Vannest, J., Wu, S.W., DiFrancesco, M.W., Banks, C. et Gilbert D.L. (2011). Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Medicine Science Monitor*, 17(3), CR132-9. doi : 10.12659/msm.881446
- Szameitat, J., Mcnamara, A., Shen, S. et Sterr, A. (2012). Neural activation and functional connectivity during motor imagery of bimanual everyday actions. *PLoS ONE*, 7(6), e38506. doi : 10.1371/journal.pone.0038506

- Szycik, G. R., Jansma, H. et Münte, T. F. (2009). Audiovisual integration during speech comprehension: an fMRI study comparing ROI-based and whole brain analyses. *Human Brain Mapping*, 30(7), 1990-1999. doi : 10.1002/hbm.20640
- Taguchi, M. (2010). Cultural differences in drawing movements between right-handed Japanese and German participants. *Psychological Reports*, 107(1), 329–335. doi : 10.2466/10.23.25.PR0.107.4.329-335
- Takahashi, K., Best, M. D., Huh, N., Brown, K. A., Tobaa, A. A. et Hatsopoulos, N. G. (2017). Encoding of Both Reaching and Grasping Kinematics in Dorsal and Ventral Premotor Cortices. *The Journal of Neuroscience*, 37(7), 1733-1746. doi : 10.1523/JNEUROSCI.1537-16.2016
- Thelen, E., Schöner, G., Scheier, C. et Smith, L. B. (2001). The dynamics of embodiment: A field theory of infant perseverative reaching. *Behavioral and Brain Sciences*, 24(1), 1–34. doi : 10.1017/s0140525x01003910
- Thiebaut de Schotten, M., Ffytche, D. H., Bizzi, A., Dell'Acqua, F., Allin, M., Walshe, M. ... Catani, M. (2011). Atlasing location, asymmetry and inter-subject variability of white matter tracts in the human brain with MR diffusion tractography. *Neuroimage*, 54(1), 49-59. doi : 10.1016/j.neuroimage.2010.07.055
- Thiel, A., Schumacher, B., Wienhard, K., Gairing, S., Kracht, L. W., Wagner, R.... Heiss, W. D. (2006). Direct demonstration of transcallosal disinhibition in language networks. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 26(9), 1122-1127. doi : 10.1038/sj.jcbfm.9600350
- Thomas, C. A. (juillet 2013). Emotional Empathy and Cognitive Empathy. Dans *Teleos Leadership Institute*. Récupéré le 04 septembre 2019 de <http://blog.teleosleaders.com/2013/07/19/emotional-empathy-and-cognitive-empathy/>
- Thompson, H. E., Henshall, L. et Jefferies, E. (2016). The role of the right hemisphere in semantic control: A case-series comparison of right and left hemisphere stroke. *Neuropsychologia*, 85, 44–61. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2016.02.030
- Thuillard Colombo, F. et Assal, G. (1992). Adaptation française du test de dénomination de Boston. Versions abrégées [Boston Naming Test: French-

language adaptation and short forms]. *European Review of Applied Psychology / Revue Européenne de Psychologie Appliquée*, 42(1), 67-73.

- Tomaiuolo, F., MacDonald, J. D., Caramanos, Z., Posner, G., Chiavaras, M., Evans, A. C. et Petrides, M. (1999). Morphology, morphometry and probability mapping of the pars opercularis of the inferior frontal gyrus: an in vivo MRI analysis. *European Journal of Neuroscience*, 11, 3033-3046. doi : 10.1046/j.1460-9568.1999.00718.x
- Tomasi, D. et Volkow, N. D. (2012b). Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Molecular Psychiatry*, 17(8), 841-854. doi : 10.1038/mp.2011.177
- Tomasi, D., Volkow, N. D. et Louis, S. (2012a). Laterality patterns of brain functional connectivity: gender effects. *Cerebral Cortex*, 22(22), 1455-1462. doi : 10.1093/cercor/bhr230
- Tong, Y., Gandour, J., Talavage, T., Wong, D., Dziedzic, M., Xu, Y. ... Lowe, M. (2005). Neural circuitry underlying sentence-level linguistic prosody. *Neuroimage*, 28(2), 417-428. doi : 10.1016/j.neuroimage.2005.06.002
- Trebbastoni, A., Raccach, R., Lena, C. de, Zangen, A. et Inghilleri, M. (2013). Repetitive deep transcranial magnetic stimulation improves verbal fluency and written language in a patient with primary progressive aphasia-logopenic variant (LPPA). *Brain Stimulation*, 6(2013), 545-553. doi : 10.1016/j.brs.2012.09.014
- Tremblay, P. et Dick, A. S. (2016). Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain and Language*, 162(2016), 60-71. doi : 10.1016/j.bandl.2016.08.004
- Tsapkini, K., Frangakis, C. E. et Hillis, A. E. (2011). The function of the left anterior temporal pole: evidence from acute stroke and infarct volume. *Brain*, 134(Pt 10), 3094-3105. doi : 10.1093/brain/awr050
- Turkeltaub, P. E. (2015). Brain Stimulation and the Role of the Right Hemisphere in Aphasia Recovery. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(72). doi : 10.1007/s11910-015-0593-6

- Turken, A. U. et Dronkers, N. F. (2011). The Neural Architecture of the Language Comprehension Network: Converging Evidence from Lesion and Connectivity Analyses. *Frontiers in System Neuroscience*, 5, 1. doi : 10.3389/fnsys.2011.00001
- Turner, T. H., Fridriksson, J., Baker J., Eoute, D. Jr, Bonilha, L. et Rorden, C. (2009). Obligatory Broca's area modulation associated with passive speech perception. *Neuroreport*, 20(5), 492-496. doi : 10.1097/WNR.0b013e32832940a0
- Uchiyama, Y., Toyoda, H., Honda, M., Yoshida, H., Kochiyama, T., Ebe, K. et Sadato, N. (2008). Functional segregation of the inferior frontal gyrus for syntactic processes: A functional magnetic-resonance imaging study. *Neuroscience Research*, 61(3), 309-318. doi : 10.1016/j.neures.2008.03.013
- Uddin, L. Q., Supekar, K., Amin, H., Rykhlevskaia, E., Nguyen, D. A., Greicius, M. D. et Menon, V. (2010). Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity. *Cerebral Cortex*, 20(11), 2636-2646. doi : 10.1093/cercor/bhq011
- Uehara, K., Morishita, T., Kubota, S. et Funase, K. (2013). Neural mechanisms underlying the changes in ipsilateral primary motor cortex excitability during unilateral rhythmic muscle contraction. *Behavioral Brain Research*, 240, 33-45. doi : 10.1016/j.bbr.2012.10.053.
- van Dam, W. O. et Desai, R. H. (2016). The semantics of syntax: the grounding of transitive and intransitive constructions. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(5), 693-709. doi : 10.1162/jocn_a_00926
- van Kan, P. L. et McCurdy, M. L. (2001). Role of primate magnocellular red nucleus neurons in controlling hand preshaping during reaching to grasp. *Journal of Neurophysiology*, 85(4), 1461-1478. doi : 10.1152/jn.2001.85.4.1461
- van Kan, P. L. et McCurdy, M. L. (2002). Discharge of primate magnocellular red nucleus neurons during reaching to grasp in different spatial locations. *Experimental Brain Research*, 142(1), 151-157. doi : 10.1007/s00221-001-0924-5
- Vassal, F., Schneider, F., Boutet, C., Jean, B., Sontheimer, A. et Lemaire, J. J. (2016). Combined DTI tractography and functional MRI study of the language connectome in healthy volunteers: Extensive mapping of white matter fascicles

- and cortical activations. *PLoS ONE*, 11(3), e0152614. doi : 10.1371/journal.pone.0152614
- Verhagen, L., Dijkerman, H. C., Grol, M. J. et Toni, I. (2008). Perceptuo-motor interactions during prehension movements. *Journal of Neuroscience*, 28(18), 4726-4735. doi : 10.1523/JNEUROSCI.0057-08.2008
- Vigneau-Roy, N., Bernier, M., Descoteaux, M. et Whittingstall, K. (2014). Regional variations in vascular density correlate with resting-state and task-evoked blood oxygen level-dependent signal amplitude. *Human Brain Mapping*, 35(5), 1906-1920. doi : 10.1002/hbm.22301
- Völlm, B. A., Taylor, A. N., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S. ... Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *Neuroimage*, 29(1), 90-98. doi : 10.1016/j.neuroimage.2005.07.022
- Volz, L. J., Eickhoff, S. B., Pool, E. M., Fink, G. R. et Grefkes, C. (2015). Differential modulation of motor network connectivity during movements of the upper and lower limbs. *NeuroImage*, 119, 44-53. doi : 10.1016/j.neuroimage.2015.05.101
- Von Der Heide, R. J., Skipper, L. M., Klobusicky, E. et Olson, I. R. (2013). Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. *Brain*, 136(Pt 6), 1692-1707. doi : 10.1093/brain/awt094
- Vuksanović, J., Jelić, M. B., Milanović, S. D., Kačar, K., Konstantinović, L. et Filipović, S. R. (2015). Improvement of language functions in a chronic non-fluent post-stroke aphasic patient following bilateral sequential theta burst magnetic stimulation. *Neurocase: The Neural Basis of Cognition*, 21(2), 244-250. doi : 10.1080/13554794.2014.890731
- Waldron, E. J., Manzel, K. et Tranel, D. (2014) The left temporal pole is a heteromodal hub for retrieving proper names. *Frontiers in Bioscience (Scholar Edition)*, 6, 50-57.
- Walker, E. R., Hyngstrom, A. S. et Schmit, B. D. (2014). Sensory electrical stimulation improves foot placement during targeted stepping post-stroke. *Experimental Brain Research*, 232(4), 1137-1143. doi : 10.1007/s00221-014-3823-2

- Walsh, R. R., Small, S. L., Chen, E. E. et Solodkin, A. (2008). Network activation during bimanual movements in humans. *NeuroImage*, 43(3), 540–553. doi : 10.1016/j.neuroimage.2008.07.019
- Wan, C. Y., Zheng, X., Marchina, S., Norton, A. et Schlaug, G. (2014). Intensive therapy induces contralateral white matter changes in chronic stroke patients with Broca's aphasia. *Brain and language*, 136, 1–7. doi : 10.1016/j.bandl.2014.03.011
- Wang, J., Fan, L., Wang, Y., Xu, W., Jiang, T., Fox, P. T., ... Jiang, T. (2015). Determination of the posterior boundary of Wernicke's area based on multimodal connectivity profiles. *Human Brain Mapping*, 36(5), 1908–1924. doi : 10.1002/hbm.22745
- Wang, Y., Fernández-Miranda, J. C., Verstynen, T., Pathak, S., Schneider, W. et Yeh, F. C. (2013). Rethinking the role of the middle longitudinal fascicle in language and auditory pathways. *Cerebral Cortex*, 23(10), 2347–2356. doi : 10.1093/cercor/bhs225
- Weisberg, J., Van Turenout, M. et Martin, A. (2007). A Neural system for learning about object function. *Cerebral Cortex*, 17(3), 513–521. doi : 10.1093/cercor/bhj176
- Wellsby, M. et Pexman, P. M. (2014). Developing embodied cognition: insights from children's concepts and language processing. *Frontiers in psychology*, 5, 506. doi : 10.3389/fpsyg.2014.00506
- Werhahn, K. J., Conforto, A. B., Kadom, N., Hallett, M. et Cohen, L. G. (2003). Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Annals of Neurology*, 54, 464–472. doi : 10.1002/ana.10686
- Westerhausen, R., Kreuder, F., Woerner, W., Huster, R. J., Smit, C. M., Schweiger, E. et Wittling, W. (2006). Interhemispheric transfer time and structural properties of the corpus callosum. *Neuroscience Letters*, 409(2), 140–145. doi : 10.1016/j.neulet.2006.09.028
- Wheaton, L., Fridman, E., Bohlhalter, S., Vorbach, S. et Hallett, M. (2009). Left parietal activation related to planning, executing and suppressing praxis hand movements. *Clinical Neurophysiology*, 120, 980–986. doi : 10.1016/j.clinph.2009.02.161.

- Whitaker, H. A. et Etlinger, S. C. (1993). Theodor Meynert's contribution to classical 19th century aphasia studies. *Brain and Language*, 45(4), 560-571. doi : 10.1006/brln.1993.1060
- White, O., Davare, M., Andres, M. et Olivier, E. (2013). The role of left supplementary motor area in grip force scaling. *PLoS ONE*, 8(12), 4–12. doi : 10.1371/journal.pone.0083812
- Whitney, C., Kirk, M., O'Sullivan, J., Ralph, M. A. L. et Jefferies, E. (2012). Executive semantic processing is underpinned by a large-scale neural network: revealing the contribution of left prefrontal, posterior temporal, and parietal cortex to controlled retrieval and selection using TMS. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 24(1), 133-147. doi : 10.1162/jocn_a_00123.
- Wiethoff, S., Wildgruber, D., Kreifelts, B., Becker, H., Herbert, C., Grodd, W. et Ethofer, T. (2008). Cerebral processing of emotional prosody-influence of acoustic parameters and arousal. *NeuroImage*, 39(2), 885-893. doi : 10.1016/j.neuroimage.2007.09.028
- Wildgruber, D., Pihan, H., Ackermann, H., Erb, M. et Grodd, W. (2002). Dynamic brain activation during processing of emotional intonation: influence of acoustic parameters, emotional valence, and sex. *Neuroimage*, 15(4), 856-869. doi : 10.1006/nimg.2001.0998
- Willems, R. M. et Casasanto, D. (2011). Flexibility in embodied language understanding. *Frontiers in Psychology*, 2(JUN), 1–11. doi : 10.3389/fpsyg.2011.00116
- Willems, R. M., Ozyürek, A. et Hagoort, P. (2009). Differential roles for left inferior frontal and superior temporal cortex in multimodal integration of action and language. *Neuroimage*, 47(4), 1992-2004. doi : 10.1016/j.neuroimage.2009.05.066
- Williams, J. T., Darcy, I. et Newman, S. D. (2016). Modality-specific processing precedes amodal linguistic processing during L2 sign language acquisition: a longitudinal study. *Cortex*, 75, 56-67. doi : 10.1016/j.cortex.2015.11.015
- Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacher, B., Kessler, J., Rudolf, J., Haupt, W. F. et Heiss, W. D. (2005). Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: A combined repetitive transcranial

- magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*, 36(8), 1759-1763. doi : 10.1161/01.STR.0000174487.81126.ef
- Winhuisen, L., Thiel, A., Schumacher, B., Kessler, J., Rudolf, J., Haupt, W. F. et Heiss, W. D. (2007). The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: A follow-up investigation. *Stroke*, 38(4), 1286-1292. doi : 10.1161/01.STR.0000259632.04324.6c
- Wright, P., Stamatakis, E. A. et Tyler, L. K. (2012). Differentiating hemispheric contributions to syntax and semantics in patients with left-hemisphere lesions. *The Journal of Neuroscience*, 32(24), 8149-8157. doi : 10.1523/JNEUROSCI.0485-12.2012
- Wu, X., Xu, F., Chen, X., Wang, L., Huang, W., Wan, K., ... Wang, K. (2018). The effect of high-definition transcranial direct current stimulation of the right inferior frontal gyrus on empathy in healthy individuals. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, 446. doi : 10.3389/fnhum.2018.00446
- Xi, Y., Liu, L., Hao, G., Abudusadike, Z., Jiang, C., Zhang, J. et Wang, B. (2017). Research of cerebral activation in Uyghur-speaking and Chinese-speaking participants during verb generation task with functional magnetic resonance imaging. *Medicine (Baltimore)*, 96, 30(e7460). doi : 10.1097/MD.00000000000007460
- Xiao, Y., Brauer, J., Lauckner, M., Zhai, H., Jia, F., Margulies, S. et Friederici, A. D. (2016). Development of the intrinsic language network in preschool children from ages 3 to 5 years. *PLOS ONE*, 11(11), e0165802. doi : 10.1371/journal.pone.0165802
- Xu, J., Wang, J., Fan, L., Li, H., Zhang, W., Hu, Q. et Jiang, T. (2015). Tractography-based parcellation of the human middle temporal gyrus. *Scientific Reports*, 5, 18883. doi : 10.1038/srep18883
- Yang, J. (2015). The influence of motor expertise on the brain activity of motor task performance: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 15(2), 381-394. doi : 10.3758/s13415-014-0329-0
- Yang, J. et Shu, H. (2012). The role of the premotor cortex and the primary motor cortex in action verb comprehension: Evidence from Granger causality analysis.

- Brain Research Bulletin*, 88(5), 460–466. doi : 10.1016/j.brainresbull.2012.04.006
- Ye, Z. et Zhou, X. (2009). Conflict control during sentence comprehension: fMRI evidence. *Neuroimage*, 48(1), 280–290. doi : 10.1016/j.neuroimage.2009.06.032
- Yozbatiran, N., Alonso-Alonso, M., See, J., Demirtas-Tatlidede, A., Luu, D., Motiwala, R. R., ... Cramer, S. C. (2009). Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke*, 40(1), 309-312. doi : 10.1161/STROKEAHA.108.522144
- Yu, M., Wu, Z., Luan, M., Wang, X., Song, Y. et Liu, J. (2018). Neural correlates of semantic and phonological processing revealed by functional connectivity patterns in the language network. *Neuropsychologia*, 121, 47-57. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2018.10.027
- Yuan, Y. et Brown, S. (2015). Drawing and writing: An ALE meta-analysis of sensorimotor activations. *Brain and Cognition*, 98(2015), 15-26. doi : 10.1016/J.BANDC.2015.05.004
- Zaccarella, E. et Friederici, A. D. (2015). Merge in the human brain: A sub-region based functional investigation in the left pars opercularis. *Frontiers in Psychology*, 6, 1818. doi : 10.3389/fpsyg.2015.01818
- Zatorre, R. J., Evans, A. C., Meyer, E. et Gjedde, A. (1992). Lateralization of phonetic and pitch discrimination in speech processing. *Science*, 256(5058), 846-849. doi : 10.1126/science.256.5058.846
- Zhang, D., Zhou, Y. et Yuan, J. (2018). Speech prosodies of different emotional categories activate different brain regions in adult cortex: an fNIRS study. *Scientific Reports*, 8(1), 218. doi : 10.1038/s41598-017-18683-2
- Zhang, D., Zhou, Y., Hou, X., Cui, Y. et Zhou, C. (2017a). Discrimination of emotional prosodies in human neonates: A pilot fNIRS study. *Neuroscience Letters*, 658, 62-66. doi : 10.1016/j.neulet.2017.08.047
- Zhang, L., Li, B., Wang, H., Li, L., Liao, Q., Liu, Y. ... Tan, Q. (2017b). Decreased middle temporal gyrus connectivity in the language network in schizophrenia

- patients with auditory verbal hallucinations. *Neuroscience Letters*, 653, 177-182. doi : 10.1016/j.neulet.2017.05.042. Epub 2017 May 29.
- Zhang, R., Geng, X. et Lee, T. M. C. (2017c). Large-scale functional neural network correlates of response inhibition: an fMRI meta-analysis. *Brain Structure and Function*, 222(9), 3973-3990. doi : 10.1007/s00429-017-1443-x
- Zhang, Y., Fan, L., Caspers, S., Heim, S., Song, M., Liu, CJiang, T. (2017d). Cross-cultural consistency and diversity in intrinsic functional organization of Broca's region. *Neuroimage*, 50, 177-190. doi : 10.1016/j.neuroimage.2017.02.042.
- Zhang, Z., Sun, Y., Humphreys, G. W. et Song, Y. (2017e). Different activity patterns for action and language within their shared neural areas: An fMRI study on action observation and language phonology. *Neuropsychologia*, 99, 112-120. doi : 10.1016/j.neuropsychologia.2017.02.0
- Zhu, L., Fan, Y., Zou, Q., Wang, J., Gao, J. et Niu, Z. (2014). Temporal Reliability and Lateralization of the Resting- State Language Network. *PLOS ONE*, 9(1), E85880. doi : 10.1371/journal.pone.0085880