

Interférence rétrograde d'une tâche balistique sur l'apprentissage initial d'une tâche visuomotrice

*Observation de l'évolution des mécanismes d'inhibition lors des différentes
phases de l'apprentissage*

Travail de fin d'études en vue de l'obtention du titre de
Master of Science en sciences du sport
Option santé et recherche

déposé par

Lionel Castella

à

l'Université de Fribourg, Suisse
Faculté des sciences et de médecine
Section Médecine
Département des neurosciences et sciences du mouvement

en collaboration avec la
Haute école fédérale de sport de Macolin

Référent
Prof. Dr. Wolfgang Taube

Conseillers
Dr. Jan Ruffieux
Matteo Bugnon

Fribourg, Mai 2021

Table des matières

Résumé	3
1 Introduction	4
1.1 Plasticité synaptique	4
1.2 Stimulation magnétique trans-crânienne	6
1.3 Les phases de l'apprentissage moteur	9
1.4 Interférence rétrograde	14
1.5 Objectifs du travail	15
2 Méthode.....	19
2.1 Échantillon.....	19
2.2 Déroulement de l'étude	19
2.3 Électrophysiologie.....	20
2.4 Tâches.....	25
2.5 Traitement des données et analyse statistique	27
3 Résultats	32
3.1 Tâches motrices	32
3.2 Évolution des mécanismes d'inhibition lors des différentes phases de l'apprentissage	34
4 Discussion	38
4.1 Paramètres comportementaux	38
4.2 Paramètres neurophysiologiques	41
4.3 Limitations de l'étude et améliorations potentielles.....	45
5 Conclusion.....	47
Bibliographie	49
Annexes	59
Annexe 1.....	59
Annexe 2.....	67
Remerciements	70

Résumé

Cette étude a pour but d'observer si une tâche balistique peut avoir un effet sur l'apprentissage initial d'une tâche visuomotrice. La tâche visuomotrice consistait à suivre au mieux une courbe sur un écran grâce à des flexions du poignet. La tâche balistique consistait à maximiser le taux de développement de la force lors d'une flexion du poignet. L'évolution des mécanismes d'inhibition au cours de l'apprentissage a également été observée grâce à la stimulation magnétique trans-crânienne (TMS). Plus particulièrement, cette étude s'intéresse à l'excitabilité corticospinale, la période de silence cortical (CSP) et l'inhibition intracorticale à intervalle court (SICI) à 1 ms et à 3 ms. SICI a été mesurée dans les conditions "actif" et "pendant la tâche". Les mesures se déroulaient en deux séances, à 48 heures d'intervalle. Le premier jour comprenait une première mesure TMS, puis un bloc de 50 essais de la tâche visuomotrice, une deuxième mesure TMS, pour finir avec un bloc de 50 essais de la tâche balistique. Le deuxième jour comprenait la troisième mesure TMS et un bloc de 50 essais des deux tâches. Les résultats d'une étude similaire concernant la tâche visuomotrice ont pu être utilisés comme GC. Les résultats des tâches ont été répartis en blocs de 5, les blocs cibles étant le premier bloc du premier jour (niveau de base), le dernier bloc du premier jour (apprentissage) et le premier bloc du deuxième jour (rétention). Les deux groupes ont observé une amélioration significative ($p < 0.001$) entre le niveau de base et l'apprentissage. Aucune différence significative n'a pu être observée entre l'apprentissage et la rétention. Les indicateurs de l'excitabilité corticospinale n'ont pas changé de manière significative entre les différentes mesures. La durée de la CSP n'a pas changé entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2, mais était significativement plus courte lors de la mesure TMS 3. SICI à 1 ms n'a pas observé de changement significatif au cours des trois mesures TMS. SICI à 3 ms n'a pas observé de différence significative entre les trois mesures, il a pourtant semblé diminuer à la mesure TMS 3. Pour chacun des ISI, une différence significative ($p < 0.001$) a été observée entre les deux conditions. Cette étude suppose que l'absence d'interférence rétrograde a été causée par un laps de temps trop élevé entre l'apprentissage des deux tâches. L'interférence pourrait aussi s'être manifestée lors du bloc SICI "pendant la tâche" de la mesure TMS 3. La manière de pratiquer la tâche visuomotrice est aussi une hypothèse concernant l'absence d'interférence. Dans de futures études, il faudrait effectuer la tâche balistique directement après la tâche visuomotrice, et ne pas pratiquer du tout la tâche visuomotrice avant le bloc de rétention. Ceci pourrait être effectué en séparant les objectifs ; un groupe de sujets pour l'interférence rétrograde, et un autre pour les mesures TMS. La procédure de la tâche visuomotrice devrait aussi être corrigée.

1 Introduction

L'apprentissage moteur au travers de l'entraînement est un thème qui a été approfondi par la recherche. Il est défini comme le processus par lequel une compétence motrice devient plus rapide et plus précise avec l'entraînement (Willingham, 1998). Les études ont démontré que le système nerveux central (SNC) génère des modèles internes (Sakamoto & Kondo, 2015) ; des modèles forwards prédisant les futures positions du corps en se basant sur la position actuelle et le mouvement désiré (Kawato, 1999), ainsi que des modèles inverses calculant la commande motrice appropriée pour arriver à une position désirée (Wolpert et al., 1995). Ces mécanismes d'apprentissage, décrits plus précisément ci-dessous, sont présents tant dans la mémoire déclarative que dans la mémoire procédurale (Brashers-Krug et al., 1996; Krakauer & Shadmehr, 2006; Wixted, 2004). Pour la mémoire déclarative, ces processus se passent essentiellement dans l'hippocampe (Malamut et al., 1984; Squire & Alvarez, 1995; Tse et al., 2007). Pour la mémoire procédurale, ce sont principalement le cortex moteur primaire (M1) et le cervelet qui sont concernés (Corkin, 1968; Milner, 1965; Muellbacher et al., 2002). Pour pouvoir enregistrer un nouveau modèle interne, le SNC a besoin de créer, de renforcer, de modifier des connections synaptiques entre les neurones (Doyon et al., 2003; Voti et al., 2011). Ce phénomène est appelé plasticité synaptique.

1.1 Plasticité synaptique

Le M1 est considéré comme la porte de sortie des commandes motrices (Evarts, 1968). L'entraînement moteur augmente l'efficacité de la transmission synaptique (Rioul-Pedotti et al., 2000; Rioul-Pedotti et al., 1998; Xu et al., 2009; Yang et al., 2009), par le biais de la plasticité synaptique (Adkins et al., 2006). L'implication de cette plasticité synaptique dans M1 lors de l'apprentissage d'une compétence motrice a été démontrée à plusieurs reprises (Baraduc et al., 2004; Iezzi et al., 2010; Muellbacher et al., 2002; Richardson et al., 2006), et ce tant au niveau des synapses excitatrices qu'au niveau des synapses inhibitrices (Kida et al., 2016).

En ce qui concerne les synapses et la transmission excitatrice, ce sont principalement les circuits glutamatergiques qui subissent un changement lors de l'apprentissage moteur (Kida & Mitsushima, 2018). Plus précisément, une augmentation des récepteurs alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid/*N*-méthyl-D-aspartate (AMPA/NMDA) post-synaptiques est observée lors de la phase précoce de l'apprentissage (Kida et al., 2016), ce qui serait nécessaire pour la potentialisation à long terme (LTP ; Teyler & DiScenna, 1987). Lors

de la phase tardive de l'apprentissage, il semble que ce soit la libération de glutamate présynaptique qui soit augmentée (Kida et al., 2016).

En ce qui concerne les synapses et la transmission inhibitrice, ce sont principalement les circuits neuronaux liés à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) qui subissent des modifications lors de l'apprentissage moteur (Kida & Mitsushima, 2018). Lors de la phase précoce de l'apprentissage, il semblerait que la libération présynaptique de GABA diminue (Kida et al., 2016). L'augmentation de la concentration de GABA dans la phase tardive de l'apprentissage aurait un rôle bénéfique pour ce dernier (Brioni, 1993; Wixted, 2004).

Pour résumer, la plasticité synaptique conduit à une augmentation de l'activité des circuits glutamatergiques excitateurs lors des phases de l'apprentissage, ainsi qu'à une diminution de l'activité GABAergique inhibitrice lors de la phase précoce de l'apprentissage, qui augmenterait ensuite dans la phase tardive de l'apprentissage.

1.1.1 Inhibition intracorticale. Il est connu que les mécanismes d'inhibition, en particulier l'inhibition causée par GABA, jouent un rôle important dans l'apprentissage (Kim et al., 2012; Stavrinos & Coxon, 2017; Ziemann et al., 2001). GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important dans le SNC adulte. Il existe à ce jour très peu d'étude qui étudient le rôle du GABA lors de la phase tardive de l'apprentissage d'une nouvelle habileté motrice. Par contre, comme mentionné ci-dessus, le rôle du GABA dans la phase précoce de l'apprentissage d'une nouvelle habileté motrice a été étudié. Une réduction de l'inhibition GABA favorise la plasticité synaptique sous forme de LTP (Bütefisch et al., 2000; Stavrinos & Coxon, 2017). Cette importance a été confirmée par des études qui ont manipulé expérimentalement l'activité du GABA, en administrant aux participants des médicaments amnésiques tels que les benzodiazépines (BZD) avant l'apprentissage (Bütefisch et al., 2000; Ziemann et al., 2001). Les BZD renforcent l'effet du GABA sur les récepteurs GABA_A.

Les études ayant modifié l'inhibition GABA pendant la phase précoce de l'apprentissage ont montré que la plasticité induite par la pratique était réduite lorsque l'inhibition GABA était augmentée, et augmentée quand l'inhibition était réduite (Bütefisch et al., 2000; Ziemann et al., 2001). L'inhibition intracorticale nuit donc à l'apprentissage, c'est pourquoi elle est réduite lors de la phase précoce de l'apprentissage dans des conditions naturelles (Kida et al., 2016). Il existe une réduction de la concentration de GABA d'environ 20% induite par l'apprentissage moteur dans la phase précoce de l'apprentissage (Floyer-Lea et al., 2006).

Cependant, Wixted (2004) a reporté un effet intéressant des BZD lorsqu'ils étaient administrés après l'entraînement. Il semblerait que l'augmentation de la concentration de GABA après

l'entraînement mène à une amélioration rétrograde. Cela signifie que la phase tardive de l'apprentissage est améliorée, alors même que la formation d'une nouvelle mémoire est inhibée. Pour l'instant, ce processus a seulement été prouvé pour la mémoire déclarative. La mémoire procédurale et l'apprentissage de nouvelles habiletés motrices utilisent d'autres structures dans le SNC, le même processus peut tout de même être attendu. L'activité neuronale pendant la phase tardive de l'apprentissage serait contrôlée par l'inhibition GABA (Brioni, 1993). Il peut donc être supposé que la concentration de GABA augmenterait au fur et à mesure de la phase tardive de l'apprentissage.

Récepteurs $GABA_A$. Les récepteurs $GABA_A$, localisés après la synapse, sont des récepteurs ionotropes, qui permettent directement la circulation de ions à travers la membrane cellulaire une fois en contact avec le neurotransmetteur. Avec l'activation des récepteurs $GABA_A$, la cellule post-synaptique va subir un afflux de chlorure (Cl^-) et son potentiel va s'éloigner du seuil d'excitabilité (Davies, 2003). La LTP n'est donc plus possible, tout comme la formation de nouvelles mémoires motrices.

Récepteurs $GABA_B$. Il existe aussi des récepteurs $GABA_B$ (Bowery, 1989), qui eux sont metabotropes (Bettler et al., 2004). Cela signifie qu'ils provoquent une cascade d'événements intracellulaires suite à la liaison du GABA au récepteur. Dans le cas du $GABA_B$, ces événements sont principalement causés par la liaison et l'activation des "guanine nucleotide-binding proteins" (G-protéine) (Bowery et al., 2002; Calver et al., 2002). Les récepteurs $GABA_B$ sont localisés avant et après la synapse (Bowery et al., 2002), et ont donc une influence tant sur la cellule présynaptique que sur la cellule post-synaptique. La G-protéine va amener à une baisse de la conductivité du Calcium (Ca^{2+}) dans la cellule présynaptique, et à une baisse de la conductivité du Potassium (K^+) dans la cellule post-synaptique (Bindokas & Ishida, 1991; Gage, 1992; Hill et al., 1984; Karbon & Enna, 1985). Dans les deux cas cela va amener à une hyperpolarisation de la cellule et donc à un éloignement du seuil d'excitabilité (Bowery et al., 2002), limitant également la possibilité de LTP et la formation de nouvelles mémoires motrices.

1.2 Stimulation magnétique trans-crânienne

La stimulation du cerveau est une des méthodes qui a permis le plus d'avancées en ce qui concerne sa compréhension. Initialement, Merton et Morton (1980) ont construit un stimulateur électrique à haute tension capable de faire réagir les muscles en stimulant le M1. Ce stimulateur

a fait naître le concept de potentiel moteur évoqué (MEP), la réponse musculaire d'une stimulation du M1. Le problème principal de cette méthode étant la douleur causée par les stimulations, une méthode alternative a été proposée, la stimulation magnétique trans-crânienne (TMS) (Barker et al., 1985). Le champ magnétique créé par le passage d'un courant à haute tension dans une bobine placée au-dessus du M1 est également capable de provoquer un MEP. Cette méthode, beaucoup moins désagréable pour les sujets, a depuis été utilisée dans plusieurs domaines et a permis de grandes avancées sur la compréhension de la physiologie du cerveau (Hallett, 2007). En mesurant plusieurs fois les paramètres ci-dessous, il est possible de déduire l'évolution des mécanismes qui leur correspondent au cours de l'apprentissage.

1.2.1 Excitabilité corticospinale. Pour cette étude, la capacité de la TMS à évaluer l'excitabilité corticale est intéressante. Plusieurs auteurs soutiennent l'hypothèse de la cellule pyramidale comme point de synthèse dans le système moteur (Evarts & Fromm, 1980; Phillips, 1969). La TMS stimule une zone relativement précise du cerveau, mais ne peut pas stimuler une seule cellule à la fois. Elle va donc stimuler la cellule pyramidale ainsi que les interneurons, inhibiteurs et excitateurs, se situant aux alentours. La mesure du seuil d'excitabilité (MT) correspond à l'intensité minimum à laquelle il faut régler la TMS pour observer un MEP. Le MT représente donc l'excitabilité de la membrane cellulaire (Ziemann, 2004). Il peut être mesuré au repos (RMT) ou avec le muscle cible effectuant une contraction volontaire au préalable, le seuil dit actif (AMT). Il semblerait que les interneurons aient un seuil d'excitabilité moins élevé que la cellule pyramidale (Ziemann, Rothwell, et al., 1996), il est donc possible de les activer sans activer la cellule pyramidale et donc sans provoquer de MEP. Les deux MT sont des indicateurs de l'excitabilité corticospinale. Toutefois, l'indicateur généralement utilisé pour décrire l'excitabilité corticospinale est l'amplitude "peak to peak" des MEP lors d'une stimulation "single pulse" à 120-130% du RMT (Hallett, 2007; Leocani et al., 2000; Leocani et al., 2001; Ziemann, 2004). Un MEP se traduit par une oscillation de la tension électrique musculaire, qui va varier négativement et positivement lors des quelques millisecondes suivant la stimulation. L'amplitude "peak to peak" correspond à la différence en millivolt entre la tension la plus haute et la tension la plus basse du MEP.

1.2.2 Période de silence cortical. La période de silence cortical (CSP) correspond à la pause du signal électromyographique (EMG) d'une contraction volontaire suivant un MEP produit par une stimulation corticale (Hallett, 1995). La contraction volontaire produit une activité musculaire sur le signal EMG, cette activité est appelée background. Pendant cette contraction,

une stimulation TMS supérieure au AMT est appliquée. Elle aura comme conséquence de produire un MEP, suivi d'une période de silence sur le signal EMG. Wilson et al. (1993) ont démontré que l'origine de cette CSP était corticale et non musculaire, celle-ci n'apparaissant pas lors de stimulation électrique du nerf efférent. Les 50 premières millisecondes de la CSP peuvent être expliquées par des mécanismes spinaux, tels que la réfraction des motoneurones spinaux, l'action des cellules inhibitrices de Renshaw, l'activation des interneurones inhibiteurs spinaux Ia et l'activation des organes tendineux de Golgi (Wolters et al., 2008). La CSP pouvant durer jusqu'à 300 ms, ce sont des mécanismes d'inhibition corticaux qui sont responsables de la deuxième partie de la CSP (Wolters et al., 2008). La durée de la CSP serait dépendante de sa phase tardive, qui reflèterait l'excitabilité des mécanismes d'inhibition corticale. Ceux-ci seraient liés aux récepteurs GABA_B (Werhahn et al., 1999). L'administration de baclofène, un agoniste spécifique au récepteurs GABA_B, a augmenté significativement la durée de la CSP, confirmant l'implication des récepteurs GABA_B dans la partie tardive de la CSP (Siebner et al., 1998).

1.2.3 Inhibition intracorticale à intervalle court. Une autre mesure possible grâce à la TMS est l'inhibition intracorticale à intervalle court (SICI). Elle requiert une stimulation dite "paired pulse", soit une stimulation au-dessous du MT suivie à moins de 5 ms par une stimulation au-dessus du MT (Ziemann, Rothwell, et al., 1996). La première stimulation, dite stimulation de conditionnement (S1), dépasse le seuil d'excitabilité des interneurones mais pas celui de la cellule pyramidale. La deuxième stimulation (S2), étant en dessus du MT de la cellule pyramidale, va provoquer un MEP dont l'amplitude sera influencée par l'effet qu'aura eu S1 au préalable, via les interneurones, sur la cellule pyramidale. Il est ensuite possible de comparer les amplitudes de stimulations conditionnées à celles de stimulations non-conditionnées. L'effet de S1 est calculé en pourcentage de l'amplitude du MEP de S2 conditionné par rapport à l'amplitude de S2 non-conditionné (stimulation "single pulse" à la même intensité que S2). L'intervalle inter-stimulation (ISI) ainsi que l'intensité des deux stimulations ont un effet déterminant sur le conditionnement (Ilić et al., 2002; Kujirai et al., 1993). Avec des ISI de 1 à 6 ms, l'effet du conditionnement est inhibiteur. Deux pics d'inhibition ont été observés, avec des ISI de 1 ms et de 2-2,5 ms (Chen, 2004). L'inhibition à ISI 2-2,5 ms est induite par les mécanismes d'inhibition liés aux récepteurs GABA_A post-synaptiques (Di Lazzaro et al., 2007; Ziemann, Lönnecker, et al., 1996). Les mécanismes d'inhibition avec un ISI de 1 ms sont pour l'instant moins bien compris, mais ils seraient liés à la concentration de GABA extra-synaptique (Stagg et al., 2011). Avec des ISI de 8 à 30 ms, l'effet est facilitateur (Kujirai et al., 1993). Ilić

et al. (2002) ont proposé une description de l'influence de l'intensité lors de stimulations "paired pulse" à différents ISI. La facilitation intervient principalement lorsque les intensités de S1 et de S2 sont environ égales au MT. L'inhibition intervient, elle, lorsque l'intensité de S2 est supérieure au MT, et que l'intensité de S1 est inférieure au MT. L'évolution de l'inhibition en fonction de l'intensité de S1 est décrite dans la Figure 1.

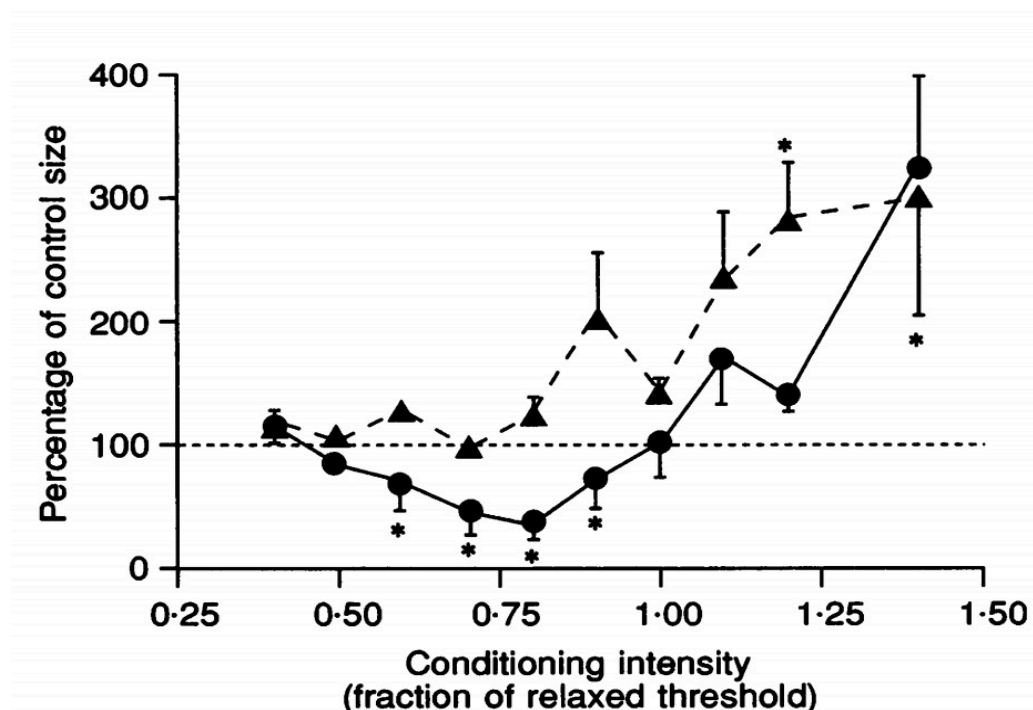


Figure 1. La Figure 1 décrit l'effet du changement de l'intensité du stimulus de conditionnement (exprimée en pourcentage du seuil d'excitabilité sur l'axe des X) sur l'amplitude du MEP (exprimée en pourcentage de l'amplitude du MEP non-conditionné sur l'axe des Y). La ligne tracée par des ronds décrit cette évolution pour des ISI de 3 ms. Celle tracée par des triangles, moins intéressante pour cette étude, décrit l'évolution pour des ISI de 15 ms. Avec un ISI de 3 ms, il y a donc une inhibition qui suit une courbe en forme de U entre 60% et 90% du seuil d'excitabilité. L'inhibition devient claire à partir d'une intensité de 60% pour arriver à son maximum à environ 80%. Au-delà de 80%, l'inhibition diminue et la facilitation pourrait commencer à avoir une influence. Les astérisques indiquent les résultats significatifs ($p < 0.05$). Les résultats et le graphique proviennent de l'étude de Kujirai et al. (1993).

1.3 Les phases de l'apprentissage moteur

L'apprentissage de nouvelles compétences motrices se fait par étape, au cours desquelles différents mécanismes de stockage prédominent (Luft & Buitrago, 2005). Le SNC doit d'abord créer de nouveaux contenus de mémoire (Wixted, 2004), cette phase précoce de l'apprentissage est appelée phase d'acquisition. Par la suite, il doit stabiliser ce contenu de mémoire (Dudai, 2004), cette phase tardive de l'apprentissage est appelée phase de consolidation.

1.3.1 Phase d'acquisition. L'entraînement, aussi appelé phase d'acquisition ou d'encodage, induit des changements dans le réseau fonctionnel du SNC (Kantak & Winstein, 2012). Il a pour but de créer un nouveau contenu de mémoire, soit de nouveaux modèles internes, qui pourra par la suite être récupéré et réutilisé afin de mieux effectuer le mouvement (Wixted, 2004). Les processus physiologiques utilisés pour rendre possible cette phase d'acquisition sont lancés au début de l'entraînement, et perdurent pendant un certain temps après la fin de l'entraînement (Brashers-Krug et al., 1996; Krakauer & Shadmehr, 2006; Wixted, 2004). Il a été démontré qu'il existait un grand lien entre cette phase d'acquisition et la plasticité neuronale (Dayan & Cohen, 2011). L'augmentation de la plasticité synaptique permet un changement de l'efficacité synaptique à long terme, à travers la LTP et la dépression à long terme (LTD) (Rioult-Pedotti et al., 2000; Rioult-Pedotti et al., 1998). La LTP et la LTD seraient les mécanismes cellulaires responsables de l'apprentissage et de la mémoire (Ziemann et al., 2004). La plupart des études concernant la LTP et la LTD se concentrent sur leur fonctionnement dans l'hippocampe. Ces principes de fonctionnement semblent être similaires dans les autres régions du SNC (Bortolotto et al., 1999), et donc, pour cette étude, dans le M1.

Le SNC jonglerait donc entre LTP et LTD afin de créer un chemin neuronal optimal pour le mouvement qu'il est en train d'apprendre.

Potentialisation à long terme. La transmission glutamatergique a un rôle important dans la LTP, particulièrement les récepteurs NMDA (Bliss & Collingridge, 1993). Les récepteurs NMDA post-synaptiques sont initialement bloqués par des ions Mg^{2+} , et se débloquent lorsque qu'ils sont liés à du glutamate et que la membrane cellulaire est dépolarisée (Bliss & Collingridge, 1993). La première dépolarisation a lieu grâce aux récepteurs ionotropes AMPA, également glutamatergiques (Dingledine et al., 1999; Hollmann & Heinemann, 1994). Le fait d'avoir une nouvelle libération de glutamate en même temps que cette dépolarisation permet au Mg^{2+} de sortir du récepteur NMDA (Bliss & Collingridge, 1993). Les récepteurs NMDA sont perméables au Ca^{2+} (Ascher & Nowak, 1988; Jahr & Stevens, 1987; MacDermott et al., 1986), et une fois ouverts, celui-ci pourra entrer dans la cellule post-synaptique. Le Ca^{2+} a un grand rôle dans la LTP, il activerait des enzymes intracellulaires aidant à augmenter le nombre de récepteurs AMPA et aiderait aussi à la formation de nouvelles épines dendritiques, soit la formation de nouvelles connexions synaptiques (Bliss & Collingridge, 1993). La transmission synaptique excitatrice serait donc facilitée.

La LTP a également des effets présynaptiques, mais ceux-ci ne sont pour l'instant pas encore complètement compris. La libération de glutamate semble être augmentée grâce à la LTP (Bliss

& Collingridge, 1993). Ceci pourrait être causé par la concentration de Ca^{2+} (Lynch & Voss, 1991), ou encore par la fusion de vésicule (Bliss & Collingridge, 1993; Lynch & Bliss, 1986). Dans tous les cas, ces effets présynaptiques sont activés par l'intermédiaire d'un messager secondaire (Salin et al., 1996).

Les récepteurs NMDA étant sensibles à la dépolarisation, ils sont également sensibles à l'inhibition (Bliss & Collingridge, 1993). L'inhibition provoque une hyperpolarisation (Davies, 2003), qui empêche la dépolarisation nécessaire à l'activation des récepteurs NMDA et donc la LTP. Une baisse de l'inhibition est donc favorable à la LTP.

Dépression à long terme. La LTD est le phénomène inverse à la LTP. C'est la diminution de l'efficacité synaptique qui peut survenir lorsque la synapse n'est pas ou peu utilisée (Bear & Abraham, 1996). La LTD semble survenir lors de forte dépolarisation (Bear & Abraham, 1996), et particulièrement lorsque cette dépolarisation est causée par les récepteurs GABA_A (Levy, 1993; Tomasulo & Steward, 1996). De plus, la LTD semble être bloquée par l'activité des récepteurs NMDA (Christie & Abraham, 1992; Desmond et al., 1991).

Les mécanismes de la LTD ne sont pas encore compris exactement, mais il semblerait que le Ca^{2+} soit également impliqué (Ito, 1989). Lorsque la dépolarisation de la cellule ne serait pas assez grande pour libérer les récepteurs NMDA de tous leurs Mg^{2+} , ceux-ci ne laisseraient passer que quelques ions Ca^{2+} dans la cellule post-synaptique. Ils ne seraient pas suffisants pour activer les enzymes nécessaires à la LTP (Ito, 1982). Mais suite à une cascade d'événements intracellulaires, ils causeraient au contraire une suppression de certains récepteurs AMPA (Ito, 1989; Lohmann et al., 1981). De ce fait, la transmission synaptique excitatrice serait diminuée. La LTD pourrait aussi diminuer la quantité de glutamate relâchée par la cellule présynaptique, par l'intermédiaire d'un messager secondaire (Bolshakov & Siegelbaum, 1994). Les récepteurs glutamatergiques metabotropes pourraient aussi avoir un rôle dans la LTD (Gladding et al., 2009).

1.3.2 Phase de consolidation. La deuxième phase de l'apprentissage est la phase de consolidation. Elle est définie comme la stabilisation progressive d'un contenu de mémoire récemment acquis (Dudai, 2004). Selon Robertson, Pascual-Leone et Miall (2004), la consolidation serait composée de deux phénomènes différents : le "off-line improvement" et la stabilisation.

Off-line improvement. Le premier phénomène, appelé “off-line improvement” (OLI), explique le fait que la compétence motrice continue d’être améliorée après l’entraînement (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004). Lorsque les sujets apprennent une tâche intentionnellement (apprentissage explicite), cet OLI serait fortement lié au sommeil (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004) et l’amélioration pourrait arriver à 15-20% avec une nuit de sommeil complète (Karni et al., 1994; Stickgold et al., 2001). Une habileté motrice peut également être apprise de manière non-intentionnelle (apprentissage implicite). Dans ce cas, l’OLI ne serait pas lié au sommeil (Robertson, Pascual-Leone, & Press, 2004). Il faudrait un minimum de 4 heures pour pouvoir observer un OLI (Press et al., 2003). Du moins, c’est ce qui était supposé au début des recherches sur ce phénomène. Des recherches plus récentes ont démontré l’existence d’OLI dans les quelques minutes suivant l’apprentissage d’une nouvelle compétence motrice (Hotermans et al., 2006). Bönstrup et al. (2019) reportent l’existence d’OLI dans les premières secondes après l’apprentissage. Ceci amènerait donc aussi le concept de consolidation dans les premières secondes suivant l’apprentissage. Toutefois, ces formes rapides d’OLI sont décrites comme de nombreux micro-OLI, qui contribueraient fortement à ce qui est appelé l’apprentissage initial online (Dayan & Cohen, 2011). Il néanmoms être déduit que les processus de LTP et de LTD continuent d’avoir lieu après la fin de l’entraînement.

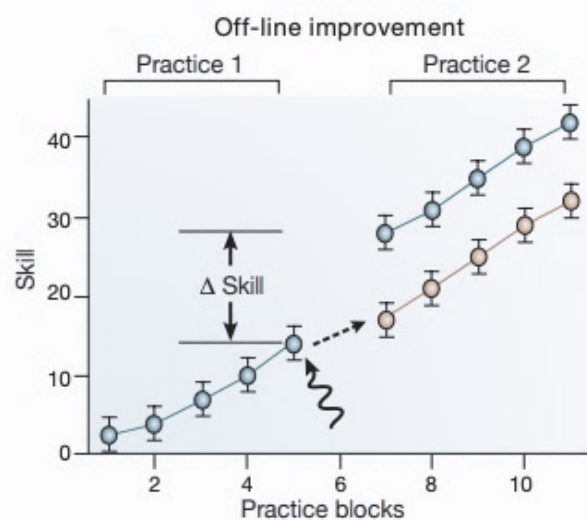


Figure 2. Représentation graphique d’off-line improvement. Les lignes bleues représentent l’amélioration lors et entre deux sessions d’entraînement. Une perturbation de l’apprentissage off-line (flèche ondulée) amène à une moins grande amélioration entre les deux sessions d’entraînement, représentée par la ligne orange (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004).

Stabilisation. Le deuxième phénomène est la stabilisation, soit la réduction progressive de la fragilité de la mémoire motrice qui s'ensuit à l'encodage (Dudai, 2004). Ce phénomène de consolidation a lieu après ou entre les différents entraînements (Luft & Buitrago, 2005). Il est dépendant du temps (Goedert & Willingham, 2002), c'est-à-dire que plus le temps passe à partir de la fin de l'entraînement, plus la stabilisation de ce qui a été appris est grande. Tant que la mémoire motrice n'est pas stabilisée, elle est vulnérable à l'apprentissage d'une autre mémoire motrice concurrente ou à une lésion focale (Krakauer & Shadmehr, 2006). Cet effet est schématisé sur la Figure 3. La stabilisation ne serait pas dépendante du sommeil (Donchin et al., 2002).

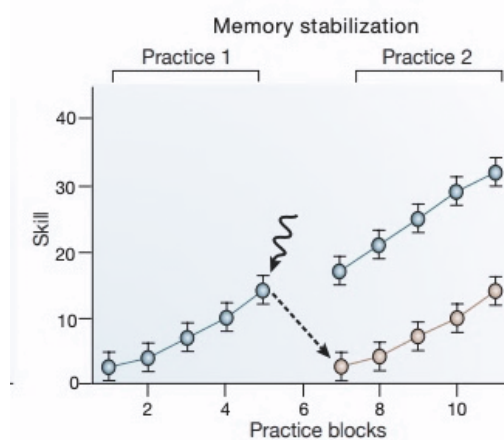


Figure 3. Représentation graphique de l'effet d'une tâche motrice concurrente ou d'une lésion focale entre deux entraînements. La perturbation dans la stabilisation (représentée par la flèche ondulée) ramène la compétence à un niveau réduit par rapport à la fin du premier entraînement (ligne orange). (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004)

La plupart des recherches faites sur la stabilisation d'une mémoire motrice ont été effectuées en observant l'effet de l'apprentissage d'une autre tâche motrice concurrente, tâche dite d'interférence. Ce phénomène est appelé interférence rétrograde (Krakauer & Shadmehr, 2006). Comme vu précédemment, l'entraînement augmente la plasticité synaptique (Adkins et al., 2006), permettant la LTP et la LTD, nécessaire à la formation d'une nouvelle mémoire motrice (Ziemann et al., 2004). Pour ce faire, une diminution de l'inhibition GABA est observée (Kida et al., 2016), ce qui favorise l'apprentissage (Bütefisch et al., 2000; Stavrinos & Coxon, 2017). Lorsque que l'inhibition est artificiellement augmentée dans la phase de consolidation, il

semblerait que cette consolidation, et particulièrement la stabilisation, soit améliorée (Wixted, 2004). L'augmentation de l'inhibition empêchant la formation de nouvelles mémoires (Wixted, 2004), il peut être supposé qu'elle protège l'apprentissage initial de l'interférence. Ceci confirmerait l'implication de l'inhibition lors de la phase de consolidation, et laisse supposer que la stabilisation serait liée à l'inhibition.

1.4 Interférence rétrograde

Plusieurs études ont déjà démontré l'existence d'interférence rétrograde, en particulier lors de l'apprentissage consécutif de deux tâches motrices conflictuelles (A et B) (Sakamoto & Kondo, 2015). Après une période de repos de 24h, les aptitudes motrices nécessaires pour la première tâche (A) ne peuvent pas être retenues correctement comme modèle interne en raison de l'interférence de la tâche secondaire (B), apprise immédiatement après la première session d'apprentissage moteur (Bays et al., 2005; Brashers-Krug et al., 1996; Krakauer et al., 1999; Tong et al., 2002). L'apprentissage de la tâche B empêche la consolidation de la tâche A (Muellbacher et al., 2002).

1.4.1 Conditions nécessaires à l'interférence rétrograde. Il existe des conditions pour observer de l'interférence rétrograde. Il semblerait qu'il faille que les deux tâches soient des tâches d'apprentissage (Brashers-Krug et al., 1996). Comme vu précédemment, le SNC utilise la LTP et la LTD pour créer une mémoire motrice (Ziemann et al., 2004). L'entraînement, et donc l'apprentissage, induit des changements au niveau des connexions synaptiques du M1. Sans apprentissage, ces changements n'ont pas lieu. Ils ne peuvent donc pas interférer entre eux. Le temps passé entre l'apprentissage de la tâche A et de la tâche B semble aussi être déterminant (Brashers-Krug et al., 1996; Krakauer et al., 1999). L'inhibition est diminuée pour la phase d'acquisition (Kida et al., 2016), et d'après les déductions qui peuvent être faites de la revue de Wixted (2004), elle semble être responsable de la stabilisation. Il faut donc apprendre la tâche B avant que la tâche A ne soit stabilisée, soit avant que l'inhibition soit revenue à un état normal. La stabilisation est un processus, plus la durée entre l'apprentissage de la tâche A et B sera grande, plus la stabilisation sera avancée et empêchera l'expression de l'interférence rétrograde (Wixted, 2004). Le processus de stabilisation complet dure environ 5 heures de temps, limite à partir de laquelle l'apprentissage d'une nouvelle tâche ne provoquera plus d'interférence rétrograde (Shadmehr & Brashers-Krug, 1997). Les changements induits par l'apprentissage dans les connexions synaptiques sont somatotopiquement spécifiques

(Spampinato et al., 2017). Il faudrait donc que les tâches A et B concernent le même groupe musculaire (Lundbye-Jensen et al., 2011), pour que les mêmes structures dans le M1 soient concernées. Autrement, l'interférence ne pourrait pas être observée.

1.4.2 Tâches utilisées. L'effet d'interférence rétrograde a déjà été démontré avec différentes tâches, tels que les rotations visuomotrices (Krakauer, 2009), l'apprentissage séquentiel (Stephan et al., 2009) ou encore l'apprentissage moteur balistique (Lundbye-Jensen et al., 2011). La tâche initiale (tâche A) utilisée pour cette étude est une tâche visuomotrice, similaire à celle utilisée par Lauber et al. (2013) et Lauber et al. (2017). Les sujets ont essayé de suivre au mieux une courbe sur un écran, avec un curseur qu'ils contrôlaient grâce à des flexions du poignets. La tâche d'interférence (tâche B) utilisée est une tâche balistique, dont le but est de maximiser le taux de développement de la force (PRFD) lors d'une flexion du poignet. Ce type de tâche a également déjà été utilisé dans plusieurs études (Carroll et al., 2008; Lauber et al., 2017; Lee et al., 2010; Lundbye-Jensen et al., 2011). Il a été démontré qu'une amélioration rapide de la performance était possible pour toutes les deux. Les critères d'apprentissage et les similarités somatotopiques nécessaires à l'interférence rétrograde semblent donc être remplis. De plus, des effets d'interférence rétrograde ont déjà été observés pour ces deux tâches (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2013; Lundbye-Jensen et al., 2011). Il semblerait toutefois que cela soit la première étude qui utilise ces deux tâches dans cet ordre-là, les études précédentes ayant utilisée la tâche balistique comme tâche A et la tâche visuomotrice comme tâche B.

1.5 Objectifs du travail

1.5.1 Objectif principal. L'objectif principal de cette étude est de déterminer si l'apprentissage d'une tâche balistique peut avoir un effet d'interférence rétrograde sur l'apprentissage initial d'une tâche visuomotrice. Pour ce faire, il a fallu utiliser un protocole qui respectait les trois conditions nécessaires à l'interférence rétrograde. Les deux tâches ont été choisies car une amélioration de la performance par l'entraînement avait déjà été observée lors d'études précédentes les concernant (Carroll et al., 2008; Lauber et al., 2017; Lee et al., 2010; Lundbye-Jensen et al., 2011), l'apprentissage étant le premier critère nécessaire à l'interférence rétrograde. Les tâches ont été effectuées avec des flexions du poignet ; le groupe musculaire choisi était donc différent des études déjà effectuées sur ce sujet. Le deuxième critère pour l'interférence rétrograde étant la similarité somatotopique, cette différence de groupe

musculaire ne semble pas avoir poser de problème. Le temps passé entre l'apprentissage des deux tâches était le troisième et dernier critère. Le protocole ne prévoyait pas de pause entre les différents types de mesure. Il a néanmoins fallu intercaler une mesure TMS entre l'apprentissage des deux tâches lors du premier jour de mesure, afin de pouvoir remplir les objectifs secondaires de l'étude. Comme mentionné ci-dessus, d'autres études ont déjà observé de l'interférence rétrograde entre ces deux tâches, en les utilisant toutefois dans l'ordre inverse. Il a donc déjà été prouvé que l'apprentissage d'une tâche visuomotrice peut avoir un effet d'interférence rétrograde sur l'apprentissage initial d'une tâche balistique (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2013; Lundbye-Jensen et al., 2011).

Pour résumer, la question suivante a été posée :

L'apprentissage d'une tâche balistique peut-il avoir un effet d'interférence rétrograde sur l'apprentissage initial d'une tâche visuomotrice ?

Au vu du fait que de l'interférence rétrograde ait déjà été observé entre ces deux tâches lorsque l'ordre était inversé, et que les trois conditions nécessaires à l'interférence semblaient avoir été remplies, cette étude s'est attendue à observer un effet d'interférence rétrograde causé par l'apprentissage de la tâche balistique sur l'apprentissage initial de la tâche visuomotrice.

1.5.2 Objectif secondaire. L'objectif secondaire de cette étude est d'observer l'évolution des mécanismes d'inhibition au cours des différentes phases de l'apprentissage. Les différents mécanismes ont été mesurés grâce à la TMS. Pour cette étude, trois mesures ont été effectuées : la mesure TMS 1, pré-apprentissage, puis la mesure TMS 2, post-apprentissage, et pour finir la mesure TMS 3 48 heures plus tard, avant la mesure de rétention pour les tâches.

L'apprentissage commence par la phase d'acquisition (Wixted, 2004). Cette phase d'acquisition, ou d'encodage, a un grand lien avec la plasticité neuronale (Dayan & Cohen, 2011). L'augmentation de la plasticité neuronale favorise un changement de l'efficacité synaptique à long terme à travers la LTP et la LTD (Riout-Pedotti et al., 2000; Riout-Pedotti et al., 1998). Ces deux mécanismes seraient responsables de l'apprentissage et de la mémoire (Ziemann et al., 2004). La transmission glutamatergique, et particulièrement les récepteurs NMDA, ont un rôle important dans la LTP (Bliss & Collingridge, 1993). Les récepteurs NMDA sont sensibles à la polarisation de la cellule post-synaptique, et donc à l'inhibition. Une baisse de l'inhibition est donc favorable à la LTP (Kida et al., 2016). La LTD est le phénomène inverse à la LTP. Elle semble survenir lors de fortes dépolarisations (Bear & Abraham, 1996), particulièrement lorsque celles-ci sont causées par les récepteurs GABA_A (Levy, 1993;

Tomasulo & Steward, 1996). Elle semble être bloquée par l'activité des récepteurs NMDA (Christie & Abraham, 1992; Desmond et al., 1991).

Le contenu de mémoire doit ensuite être stabilisé (Dudai, 2004), lors de la phase de consolidation. Une augmentation de l'inhibition lors de la phase de consolidation semble être favorable à la stabilisation (Wixted, 2004). Les suppositions de Wixted (2004) étaient que l'inhibition empêchant la formation de nouvelles mémoires motrices, elle protégerait contre l'interférence rétrograde. L'inhibition étant favorable à la stabilisation, il est supposé qu'elle augmente durant la phase de consolidation.

L'inhibition semble donc avoir un rôle dans chaque phase de l'apprentissage. C'est pourquoi cette étude s'y est intéressée. Plus précisément, les mécanismes suivants ont été mesurés lors des trois mesures TMS : l'excitabilité corticospinale, de la durée de la CSP, le pourcentage de SICI avec un ISI de 1 ms et le pourcentage de SICI avec un ISI de 3 ms.

Concernant l'excitabilité corticospinale, la question suivante a été posée : les indicateurs de l'excitabilité corticospinale changent-ils au cours des différentes phases de l'apprentissage ?

Il a été supposé que ces indicateurs seraient sensibles aux changements d'inhibition induits par l'apprentissage, ainsi qu'aux changements dans la transmission excitatrice induits par la LTP. Cette étude s'attendait donc à ce que les indicateurs de l'excitabilité corticospinale changent entre les différentes mesures TMS effectuées dans cette étude.

Concernant la durée de la CSP, la question suivante a été posée : la durée de la CSP change-t-elle lors des différentes phases de l'apprentissage ?

Il est supposé que la durée de la CSP soit liée à l'inhibition des récepteurs GABA_B (Werhahn et al., 1999). L'inhibition générale étant changeante au cours des différentes phases de l'apprentissage, il a été supposé que l'activité des récepteurs GABA_B l'était également. Cette étude s'attendait donc à ce que la durée de la CSP varie au cours des différentes phases de l'apprentissage.

Concernant SICI avec un ISI de 1 ms, la question suivante a été posée : le pourcentage de SICI avec un ISI de 1 ms évolue-t-il au cours des différentes phases de l'apprentissage ?

Les mécanismes de SICI avec un ISI de 1 ms seraient liés à la concentration extra-synaptique de GABA (Stagg et al., 2011). Il a été supposé que SICI avec un ISI de 1 ms était sensible aux variations de l'inhibition induite par l'apprentissage. Cette étude s'attendait donc à ce que les pourcentages de SICI avec un ISI de 1 ms varient au cours des différentes phases de l'apprentissage.

Concernant SICI avec un ISI de 3 ms, la question suivante a été posée : le pourcentage de SICI avec un ISI de 3 ms change-t-il au cours des différentes phases de l'apprentissage ?

SICI avec un ISI de 3 ms serait lié à l'activité des récepteurs GABA_A post-synaptiques (Di Lazzaro et al., 2007; Ziemann, Lönnecker, et al., 1996). Il a été supposé que l'activité de ces récepteurs variait simultanément aux variations de l'inhibition induites par l'apprentissage. Cette étude s'attendait donc à ce que les pourcentages de SICI avec un ISI de 3 ms varient au cours des différentes phases de l'apprentissage.

2 Méthode

En ce qui concerne l'effet d'interférence rétrograde d'une tâche balistique sur l'apprentissage initial d'une tâche visuomotrice, cette étude est une étude clinique contrôlée, avec un groupe contrôle (GC) historique. C'est-à-dire que les sujets d'une étude précédente, en l'occurrence un travail de Master précédent, ont été considéré comme GC. Lors de ce précédent travail de Master, les sujets ont suivi à peu de choses près le même protocole de mesure, mais n'ont jamais entraîné la tâche balistique. Il a donc été possible de comparer les performances du groupe sans interférence au groupe ayant appris la tâche balistique d'interférence après la tâche initiale visuomotrice, le groupe intervention (GI). En ce qui concerne l'observation de l'évolution des mécanismes d'inhibition et de l'excitabilité corticospinale au cours des différentes phases d'apprentissage, ainsi que l'apprentissage de la tâche balistique, cette étude est une étude de cohorte sans GC. C'est-à-dire que l'évolution des mécanismes d'inhibition au cours de l'apprentissage va être observée chez les sujets, et les résultats permettront d'indiquer une éventuelle tendance dans cette évolution.

2.1 Échantillon

L'étude a été effectuée sur 15 sujets, 6 femmes et 9 hommes, âgés de 23 à 40 ans. Un homme n'a pas pu terminer l'expérience pour cause de problèmes techniques, le nombre de sujets final était donc de 14. Les sujets ont participé à l'étude de manière volontaire et non-rémunérée. Ils ne remplissaient aucun des critères d'exclusion cités dans l'Annexe 1. Ces critères ont été investigués grâce au questionnaire d'admissibilité (Annexe 2), que chaque participant a reçu au moins deux jours avant la première session de mesure. Les sujets ont également reçu un document explicatif concernant l'expérience au même moment (Annexe 1). Ce document explicatif comprenait la déclaration de consentement. Avant le début des mesures, les investigateurs se sont assurés que les participants avaient rempli et signé le questionnaire d'admissibilité et la déclaration de consentement, et qu'ils ne remplissaient aucun des critères d'exclusion. Les sujets d'une étude précédente ayant eu une structure similaire ont pu être utilisés comme GC. Ce GC était composé de 15 sujets, 7 femmes et 8 hommes âgés de 21 à 29 ans. Les critères d'exclusion étaient les mêmes que pour le GI.

2.2 Déroulement de l'étude

Le déroulement de l'étude est illustré sur la Figure 4. Les mesures et les tâches individuelles sont décrites ci-dessous.

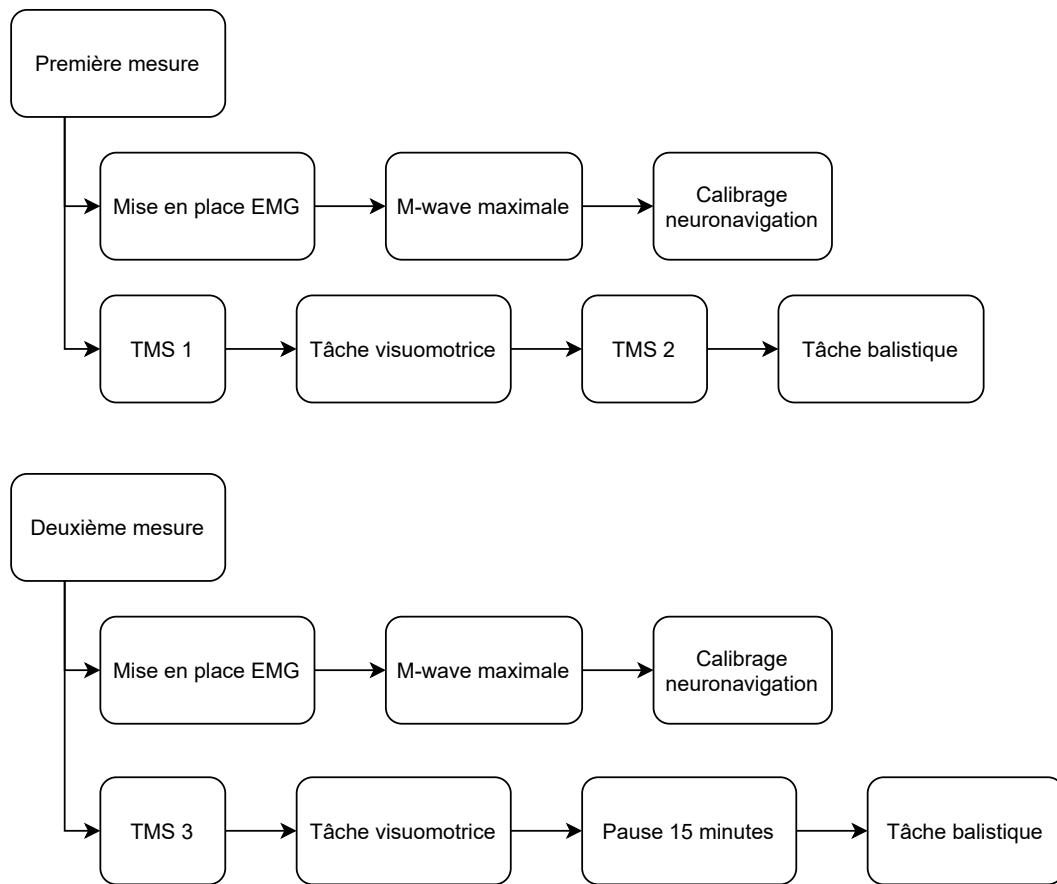


Figure 4. Représentation visuelle des étapes principales lors des deux mesures, effectuées à 48 heures d'intervalle.

Lors de la première séance de mesure, les sujets ont commencé par remplir le questionnaire d'admissibilité et signer la déclaration de consentement. Une fois que les investigateurs étaient certains qu'ils ne remplissaient aucun des critères d'exclusion, l'âge, la taille, le poids et la main dominante (Oldfield, 1971) des sujets ont également été relevés. La poignée de l'appareil représenté sur la Figure 6 était réglée de sorte à ce que l'axe de rotation physiologique du poignet du sujet soit aligné à l'axe de rotation de la poignée. La position a été notée afin de remettre la poignée dans la même position lors du deuxième jour de mesure.

2.3 Électrophysiologie

2.3.1 EMG. La peau de l'intérieur de l'avant-bras de la main non-dominante, recouvrant entre autres les fléchisseurs du poignet, a été rasée. Un gel abrasif puis du désinfectant ont été appliqués sur la peau, afin de la nettoyer et d'enlever les couches de peaux mortes. Ceci a permis

aux capteurs de l'EMG de mieux percevoir l'activité électrique du muscle cible, le Flexor Carpi-Radialis (FCR). Les quatre électrodes de l'EMG (Delsys Trigno avec senseurs Trigno Quattro, Delsys Inc., Natick, MA, USA ; signal EMG "bandpass filtered" à 20-450 Hz) ont été placés sur le FCR, et la référence légèrement à côté. Un exemple de la disposition de l'EMG est illustré sur la Figure 5. Une fois les électrodes posées, les sujets ont effectué quelques flexions du poignet afin de vérifier si le signal EMG était bon. Au besoin, la position des électrodes a été ajustée. À la fin de la première séance de mesure, les investigateurs ont dessiné au marqueur le tour de l'électrode noire représentée sur la Figure 5. Grâce à cette marque, les électrodes ont pu être positionnées exactement au même endroit lors de la deuxième séance de mesure 48 heures plus tard. Toutes les données ont été récoltées à une fréquence de 4000 Hz et stockées dans un PC à l'aide d'applications sur mesure écrites en Python (Version 3.7, Python Software Foundation, <https://www.python.org>).

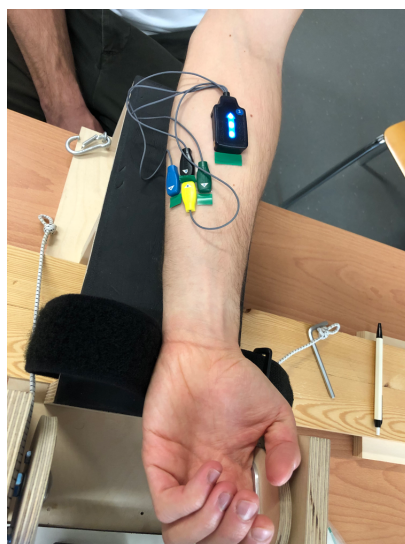


Figure 5. Disposition des quatre électrodes et de la référence de l'EMG sur le FCR de la main non-dominante d'un sujet (gauche).

2.3.2 M-wave maximale. L'étape suivante a été de mesurer la M-wave maximale. Avec une stimulation électrique du nerf médian, il est possible de provoquer une contraction du FCR. Cette stimulation électrique périphérique va provoquer deux réponses, le H-reflex et la M-wave (Tucker et al., 2005). Pour cette étude, c'est la M-wave qui est intéressante. En effet, la M-wave maximale, soit la réponse lorsque la totalité des motoneurones est activée, peut être mesurée et utilisée pour normaliser un MEP (Tucker et al., 2005). Grâce à cette normalisation, il a été

possible de comparer les MEP des sujets lors des jours 1 et 2, malgré le fait qu'une différence d'amplitude soit possible. L'amplitude était alors exprimée en pourcentage de la M-wave maximale. Concrètement, une électrode de stimulation électrique (Digitimer DS7A, Digitimer Ltd, Hertfordshire, Royaume-Uni) a été placée sur le nerf médian du bras non-dominant des sujets. Les investigateurs ont augmenté l'intensité de la stimulation jusqu'à que la M-wave n'augmente plus. L'amplitude de la M-wave maximale a été utilisée pour normaliser les MEP provoqués par la TMS dans la suite de l'expérience.

2.3.3 Neuronavigation. La neuronavigation a été utilisée afin d'effectuer les stimulations TMS toujours au même endroit, soit sur le hot spot, la position de la bobine du TMS à laquelle la plus grande réponse motrice est obtenue. Sack et al. (2009) ont démontré que la neuronavigation était efficace afin de trouver et de retrouver le hot spot. Un bandeau sur lequel était placés trois capteurs visuels a été fixé sur la tête des sujets. Trois capteurs visuels étaient également placés sur la base de la bobine du TMS. Un système de tracking optique (Polaris Spectra, Northern Digital Inc., Waterloo, Canada) équipé de deux caméras était capable de repérer ces capteurs, et donc de représenter en 3 dimensions sur le software la position de la bobine et de la tête du sujet dans l'espace. Le software utilisé était le Localite TMS Navigator Version 2.0.5 (Localite GmbH, Sankt Augustin, Allemagne). La bobine et la tête de chaque sujet ont tout d'abord été calibrées. Le hot spot a été identifié lors de la première mesure, et sa position a été enregistrée dans le software. Cette position de la bobine sur le crâne du sujet a été enregistrée et utilisée lors de toutes les stimulations TMS. Lors de la deuxième séance, la position du hot spot de la première séance de mesure a été téléchargée depuis l'historique d'utilisation, les investigateurs ont donc pu appliquer les stimulations au même endroit que lors de la première séance de mesure. Quelques stimulations tests ont été effectuées, afin de contrôler que la calibration avait bien fonctionné et que les stimulations étaient effectivement appliquées sur le hot spot. Au besoin, la position de la bobine sur la tête du sujet a été adaptée et enregistrée.

2.3.4 Mesures TMS. Le stimulateur utilisé pour cette étude était un MagPro X100 avec MagOption (MagVenture A/S, Farum, Danemark), équipé d'une bobine D-B80 Butterfly (MagVenture A/S, Farum, Danemark).

Hot-spot et seuils moteurs. La première étape a été d'identifier le hot spot, l'endroit du crâne sur lequel une stimulation provoquait le plus grand MEP. Une fois identifié, toutes les stimulations ont été appliquées à cet endroit. Le RMT et le AMT ont ensuite été mesurés. Le

RMT a été défini par l'intensité affichée sur le stimulateur à laquelle un MEP d'une amplitude d'au moins 0.05 mV a pu être observé cinq fois sur dix stimulations. Pour la mesure du AMT, les sujets ont placé leur main non-dominante en saisissant la poignée de l'appareil représenté sur la Figure 6. Les élastiques tiraient la poignée vers le haut, et les sujets devaient maintenir la poignée à la même hauteur, en activant donc les fléchisseurs du poignet, dont le FCR. Une application écrite sur mesure en Python (Version 3.7, Python Software Foundation, <https://www.python.org>) affichait une ligne droite immobile. Les sujets recevaient comme instruction de placer le curseur sur cette ligne droite et d'essayer de rester immobiles. L'application affichait sur un autre écran l'activité musculaire mesurée par l'EMG autour du moment de la stimulation. Ceci permettait aux investigateurs d'observer l'activité musculaire et de déterminer si un MEP avait eu lieu. Les principaux critères utilisés pour déterminer si la réponse mesurée était un MEP étaient le timing par rapport à la stimulation, l'amplitude du potentiel MEP par rapport à l'activité musculaire en background, et la présence d'une CSP après le potentiel MEP. Le AMT a été fixé à l'intensité où un MEP a été observé environ 5 fois sur 10 stimulations.



Figure 6. La position de la poignée était calculée par un potentiomètre (6639S-1-103, résistance 10 kOhm, Bourns Inc, Riverside, CA, USA), et une application écrite sur mesure en Python faisait bouger un curseur verticalement par rapport à la position de la poignée. Si les sujets descendaient la poignée le curseur montait. Si les sujets montaient la poignée, le curseur descendait. L'application proposait plusieurs modes. Le premier était d'afficher une ligne horizontale, afin que les sujets effectuent une légère flexion du poignet. Ce mode a été utilisé pour la mesure du AMT, les séries de stimulations pour calculer la CSP, et les séries de stimulation en activité. Pour le calcul de la CSP, le poids a été accroché à la corde bleue afin d'avoir une plus forte contraction. Dans un autre mode, le curseur avançait le long d'une ligne. Ce deuxième mode a été utilisé pour les séries pendant la tâche et pour la tâche visuomotrice.

Lors des mesures TMS 2 et 3, le RMT et le AMT ont à nouveau été mesurés, en utilisant la même procédure. Toutefois, ce sont les seuils mesurés à TMS 1 qui ont été utilisés pour le

calcul des intensités de stimulations pour la suite de la mesure. Ces mesures des seuils ont donc servi uniquement d'observation.

Protocole CSP. Une fois les seuils mesurés, une série de 20 stimulations single pulse servant à calculer la CSP a été appliquée. Pour ce faire, les sujets devaient soutenir avec une flexion du poignet un poids de 4 kg pour les hommes et de 3 kg pour les femmes. Les sujets avaient leur main non-dominante placée dans l'appareil de la Figure 6. Le poids a été accroché à la corde bleue par un câble passant dans une poulie fixée au plafond. L'application affichait à nouveau une ligne droite immobile, comme pour la mesure du AMT. Les sujets recevaient la même consigne, rester immobile avec le curseur sur la ligne. Avec le poids, la résistance était cependant plus grande, et donc l'activité musculaire volontaire plus élevée. Les stimulations ont été appliquées à 130% du AMT, dans le but de provoquer un MEP conséquent et de bien pouvoir observer la CSP.

Protocoles SICI. Par la suite, une série de 20 stimulations, 10 single pulse et 10 paired pulse a été appliquée pour régler les protocoles SICI. Le but était de trouver les intensités qui provoquaient environ 50% d'inhibition, afin d'avoir une marge d'évolution mesurable dans les deux sens. La S1 a initialement été fixée à 80% du AMT, la S2 à 130% du RMT, avec un ISI de 3 ms. Les 10 stimulations single pulse ont également été appliquées à 130% du RMT. Les pourcentages SICI ont directement été calculés, et au besoin l'intensité de S1 ajustée vers le haut ou vers le bas, SICI max étant environ à 90% du AMT (Ilić et al., 2002; Kujirai et al., 1993; Orth et al., 2003; Schäfer et al., 1997; Ziemann, Rothwell, et al., 1996). Une fois des pourcentages donnant une inhibition d'environ 50% trouvés, ils ont été choisis et appliqués pour tous les blocs SICI dans la suite de l'expérience.

Pour finir, les blocs SICI ont été appliqués. Ils se composaient de 60 stimulations, 20 single pulse, 20 paired pulse avec un ISI de 3 ms et 20 paired pulse avec un ISI de 1 ms. Ces stimulations ont été réparties en deux blocs de 30 de manière pseudo-randomisée. Les buts de séparer ces 60 stimulations en deux blocs étaient de rendre l'expérience moins désagréable pour les sujets, ainsi que de garder un bon niveau de concentration tout au long des 60 stimulations. Les deux blocs SICI ont été appliqués une fois pendant que le muscle cible était en activité, en gardant le curseur sur la ligne immobile, puis une fois pendant que le sujet effectuait la tâche visuomotrice. Le curseur avançait donc, et le sujet devait essayer de suivre au mieux une courbe grâce à des flexions du poignet. Cette tâche a également été effectuée grâce à l'appareil représenté sur la Figure 6. Les courbes ont été conçues de manière à ce que les stimulations

aient lieu pendant que le sujet effectuait une flexion, au moment où le curseur était à la même hauteur que la ligne immobile utilisée pour les blocs dit “en activité“. L’angle de flexion du poignet était donc le même au moment des stimulations dans les deux conditions.

Mesure TMS 2. Lors de la mesure TMS 2, l’ordre des protocoles TMS a été changé. Les sujets ont commencé par le protocole SICI pendant la tâche, pour continuer avec le protocole SICI en activité, et pour finir avec le protocole CSP.

2.4 Tâches

2.4.1 Tâche visuomotrice. La tâche visuomotrice a été effectuée grâce à l’appareil représenté sur la Figure 6, avec la main non-dominante. Elle consistait à suivre une ligne qui avançait sur un écran grâce au curseur contrôlé par les flexions et extensions du poignet. Une résistance élastique a été appliquée afin de limiter l’activité musculaire aux fléchisseurs du poignet, soit au groupe musculaire contenant le FCR. Comme précisé dans l’introduction, l’apprentissage a déjà été observé sur une telle tâche (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2019). En similarité avec ces études, les sujets ont effectué 50 essais avec une pause inter-essai de 15 secondes au minimum. La durée d’un essai était de 10 secondes. Il existait 5 courbes différentes, qui étaient proposées aux sujets de manière pseudo-randomisée, afin que chaque bloc de 5 essais contienne une fois chaque courbe. La performance a été calculée grâce à l’erreur, soit la moyenne quadratique de la déviation verticale du curseur par rapport à la courbe cible. Les sujets recevaient un feedback avec leurs scores, soit avec leurs erreurs, et avait pour but de minimiser ces erreurs. Le visuel de la performance de l’essai précédent était également présenté aux sujets pendant la pause inter-essai. Ces feedbacks avaient pour but d’accélérer l’acquisition des compétences motrices (Lauber & Keller, 2014) nécessaires pour cette tâche.

2.4.2 Tâche balistique. La tâche balistique a aussi été effectuée avec la main non-dominante. Le but était de maximiser le PRFD, soit de produire le maximum de force le plus rapidement possible avec une flexion isométrique du poignet. Les sujets ont saisi la poignée représentée sur la Figure 7, sous laquelle était placée une plaque de force (MC3A-500, Advanced Mechanical Technology INC., Watertown, MA, USA ; Amplificateur : GEN 5, Advanced Mechanical Technology INC, Watertown, MA, USA). L’apprentissage lors de ce type de tâche a déjà été démontré (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2019; Roig et al., 2014). En similarité avec la tâche visuomotrice, les sujets ont effectué 50 essais avec une pause inter-essai de 20 secondes. Un

programme informatique écrit sur mesure en Python (Version 3.7, Python Software Foundation, <https://www.python.org>) donnait les instructions sonores aux sujets. Le programme produisait 3 bips sonores courts, signifiant que le sujet devait se préparer, suivi d'un plus long bip de 1 seconde. Le programme calculait le PRFD durant cette seconde de long bip, et cherchait la fenêtre de 20 ms avec le PRFD le plus élevé. Comme pour la tâche visuomotrice, il donnait un feedback de score, correspondant au PRFD moyen de la meilleure fenêtre de 20 ms de l'essai précédent. Pendant la pause inter-essai, il donnait également un feedback visuel du développement de la force sur la seconde mesurée pendant l'essai précédent. Ceci pouvait entre autres servir aux sujets à ajuster leur timing. Le but de ces feedbacks était d'accélérer l'acquisition des compétences motrices (Lauber & Keller, 2014).

Lors de la deuxième séance, les sujets ont fait une pause de 15 minutes entre les deux tâches, dans le but d'espacer les deux tâches d'un certain laps de temps, similairement à la première séance de mesure.

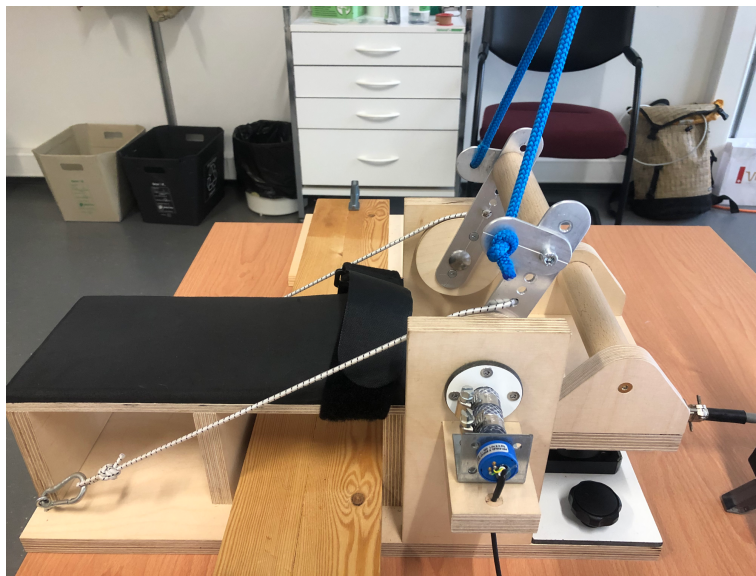


Figure 7. Outil utilisé pour la tâche balistique. Les sujets ont saisi la poignée la plus basse avec leur main non-dominante pour effectuer les flexions du poignet. La plaque de force était positionnée sous la poignée. La lanière noire servait à empêcher l'avant-bras des sujets de s'élever, de cette manière, la force appliquée sur la poignée était produite par la flexion du poignet.

2.5 Traitement des données et analyse statistique

2.5.1 Tâches motrices. En ce qui concerne les deux tâches, les résultats de chaque sujet ont été séparés en bloc de 5, desquels la moyenne a été calculée. La moyenne de 5 essais étant plus représentative que le résultat d'un seul essai, sur lequel la concentration pouvait avoir un grand rôle. Les blocs qui ont particulièrement attiré notre attention, les blocs cibles, étaient le premier bloc de la première mesure, le dernier bloc de la première mesure et le premier bloc de la deuxième mesure. De cette manière, le niveau de base du sujet était mesuré, son apprentissage et sa rétention. Cette répartition en bloc de 5 a été effectuée tant pour les résultats de la tâche visuomotrice que pour ceux de la tâche balistique.

Toutes les analyses statistiques concernant les tâches ont été effectuées avec le programme jamovi (Version 1.8.1.0, The jamovi project, <https://www.jamovi.org>). Le niveau de significativité a été fixé à 0.05. L'interprétation de la taille de l'effet a été basée sur l'étude de Cohen (1992).

Tâche visuomotrice. Les blocs de la tâche visuomotrice contenaient chacun chaque courbe une fois, de cette manière la difficulté de chaque bloc était la même. Les essais pouvant influencer trop fortement la moyenne, pour cause de manque de concentration ou faute flagrante n'ont pas été pris en compte dans la moyenne des blocs.

Le niveau de base, mesuré par le premier bloc de 5, a été comparé entre les deux groupes grâce à t-test. L'équivalence des variances et la normalité des données ont été vérifiées, afin d'utiliser un test adapté si nécessaire.

Une Repeated-Measures-ANOVA à design mixte a été effectuée, elle comprenait le facteur Groupe (GI ou GC), Blocs de mesures (Niveau de base, Apprentissage, Rétention) et l'interaction entre ces deux facteurs (Bloc de mesure x Groupe). La sphéricité a été testée, si nécessaire la correction de Greenhouse-Geisser a été appliquée. Si une différence significative était décelée concernant l'un de ces facteurs, un test Post Hoc de Tukey était effectué afin de comparer les résultats des différents blocs par paires.

Tâche balistique. Les courbes de force de la tâche balistique ont été filtrés (passe-bas d'ordre 3, Butterworth, avec une fréquence de coupure de 30 Hz), afin d'éliminer les possibles artefacts. En effet, la courbe de développement de la force lors de certains essais n'était pas propre, et contenait des sursauts. Le maximum de PRFD survenait alors pendant ce sursaut. Le filtre a permis d'avoir des courbes plus propres et d'avoir un maximum de PRFD plus réaliste. La

moyenne pour chaque bloc de 5 a été calculée avec les maximums de PRFD filtrés. Les essais pour lesquels le timing ou la concentration étaient mauvais n'ont pas été considérés dans la moyenne des blocs.

Une Repeated-Measures-ANOVA a été effectuée afin de déterminer s'il y avait une différence significative entre les résultats des blocs cibles. Un test Post Hoc de Tukey a été utilisé afin de comparer les résultats des différents blocs par paires.

2.5.2 Évolution des mécanismes d'inhibition au cours des différentes phases de l'apprentissage

Excitabilité corticospinale. Les indicateurs choisis pour évaluer l'excitabilité corticospinale sont le RMT, le AMT et l'amplitude peak-to-peak (Figure 9) des MEP "single pulse" lors des blocs SICI dans les conditions "actif" et "pendant la tâche". Pour les deux conditions, la moyenne de l'amplitude peak-to-peak des 20 stimulations "single-pulse" à 130% du RMT a été calculée. Cette amplitude a ensuite été divisée par la M-wave maximale. L'excitabilité corticospinale a donc été mesurée en pourcentage de la M-wave maximale.

Période de silence cortical. Il existe plusieurs méthodes pour calculer la durée de la CSP (Berardelli et al., 1996; Cantello et al., 1991; Priori et al., 1994; Ridding et al., 1995; Young et al., 1997). La méthode choisie pour cette étude a été proposée par Garvey et al. (2001). Tous les calculs ont été effectués sur les signaux EMG rectifiés des 20 stimulations single pulse en soutenant le poids. M est défini comme la moyenne du signal dans les 100 ms précédant la stimulation. MCD est défini comme la moyenne des différences absolues entre les points dans les 100 ms précédant la stimulation. Le CSP onset est défini comme le MEP onset. Pour calculer le MEP onset, le signal moyen des 20 stimulations a été utilisé. Le MEP onset est le dernier point plus petit que M avant le MEP. Le CSP offset est défini comme le premier point qui dépasse la limite de variation inférieure ($M - MCD * 2.66$), si plus de 50% des points dans les 5 ms qui suivent sont également au-dessus de cette limite. Contrairement à ce qui a été fait dans l'étude de Garvey et al. (2001), le calcul pour définir le CSP offset a été effectué séparément pour chaque MEP, et non sur le signal moyen. La durée moyenne de la CSP pour les 20 MEP a ensuite été calculée. La Figure 8 est une représentation graphique de la méthode de calcul de la CSP.

Tous les résultats concernant la durée de la CSP ont été calculé en millisecondes.

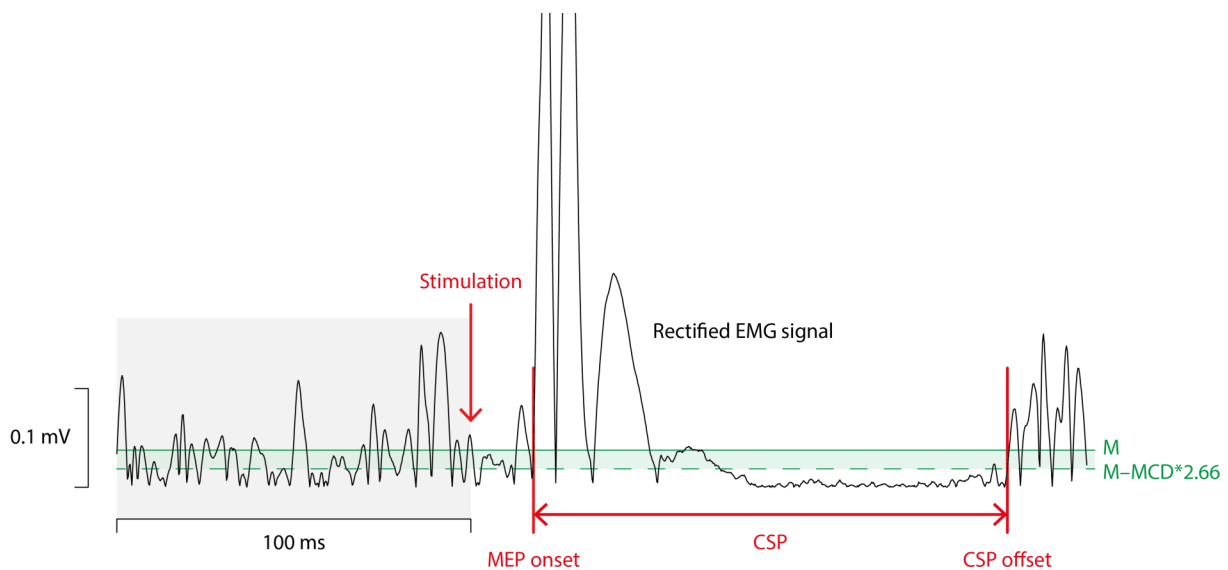


Figure 8. Représentation graphique de la méthode de calcul pour la durée de la CSP. La fenêtre grise représente les 100 ms précédant la stimulation. M est égal au signal rectifié moyen pendant cette fenêtre de 100 ms. MCD est égal à la moyenne des différences absolues entre les points pendant ces 100 ms. La CSP dure depuis le MEP onset jusqu'au CSP offset.

Inhibition corticale à intervalle court. La méthode de calcul pour SICI avec un ISI de 1 ms et de 3 ms est la même. Il faut tout d'abord calculer l'amplitude peak-to-peak des MEP single pulse. L'amplitude peak-to-peak des MEP conditionnés a également été calculée. SICI correspond à la différence d'amplitude en pourcentage du MEP conditionnée par rapport au MEP non-conditionné. Tous les résultats concernant SICI ont donc été donnés en pourcentage. La Figure 9 est une représentation graphique du calcul de SICI. L'amplitude a d'abord été calculée pour chaque MEP individuellement. La moyenne des 20 MEP a ensuite été calculée, pour chaque type de stimulation. Pour finir, SICI a été calculée pour chaque condition à partir des moyennes.

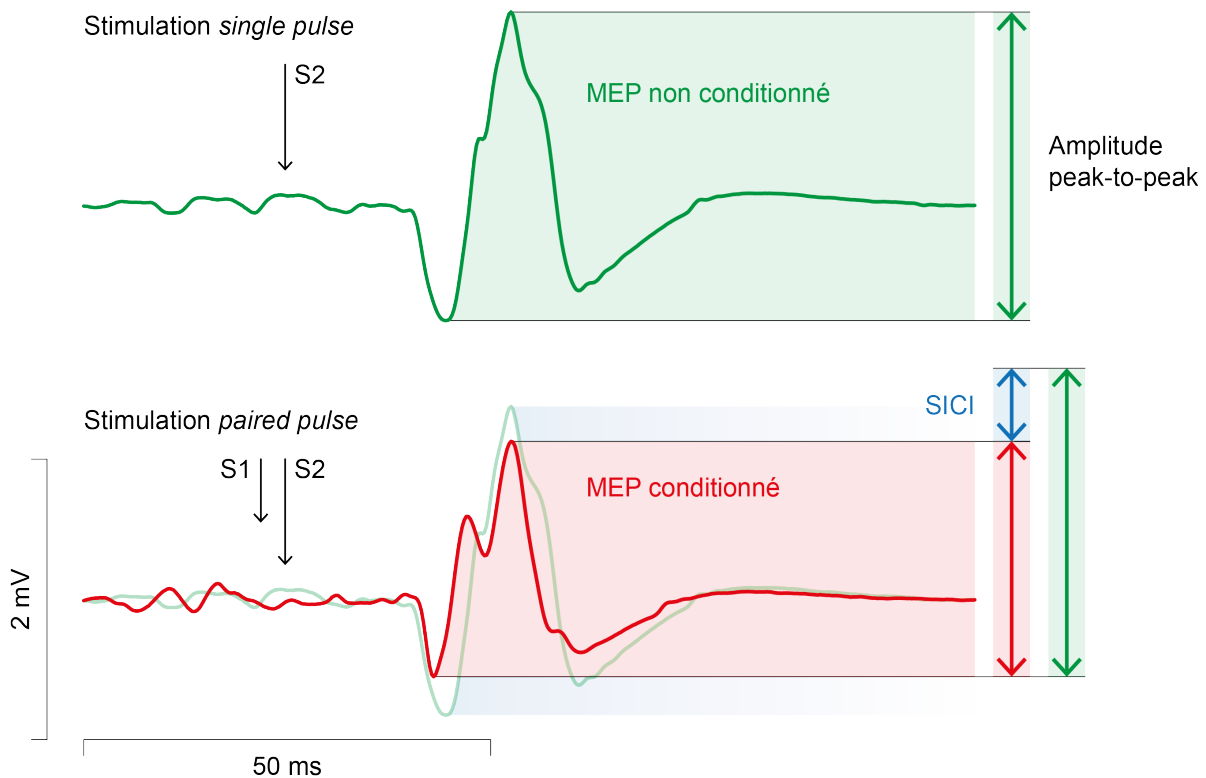


Figure 9. Représentation graphique du calcul de SICI. En haut, calcul de l'amplitude peak-to-peak d'un MEP non conditionné, également utilisé pour calculer l'excitabilité corticospinale (amplitude des MEP en "single pulse"). En bas, les MEP conditionné (rouge) et non-conditionné (vert) sont superposés. S1 et S2 sont indiqués, la différence de taille des flèches leur correspondant représente la différence d'intensité des stimulations. SICI est représentée en bleu, comme la différence absolue entre le MEP non-conditionné et le MEP conditionné.

Analyse statistique des mécanismes d'inhibition. Toutes les analyses statistiques concernant les mécanismes d'inhibition ont été effectuées avec jamovi (Version 1.8.1.0, The jamovi project, <https://www.jamovi.org>). Le niveau de significativité a été fixé à 0.05. L'interprétation de la taille de l'effet a été basée sur l'étude de Cohen (1992).

Pour tous les indicateurs de l'excitabilité corticospinale, ainsi que pour la durée de la CSP, une Repeated-Measures-ANOVA a été effectuée afin de déterminer s'il existait une différence significative entre les trois mesures TMS. La sphéricité a été testée, si elle n'était pas respectée la correction de Greenhouse-Geisser a été appliquée. Dans le cas où des différences significatives étaient décelées, un test Post Hoc de Tukey était effectué afin de comparer les différents blocs de mesures par paires.

Séparément pour chacun des deux ISI, les résultats SICI ont été comparés avec une 2-Way Repeated-Measures-ANOVA, avec comme facteurs la Mesure (TMS 1, TMS 2 et TMS 3), et la Condition ("actif" et "pendant la tâche"). La sphéricité a été testée, dans le cas où elle n'était

pas respectée, la correction de Greenhouse-Geisser a été utilisée. Dans les cas où des différences significatives étaient décelées, un test Post Hoc de Tukey était utilisé.

3 Résultats

3.1 Tâches motrices

3.1.1 Tâche visuomotrice. Les résultats de tous les blocs sont représentés sur la Figure 10. Les résultats des blocs cibles sont détaillés dans le Tableau 1. En moyenne, le GI s'est amélioré de 29.05% entre le premier et le dixième bloc lors de la première mesure. Le bloc de rétention était 28.57% meilleur que le bloc correspondant au niveau de base. Le GC s'est amélioré de 35.88% entre le premier et le dixième bloc de la première mesure. Le bloc de rétention était 34.69% meilleur que le bloc représentant le niveau de base.

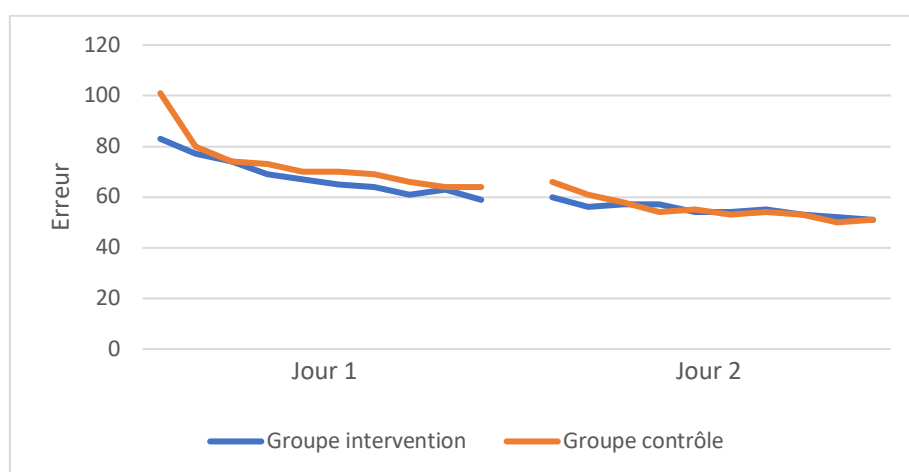


Figure 10. Évolution des résultats de la tâche visuomotrice au cours des deux jours pour les deux groupes. La moyenne de tous les sujets du groupe pour chaque bloc de 5 essais a été calculée et est représentée comme un point sur la Figure.

Concernant le niveau de base des deux groupes, l'équivalence des variances entre les deux groupes n'était pas respectée ($F(27) = 4.7$; $p = 0.039$). Un Welch's t-test a donc été effectué pour comparer le niveau de base entre les deux groupes. Aucune différence significative n'a été observée concernant le niveau de base des deux groupes ($t(22.8) = -1.77$; $p = 0.091$).

La Repeated-Measures-ANOVA à design mixte de Greenhouse-Geisser a été utilisée, la sphéricité n'ayant pas été respectée (p Mauchly < 0.001). Elle a indiqué un effet significatif pour le facteur Bloc de mesure ($F(1.16, 15.06) = 60.16$; $p < 0.001$; $\eta^2_G = 0.382$). Les résultats du test Post Hoc indiquaient une différence significative entre les blocs correspondant au niveau de base et ceux correspondant à l'apprentissage et à la rétention ($p_{\text{tukey}} < 0.001$ pour les deux comparaisons). Aucune différence significative ($p_{\text{tukey}} = 0.762$) n'a été observée entre le bloc

correspondant à l'apprentissage et celui correspondant à la rétention. Aucun effet significatif n'a été observée pour le facteur Groupe ($F(1,13) = 3.47$; $p = 0.085$; $\eta^2_G = 0.094$). L'interaction entre les deux facteurs (Bloc de mesure x Groupe) n'était pas significative ($F(1.31, 17.07) = 2.95$; $p = 0.096$; $\eta^2_G = 0.025$).

Tableau 1

Erreur moyenne \pm son écart-type des blocs cibles des différents groupes pour la tâche visuomotrice

	Groupe intervention	Groupe contrôle
Mesure 1 bloc 1	83.3 \pm 18.9	100.6 \pm 32.6
Mesure 1 bloc 10	59.1 \pm 11.0	64.5 \pm 16.5
Mesure 2 bloc 1	59.5 \pm 11.5	65.7 \pm 15.3

Note. Pour le calcul de ces moyennes, les résultats extrêmes étant considérés comme manque de concentration ou faute flagrante, ils n'ont pas été pris en compte.

3.2.2 Tâche balistique. L'évolution du PRFD maximum au cours des deux jours de mesure est représentée sur la Figure 11. Les résultats des blocs cibles sont détaillés sur la Figure 12. En moyenne, le PRFD maximum s'améliore de 29.74% entre le bloc correspondant au niveau de base et celui correspondant à l'apprentissage. La moyenne était de 4144.5 N/s lors du bloc correspondant au niveau de base, et de 5377.9 N/s lors du bloc correspondant à l'apprentissage, 29.76% plus haut. La moyenne du bloc correspondant à la rétention était de 5307.9 N/s, soit 28.07% plus élevée que le bloc correspondant au niveau de base.

Les résultats de la Repeated-Measures-ANOVA indiquaient un effet significatif entre les différents blocs cibles ($F(2, 26) = 6.74$; $p = 0.004$; $\eta^2_G = 0.048$). Les résultats du test Post Hoc indiquaient une différence significative entre le bloc correspondant au niveau de base et celui correspondant à l'apprentissage ($p_{\text{tukey}} = 0.008$). La différence entre le bloc correspondant au niveau de base et celui correspondant à la rétention est également significative ($p_{\text{tukey}} = 0.013$). Il n'existe aucune différence significative entre le bloc correspondant à l'apprentissage et celui correspondant à la rétention ($p_{\text{tukey}} = 0.981$).

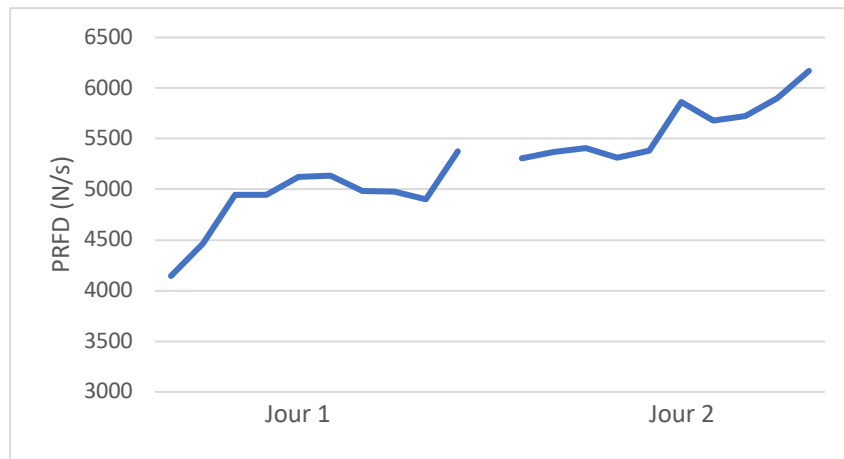


Figure 11. Évolution du PRFD maximum lors de la tâche balistique au cours des deux jours de mesure. La moyenne de chaque bloc de 5 essais pour tous les sujets a été calculée. Puis la moyenne de tous les sujets a été calculée et est représentée comme un point sur le graphique.

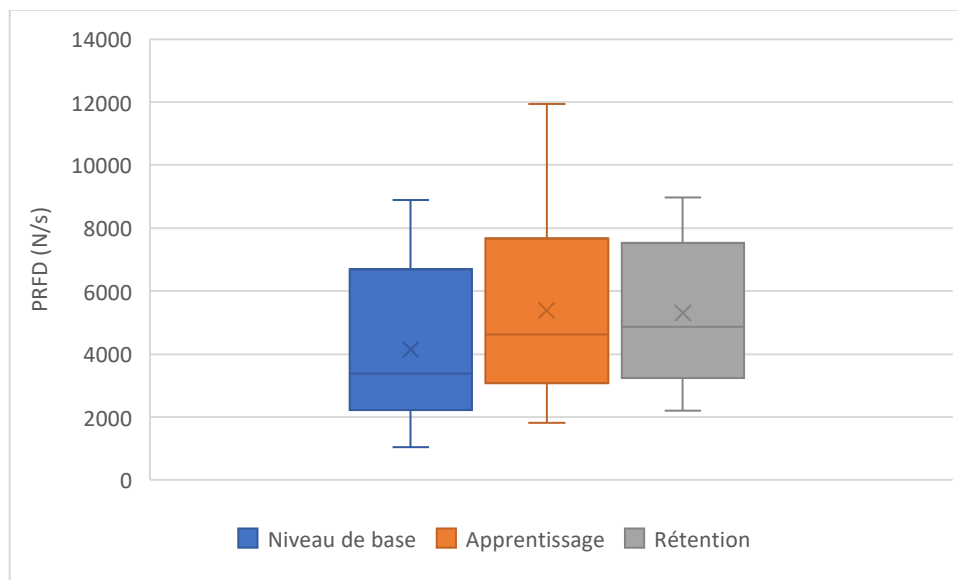


Figure 12. Résultats des blocs cibles pour la tâche balistique. La moyenne du PRFD maximum de chaque bloc de 5 a été calculée, la répartition des sujets pour chaque bloc cible est représenté. Pour chaque bloc, les croix représentent les moyennes, les boîtes à moustaches représentent les médianes et les quartiles et la répartition des données.

3.2 Évolution des mécanismes d'inhibition lors des différentes phases de l'apprentissage

3.2.1 Excitabilité corticospinale. Les mesures des quatre indicateurs choisis pour l'excitabilité corticospinale sont représentées sur le Tableau 2.

Le RMT a en moyenne augmenté de 1.61% entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2. Lors de la mesure TMS 3, il était en moyenne 0.37% plus bas que lors de la mesure TMS 1. La

Repeated-Measures ANOVA n'a indiqué aucun effet significatif entre les différentes mesures ($F(2, 26) = 0.220$; $p = 0.804$; $\eta^2_G = 0.003$).

Le AMT a en moyenne augmenté de 1.63% entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2. Lors de la mesure TMS 3, il était en moyenne 2.46% plus haut que lors de la mesure TMS 1. La Repeated-Measures-ANOVA n'a indiqué aucun effet significatif entre les différentes mesures ($F(2, 26) = 0.912$; $p = 0.414$; $\eta^2_G = 0.005$).

L'amplitude normalisée des MEP provoqués par des stimulations "single pulse" dans la condition "actif", a en moyenne diminué de 0.66% entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2. Lors de la mesure TMS 3, elle était en moyenne 4.96% plus haute que lors de la mesure TMS 1. La Repeated-Measures-ANOVA n'a indiqué aucun effet significatif entre les différentes mesures ($F(2, 26) = 0.372$; $p = 0.693$; $\eta^2_G = 0.003$).

L'amplitude normalisée des MEP provoqués par des stimulations "single pulse" dans la condition "pendant la tâche", a en moyenne augmenté de 9.71% entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2. Lors de la mesure TMS 3, elle était en moyenne 0.78% plus haute que lors de la mesure TMS 1. La Repeated-Measures-ANOVA n'a indiqué aucun effet significatif entre les différentes mesures ($F(2, 26) = 1.08$; $p = 0.355$; $\eta^2_G = 0.016$).

Tableau 2

Moyenne \pm son écart-type de tous les sujets à chaque mesure pour chaque indicateur de l'excitabilité corticospinale

	RMT	AMT	SP Actif	SP Tâche
TMS 1	42.93 \pm 8.12	34.93 \pm 5.53	21.36 \pm 8.65	32.12 \pm 9.46
TMS 2	43.64 \pm 7.26	35.50 \pm 4.62	21.22 \pm 8.89	35.24 \pm 11.36
TMS 3	42.79 \pm 6.35	35.79 \pm 5.07	22.42 \pm 12.07	32.37 \pm 13.14

Note. Les résultats de ces 4 indicateurs sont donnés en pourcentages. En ce qui concerne le seuil au repos (RMT) et le seuil actif (AMT), c'est le pourcentage d'intensité du stimulateur auquel le seuil a été mesuré qui est donné. Concernant les MEP en single pulse (SP), pour les conditions "actif" et "pendant la tâche", ce sont les pourcentages de la M-wave maximale obtenus lors de stimulations single pulse à 130% du RMT qui sont donnés.

3.2.2 Période de silence cortical. La répartition de la durée de la CSP lors de chaque mesure est représentée sur la Figure 13. La durée de la CSP était en moyenne de 129.65 ms lors de la mesure TMS 1. Elle a augmenté de 2.84% lors de la mesure TMS 2, soit à 133.33 ms. Lors de

la mesure TMS 3, elle était en moyenne 7.83% moins longue que lors de la mesure TMS 1. La moyenne était alors de 119.5 ms.

Les résultats de la Repeated-Measures-ANOVA indiquaient un effet significatif dans la durée de la CSP entre les différentes mesures ($F(2, 26) = 3.54$; $p = 0.044$; $\eta^2_G = 0.045$). Les résultats du test Post Hoc n'indiquaient aucune différence significative dans la durée de la CSP entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2 ($p_{\text{tukey}} = 0.775$). La différence entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 3 n'était également pas significative ($p_{\text{tukey}} = 0.163$). Il existe une différence significative entre la durée de la CSP lors de la mesure TMS 2 comparativement à la mesure TMS 3 ($p_{\text{tukey}} = 0.042$).

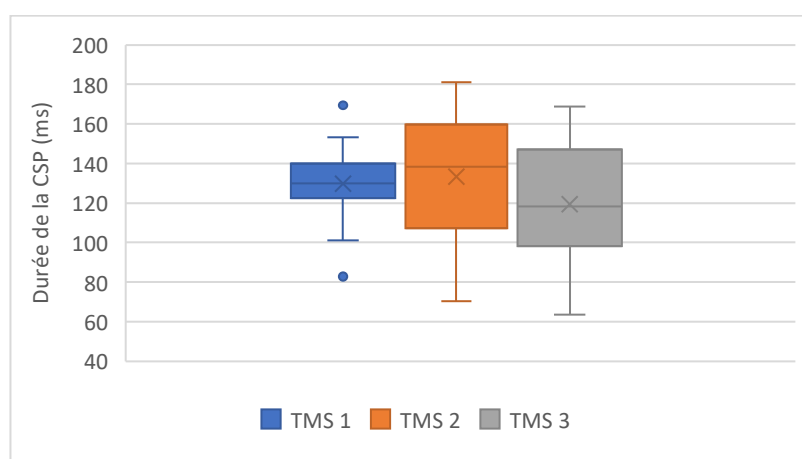


Figure 13. Répartition de la durée de la CSP en ms pour chaque mesure TMS. Les croix représentent la moyenne de tous les sujets, les boîtes à moustaches représentent la médiane et les quartiles et la répartition des données.

3.2.3 Inhibition intracorticale à intervalle court. Tous les résultats des moyennes SICI avec un ISI à 1 et 3 ms dans les deux conditions sont présentés dans le Tableau 3.

Avec un ISI de 1 ms, la 2-way Repeated-Measures-ANOVA n'a indiqué aucun effet significatif concernant le facteur Mesure ($F(2,26) = 0.664$; $p = 0.523$; $\eta^2_G = 0.006$), mais a décelé un effet significatif pour le facteur Condition ($F(2,26) = 11.160$; $p = 0.005$; $\eta^2_G = 0.056$). L'interaction entre les deux facteurs (Mesure x Condition) n'était pas significative ($F(1.21, 15.69) = 0.332$; $p = 0.614$; $\eta^2_G = 0.001$).

Avec un ISI à 3 ms, la 2-way Repeated-Measures-ANOVA n'a indiqué aucun effet significatif concernant le facteur Mesure ($F(2,26) = 2.290$; $p = 0.121$; $\eta^2_G = 0.038$), mais a décelé un effet significatif pour le facteur Condition ($F(2,26) = 25,988$; $p < 0.001$; $\eta^2_G = 0.295$). L'interaction

entre les deux facteurs (Mesure x Condition) n'était pas significative ($F(2, 26) = 0.0119$; $p = 0.988$; $\eta^2_G = 0.000$).

Tableau 3

Moyenne \pm son écart-type de SICI à 1 et 3 ms de tous les sujets dans les deux conditions

	Actif		Pendant la tâche	
	1 ms	3ms	1 ms	3 ms
TMS 1	41.72 \pm 24.53	46.87 \pm 15.35	28.35 \pm 24.48	23.18 \pm 12.79
TMS 2	43.27 \pm 24.68	47.84 \pm 14.88	32.68 \pm 26.38	23.67 \pm 20.23
TMS 3	45.56 \pm 26.83	39.35 \pm 15.43	34.01 \pm 24.13	15.98 \pm 30.21

Note. Les moyennes SICI avec un ISI de 1 et 3 ms dans les deux conditions sont données en pourcentage de l'amplitude du MEP non-conditionné.

4 Discussion

4.1 Paramètres comportementaux

L'évolution des résultats de la tâche visuomotrice présentée sur la Figure 10 semble indiquer une diminution progressive de l'erreur pour les deux groupes au fur et à mesure de l'expérience. Il y avait effectivement une diminution significative de l'erreur entre le bloc correspondant au niveau de base et celui correspondant à l'apprentissage ($p_{\text{tukey}} < 0.001$). La taille de l'effet généralisé η^2_G était de 0.382, ce qui indiquait un effet moyen du bloc sur l'erreur. La diminution de l'erreur était de 29.05% entre le bloc correspondant au niveau de base et celui correspondant à l'apprentissage pour le GI et de 35.88% pour le GC. Pour les deux groupes, l'erreur est restée stable entre le bloc d'apprentissage et celui de rétention. La Figure 10 semble indiquer une différence entre les groupes pour le premier bloc, mais celle-ci n'est pas significative ($p = 0.091$). La performance initiale légèrement meilleure du GI par rapport au GC pourrait toutefois être expliquée par une différence de protocole entre ces deux groupes. Les courbes proposées aux GI lors du bloc SICI pendant la tâche de la mesure TMS 1 étaient plus compliquées et plus ressemblantes à la tâche visuomotrice que celle proposées au GC. Les sujets du GI ont donc probablement eu un meilleur apprentissage pendant la mesure TMS 1, ce qui expliquerait cette légère différence non-significative entre les deux groupes. Comme cela peut être observé sur la Figure 10, à partir du deuxième bloc de 5, les résultats sont similaires entre les deux groupes. Le facteur groupe n'avait d'ailleurs pas d'effet significatif sur les résultats ($p = 0.085$). L'écart-type était conséquent pour tous les blocs de tous les groupes, ce qui indique une grande variabilité inter-sujet.

En comparant les résultats obtenus à la tâche visuomotrice, aucune différence significative n'a pu être observée entre le bloc correspondant à l'apprentissage et le bloc correspondant à la rétention, et ce tant pour le GI que pour le GC. En effet, comme le laissent apparaître les résultats présentés sur le Tableau 1, l'erreur des deux groupes lors de ces deux blocs était similaire. Ceci est confirmé par l'analyse Post Hoc de Tukey qui n'indiquait aucune différence significative entre ces deux blocs ($p_{\text{tukey}} = 0.762$). L'interaction entre les deux facteurs n'indiquant pas de différence significative ($p = 0.096$), la différence entre les deux groupes lors du bloc de rétention n'était donc pas significative. Les résultats semblaient donc indiquer que l'apprentissage de la tâche balistique n'a eu aucun effet d'interférence rétrograde sur l'apprentissage initial de la tâche visuomotrice.

La première condition nécessaire à l'interférence rétrograde était la similarité somatotopique des deux tâches (Lundbye-Jensen et al., 2011; Spampinato et al., 2017). Les deux tâches utilisées concernaient les fléchisseurs du poignet, dont le FCR ; cette condition semblait donc avoir été respectée. Cependant, la manière de contrôler le curseur lors de la tâche visuomotrice pourrait avoir joué un rôle dans l'absence d'interférence. Pour cette étude, les sujets contrôlaient le curseur grâce à la position de la poignée qu'ils bougeaient avec leur poignet. Dans les autres études ayant utilisé ces deux tâches (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2013; Lundbye-Jensen et al., 2011), le curseur était contrôlé par la pression appliquée sur une plaque de force par le groupe musculaire cible. Dans ce cas, il n'y avait pas de mouvement et les deux tâches étaient contrôlées par des contractions isométriques. Ceci a peut-être amené une similarité supplémentaire aux deux tâches, qui aurait facilité l'interférence rétrograde.

La deuxième condition nécessaire à l'interférence rétrograde était l'apprentissage (Brashers-Krug et al., 1996). Il faut en effet que les deux tâches soient des tâches d'apprentissage pour pouvoir observer de l'interférence rétrograde. Comme expliqué ci-dessus, les deux groupes ont eu un apprentissage lors de la première séance de mesure en ce qui concerne la tâche visuomotrice. En ce qui concerne la tâche balistique, les sujets du GI se sont en moyenne améliorés de 29.74% entre le bloc correspondant au niveau de base et celui correspondant à l'apprentissage. Il y avait une différence significative entre ces deux blocs de mesure ($p_{\text{tukey}} = 0.008$). Il y a donc aussi eu un apprentissage de la tâche balistique lors de la première séance de mesure. La représentation graphique de l'évolution du PRFD maximum au cours des deux jours de mesure (Figure 11) semble le confirmer. La condition de l'apprentissage a donc aussi été respectée pour la tâche balistique.

La dernière condition nécessaire à l'interférence rétrograde était le temps entre l'apprentissage des deux tâches (Brashers-Krug et al., 1996; Krakauer et al., 1999). Il se pourrait que ce soit cette condition qui n'ait pas été respectée. Afin d'observer de l'interférence rétrograde, il faut apprendre la tâche B avant que la tâche A ne soit stabilisée (Wixted, 2004). Il semble donc que l'apprentissage de la tâche visuomotrice ait déjà été stabilisé au moment de l'apprentissage de la tâche balistique, ou en tous cas partiellement. Cette explication semble plausible et deux causes pourraient en être responsables. Tout d'abord, en raison du protocole, la mesure TMS 2 intervenait entre l'apprentissage de la tâche visuomotrice et l'apprentissage de la tâche balistique. Cela a espacé les deux entraînements d'environ 30 minutes. La stabilisation a donc pu avancer pendant ce laps de temps. De plus, comme le laisse apercevoir la Figure 10, la plus grande partie de l'apprentissage de la tâche visuomotrice a été faite au début de l'entraînement. Si les explications données pour expliquer la différence non significative du niveau de base des

deux groupes sont avérées, les sujets du GI ont même commencé leur apprentissage lors de la mesure TMS 1, pendant les blocs SICI “pendant la tâche“. Dans ce cas, le GI aurait donc commencé l’apprentissage de la tâche visuomotrice environ une heure avant d’apprendre la tâche balistique. De l’interférence rétrograde a déjà été observée avec un laps de temps d’une heure avec d’autres tâches (Brashers-Krug et al., 1996), mais il semble que cet effet diminue plus le temps entre l’apprentissage des deux tâches est augmenté. Le temps écoulé entre l’apprentissage des deux tâches pourrait avoir été trop grand et l’apprentissage de la tâche visuomotrice pourrait déjà avoir été stabilisé au moment de l’apprentissage de la tâche balistique.

Afin de vérifier cette possibilité, la comparaison des mécanismes d’inhibition entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2 peut être intéressante. En effet, lors de la phase d’acquisition de l’apprentissage, l’inhibition est diminuée (Kida et al., 2016). D’après Wixted (2004), c’est le retour à la normale de l’inhibition qui est responsable de la stabilisation. Aucun des quatre indicateurs choisis pour l’excitabilité corticospinale n’a changé de manière significative entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2. Bien que la différence ne soit pas significative ($p = 0.355$), l’amplitude normalisée des MEP provoqués par des stimulations “single pulse“ dans la condition “pendant la tâche“ a augmenté de 9.71% entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2. Il n’y avait pas de différence significative dans la durée de la CSP entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2 ($p_{\text{tukey}} = 0.775$), elle a augmenté de 2.84%. Quant à SICI, aucune différence significative n’a été observée entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2, et ce pour les deux ISI et dans les deux conditions. L’inhibition moyenne a, dans les quatre cas, augmenté, mais jamais plus de 5%. Aucun des indicateurs associés aux mécanismes d’inhibition n’étaient donc significativement différents lors de la mesure TMS 2 par rapport à la mesure TMS 1. Ces résultats semblent indiquer que l’inhibition avait déjà augmenté, et donc que la stabilisation avait déjà eu lieu, du moins en partie. Ceci pourrait expliquer l’impossibilité d’observer un effet d’interférence rétrograde causé par la tâche balistique sur la tâche visuomotrice.

Lorsque les tâches ont été effectuées dans l’ordre inverse, de l’interférence rétrograde avait déjà été observée (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2013; Lundbye-Jensen et al., 2011). Les tâches avaient été effectuées avec d’autres groupes musculaires : les fléchisseurs de l’index (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2013) ou les fléchisseurs de la cheville (Lundbye-Jensen et al., 2011). Au vu du fait que l’interférence rétrograde ait déjà été observée sur deux groupes musculaires différents avec ces tâches, il semble peu probable que l’absence d’interférence rétrograde dans cette étude soit due au groupe musculaire choisi. L’ordre des tâches pourrait avoir joué un rôle. La tâche balistique était une tâche purement motrice, elle est par conséquent principalement

contrôlée par la région responsable des mouvements du poignet dans le M1. La tâche visuomotrice concernait elle également d'autres régions dans le SNC, à commencer par le cortex visuel (Goodale, 1998). De ce fait, les adaptations nécessaires à l'apprentissage de la tâche visuomotrice ont peut-être été répartis dans différentes régions du SNC, alors que l'apprentissage de la tâche balistique se passait lui uniquement dans le M1. Il pourrait par conséquent ne pas avoir été en mesure d'avoir un effet d'interférence, ne pouvant pas interférer avec toutes les régions responsables de l'apprentissage de la tâche visuomotrice. En comparant les études précédentes à celle-ci, le temps écoulé entre l'apprentissage des deux tâches pourrait à nouveau être une explication de l'absence d'interférence. En effet, le protocole utilisé par Lauber et al. (2013) séparait l'apprentissage des deux tâches de seulement trois minutes. Lundbye-Jensen et al. (2011) ont observé de l'interférence rétrograde entre les tâches lorsque les apprentissages se suivaient avec trois minutes d'écart, mais cette interférence n'intervenait plus lorsque les apprentissages étaient espacés de 4 heures dans le temps. La possibilité d'observer de l'interférence diminuerait au fil de l'avancement de la consolidation (Wixted, 2004), il serait donc optimal d'enchaîner au plus vite l'apprentissage des deux tâches.

La similarité des résultats entre le bloc d'apprentissage et celui de rétention ne semble pas pouvoir être expliquée par une compensation de l'interférence rétrograde par un OLI. Lors d'un OLI, la compétence motrice nécessaire à la tâche visuomotrice continuerait d'être améliorée après l'entraînement (Robertson, Pascual-Leone, & Miall, 2004), ce qui aurait été annihilée la péjoration amenée par l'interférence rétrograde. Cette hypothèse semble être rejetée par les résultats du GC, chez qui aucune amélioration de la performance n'a été observée entre le bloc d'apprentissage et le bloc de rétention ($p = 0.096$).

Si l'hypothèse d'un apprentissage de la tâche visuomotrice pendant les blocs SICI "pendant la tâche" est confirmée, il est aussi possible que l'effet d'interférence rétrograde se soit exprimé lors de la passation de ces blocs à la mesure TMS 3. Les sujets auraient ensuite retrouvé leur niveau grâce à cet apprentissage, rendant impossible toute observation lors du bloc de rétention de la tâche visuomotrice.

4.2 Paramètres neurophysiologiques

4.2.1 Excitabilité corticospinale. Les indicateurs de l'excitabilité corticospinale peuvent être considérés comme des indicateurs de l'inhibition corticale. En effet, si un changement d'inhibition a lieu dans la zone cible du TMS, les MEP provoqués par une stimulation d'intensité similaire n'auront pas la même amplitude. Le premier indicateur choisi pour évaluer

l'excitabilité corticospinale était le RMT. Comme le démontre le Tableau 2, le RMT est en moyenne resté très stable au cours des trois mesures TMS, et aucune différence significative n'a été détectée ($p = 0.804$). Le AMT est en moyenne également resté très stable lors des trois mesures TMS, aucune différence significative n'a été observée ($p = 0.414$). L'indicateur classique utilisé pour décrire l'excitabilité corticospinale est l'amplitude des MEP (Hallett, 2007; Leocani et al., 2000; Leocani et al., 2001; Ziemann et al., 2004). Celle-ci a été testée dans deux conditions : "actif" et "pendant la tâche". Dans la condition "actif", l'amplitude normalisée est restée stable entre les trois mesures TMS, comme l'indique le Tableau 2. Aucune différence significative n'a été observée entre les trois mesures ($p = 0.693$). Dans la condition "pendant la tâche", l'amplitude normalisée a légèrement augmenté (9.71%) entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2, pour revenir aux valeurs initiales lors de la mesure TMS 3. Aucune différence significative n'a toutefois été décelée entre les trois mesures ($p = 0.355$).

Le fait que la différence n'ait pas été significative pourrait être expliqué par le petit nombre de sujets, à savoir 14. Cette légère augmentation de l'amplitude pourrait être la conséquence d'une baisse de l'inhibition corticale induite par l'apprentissage en cours. En effet, la tâche effectuée par les sujets lors de la condition "pendant la tâche" était relativement compliquée. Lors de la mesure TMS 2, les sujets venaient d'effectuer les 50 essais de l'entraînement lorsque les blocs de mesures SICI "pendant la tâche" ont été réalisés. Il est possible qu'au niveau neurologique, cette série de courbe ait encore été considérée comme une partie de l'entraînement. L'inhibition serait restée à des valeurs relativement basses, les sujets étant toujours dans la phase d'acquisition. Dans ce cas, les MEP auraient eu une amplitude plus importante à la même intensité de stimulation. La différence entre ces deux blocs n'étant pas significative, ces réflexions sont restées des suppositions.

4.2.2 Période de silence cortical. La Repeated-Measures-ANOVA a indiqué qu'il existait des différences significatives entre les différentes mesures de la CSP ($p = 0.044$). La taille de l'effet généralisé η^2_G était de 0.045, ce qui signifiait un faible effet de la mesure sur la durée de la CSP. La CSP est restée stable entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2 ; il y n'existait pas de différence significative entre ces deux mesures ($p_{\text{tukey}} = 0.775$). Lors de la mesure TMS 3, la CSP était en moyenne plus de 10 ms plus courte que lors des deux autres mesures. Le test Post Hoc a détecté une différence significative entre la mesure TMS 2 et la mesure TMS 3 ($p_{\text{tukey}} = 0.042$), mais n'en a pas trouvé entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 3 ($p_{\text{tukey}} = 0.163$). Le petit nombre de sujets était probablement la raison pour laquelle la différence n'était pas significative entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 3. La CSP serait donc restée stable lors

du premier jour de mesure, et elle aurait diminué lors du deuxième jour. La durée de la CSP est liée aux récepteurs GABA_B (Siebner et al., 1998; Werhahn et al., 1999). L'inhibition corticale liée aux récepteurs GABA_B n'aurait donc pas évolué entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2, mais aurait été moins élevée lors de la mesure TMS 3.

Une hypothèse pour expliquer l'invariabilité entre les mesures TMS 1 et 2, serait que la baisse d'inhibition induite par l'apprentissage ne soit pas liée aux récepteurs GABA_B, mais qu'elle concerne d'autres mécanismes d'inhibition. Une autre possibilité est que l'inhibition liée aux récepteurs GABA_B était déjà revenue à des valeurs similaires aux valeurs préapprentissage au moment de la mesure TMS 2, les protocoles CSP ayant été effectués après les protocoles SICI lors de la mesure TMS 2.

La diminution de la CSP lors de la mesure TMS 3 semble indiquer que les mécanismes d'inhibition liés aux récepteurs GABA_B ont diminué entre les deux jours de mesure. L'inhibition a pourtant un rôle positif dans la stabilisation de la mémoire (Wixted, 2004). La mesure TMS 3 ayant eu lieu environ 48h après les deux premières mesures TMS, la mémoire était donc complètement stabilisée. Au vu de ces résultats, il pourrait être supposé que les récepteurs GABA_B n'ont pas de rôle dans la stabilisation de la mémoire par l'inhibition. Ce type de récepteurs est localisé tant avant qu'après la synapse (Bowery et al., 2002), contrairement aux récepteurs GABA_A qui sont eux uniquement post-synaptiques. Il est possible que cette différence d'emplacement joue un rôle dans la stabilisation. Il est aussi possible que la LTP diminue l'activité GABAergique une fois stabilisée. En effet, les récepteurs NMDA, fortement impliqués dans la LTP (Bliss & Collingridge, 1993), sont sensibles à l'hyperpolarisation induite par l'inhibition. Une baisse de l'inhibition est donc favorable à la LTP. La période de temps séparant la mesure TMS 3 des deux autres mesures étant relativement longue, il faut prendre en compte la possibilité que cette différence ait été causée par un facteur externe. Ces résultats restent toutefois intéressants, ils pourraient être le sujet de futures recherches.

4.2.3 Inhibition intracorticale à intervalle court. La 2-Way Repeated-Mesures-ANOVA n'a indiqué aucune différence significative des pourcentages SICI entre les différentes mesures TMS avec un ISI de 1 ms ($p = 0.523$). Le Tableau 3 montre qu'avec un ISI à 1 ms, dans les deux conditions, l'inhibition est restée stable lors des trois mesures TMS.

Les mécanismes d'inhibition avec un ISI de 1 ms seraient liés à la concentration de GABA extra-synaptique (Stagg et al., 2011). Cette concentration ne semble donc pas avoir été affectée par l'apprentissage ni la stabilisation de la mémoire motrice.

La 2-Way Repeated-Mesures-ANOVA n'ont également pas indiqué de différences significatives entre les différentes mesures avec un ISI de 3 ms ($p = 0.121$). Le Tableau 3 semble montrer une légère baisse moyenne des pourcentages SICI avec un ISI à 3 ms dans les deux conditions lors de la mesure TMS 3, ces pourcentages étant restés stables entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2. L'écart-type conséquent est preuve d'une grande variabilité inter-sujet et a rendu très compliqué toute déduction.

L'inhibition avec un ISI de 3 ms serait liée principalement aux récepteurs GABA_A post-synaptiques (Di Lazzaro et al., 2007; Ziemann, Lönnecker, et al., 1996). Ce mécanisme d'inhibition n'aurait donc pas évolué entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2. Il est possible qu'il ait légèrement diminué au moment de la mesure TMS 3, l'une des raisons de la non-significativité pouvant être le nombre de sujets. S'il existait effectivement une diminution de l'inhibition liée aux récepteurs GABA_A post-synaptiques, elle pourrait être causée par la LTP. Les récepteurs glutamatergiques NMDA ont un rôle important dans la LTP (Bliss & Collingridge, 1993). Étant sensibles à la dépolarisation, ces récepteurs sont également sensibles à l'inhibition, qui provoque une hyperpolarisation dans la cellule post-synaptique (Davies, 2003). Ceci empêche la dépolarisation nécessaire à l'activation des récepteurs NMDA. Lorsque la mémoire motrice est stabilisée et que la LTP est établie, il est possible que la transmission inhibitrice GABAergique soit réduite afin de faciliter la transmission excitatrice glutamatergique. Les deux mécanismes impliquant des récepteurs GABAergiques, soit SICI avec un ISI de 3 ms et la CSP, semblent effectivement avoir diminué lors de la mesure TMS 3. Cependant les analyses statistiques n'ont pas relevé de différences significatives pour les mécanismes d'inhibition liés aux récepteurs GABA_A entre les mesures TMS du premier jour et la mesure TMS 3, il n'a donc pas été possible de faire de conclusion sur ce point-là. Il serait toutefois intéressant d'étudier plus profondément ce point lors de prochaines recherches.

Les 2-Way Repeated-Mesures-ANOVA ont détecté des différences significatives pour le cas Condition, tant avec un ISI de 1 ms ($p = 0.005$; $\eta^2_G = 0.056$), qu'avec un ISI à 3 ms ($p < 0.001$; $\eta^2_G = 0.295$). La taille de l'effet indiquait un effet petit de la condition sur SICI à 1 ms, un effet moyen de la condition sur SICI à 3 ms. Le fait de faire les stimulations pendant la tâche a donc diminué significativement l'inhibition, comme cela peut être observé sur le Tableau 3.

L'inhibition moins élevée lors de la condition "pendant la tâche" était probablement la conséquence d'un apprentissage en cours. Comme mentionné ci-dessus, l'inhibition est diminuée lors de la phase d'acquisition (Kida et al., 2016). La tâche utilisée durant cette condition était relativement compliquée. Les sujets auraient donc eu une phase d'acquisition lors des blocs de stimulations SICI "pendant la tâche". Cette diminution affecterait tant les

mécanismes d'inhibition liés à la concentration extra-synaptique de GABA (ISI à 1 ms) que ceux impliquant les récepteurs GABA_A post-synaptiques (ISI à 3 ms).

Ces résultats semblent donc appuyer les hypothèses données comme cause de l'absence d'interférence rétrograde lors de cette étude. Il y aurait donc eu de l'apprentissage lors des blocs SICI "pendant la tâche" des trois mesures TMS. Ceci aurait limité l'interférence rétrograde entre les deux tâches, du fait que le début de l'apprentissage des deux tâches ait été encore plus espacé dans le temps. De plus, lors de la mesure TMS 3, l'expression de l'interférence rétrograde aurait eu lieu lors des blocs SICI pendant la tâche, rendant impossible de l'observer lors de la mesure du bloc de rétention de la tâche visuomotrice. Cet aspect des résultats devra être pris en compte pour les futures études à ce sujet, afin d'éviter les conséquences négatives sur les résultats des tâches.

4.3 Limitations de l'étude et améliorations potentielles

Malgré la similarité entre le GC historique et le GI, les petites différences de protocole semblent avoir limité les comparaisons possibles entre les deux groupes. En effet, tous les résultats TMS n'ont pas pu être comparés avec un GC. De plus, du fait de la différence au niveau des courbes utilisées pour les blocs de mesure SICI "pendant la tâche", le niveau de base des sujets était quelque peu différent. Cette limitation a amené une grande partie de l'étude à devenir une étude de cohorte sans GC. Ce changement de design a amené une autre limitation, le nombre de sujets. Comme les sujets du GC historique n'ont pas pu être considérés dans les analyses statistiques ne concernant pas la tâche visuomotrice, le nombre de sujets était limité à 14 dans la plupart des cas. Il a par conséquent été difficile d'obtenir des effets significatifs. De futures recherches devraient se faire avec plus de sujets. Soit en gardant des protocoles exactement similaires avec un GC historique tiré d'une autre étude, soit en incluant également elles-mêmes un GC.

Il a semblé y avoir trop de temps entre l'apprentissage des deux tâches. Du fait que la mesure TMS 2 ait été effectuée directement après l'apprentissage de la tâche visuomotrice lors du premier jour de mesure, le temps écoulé avant l'apprentissage de la tâche balistique semble avoir été trop long. Les études ayant observé de l'interférence rétrograde entre ces deux tâches avaient espacé les apprentissages de seulement 3 minutes. Dans le cas de cette étude, la pause nécessaire pour la mesure TMS 2 était d'environ 30 minutes. Il a donc été supposé que la consolidation de l'apprentissage de la tâche visuomotrice en était déjà à un stade avancé, et par conséquent il n'était pas possible d'observer de l'interférence rétrograde. De plus, les blocs TMS SICI "pendant la tâche" intervenant avant la mesure du bloc de rétention, il est possible que l'interférence rétrograde ait été exprimée à ce moment-là. Une solution potentielle pour

rapprocher l'apprentissage des deux tâches, tout en gardant l'étude des mécanismes d'inhibition serait de séparer ces deux types de mesure sur deux groupes de sujets différents. Une étude serait effectuée sur un groupe de sujets qui effectueraient les deux tâches l'une après l'autre, elle servirait à observer la possible interférence rétrograde entre les deux tâches. Un autre groupe de sujets participerait à une étude TMS, qui s'occuperait elle de l'évolution des mécanismes d'inhibition lors de l'apprentissage de la tâche visuomotrice. De cette manière, l'apprentissage de la tâche visuomotrice ayant lieu pendant les blocs SICI "pendant la tâche" n'affecterait plus les mesures de la tâche visuomotrice, particulièrement lors de la mesure de rétention. Pour le groupe consacré à l'observation de l'évolution des mécanismes d'inhibition, il serait particulièrement intéressant d'observer les changements d'inhibition entre le premier jour de mesure et le deuxième, au vu des résultats obtenus dans cette étude concernant la durée de la CSP et SICI avec un ISI de 3 ms.

La manière de contrôler le curseur pour la tâche visuomotrice pourrait avoir jouer un rôle. Dans cette étude, les sujets contrôlaient le curseur grâce à des flexions du poignet qui modifiaient la position de la poignée. Dans les études précédentes (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2013; Lundbye-Jensen et al., 2011), les sujets le contrôlaient grâce à la pression appliquée sur une plaque de force. Ceci amenait une plus grande similarité entre les deux tâches, du fait qu'elles aient, toutes les deux, été effectuées par des contractions isométriques. Il faudrait donc adapter le contrôle du curseur pour de futures études, afin d'augmenter la similarité entre les deux tâches, et donc du même temps augmenter les possibilités d'observer de l'interférence rétrograde.

5 Conclusion

Les résultats de cette étude n'ont pas démontré d'effet d'interférence rétrograde de l'apprentissage d'une tâche balistique sur l'apprentissage initial d'une tâche visuomotrice. La condition d'apprentissage semble avoir été remplie. La première hypothèse pour expliquer cette absence d'interférence a été que le protocole avait trop espacé les apprentissages des deux tâches dans le temps. En effet, les études ayant utilisé les mêmes tâches dans l'ordre inverse (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2013; Lundbye-Jensen et al., 2011) avaient espacé l'apprentissage des deux tâches de seulement 3 minutes, au contraire des 30 minutes de cette étude. En augmentant le temps écoulé entre l'apprentissage des deux tâches, l'effet d'interférence rétrograde diminuerait (Brashers-Krug et al., 1996). Un autre paramètre qui semble avoir perturbé la mesure de l'interférence était la pratique de la tâche visuomotrice pendant les blocs SICI "pendant la tâche". Ceci aurait espacé encore plus l'apprentissage des deux tâches lors du premier jour de mesure. De plus, si un effet d'interférence rétrograde avait eu lieu, il est possible qu'il ait été exprimé lors des blocs SICI "pendant la tâche" pendant la mesure TMS 3, ce qui aurait rendu impossible l'observation de l'interférence lors du bloc de rétention de la tâche visuomotrice. Une autre hypothèse qui a été émise, est l'ordre dans lequel les tâches ont été effectuées. Au niveau cérébral, l'apprentissage de la tâche visuomotrice inclurait également l'aire visuelle. La tâche balistique ne concernant que le M1, elle pourrait ne pas être capable d'avoir un effet d'interférence sur tout l'apprentissage de la tâche visuomotrice. La dernière hypothèse émise concernait le contrôle du curseur lors de la tâche visuomotrice, qui pourrait avoir amené un manque de similarité entre les deux tâches. Dans cette étude, les sujets contrôlaient la position du curseur grâce à la position de la poignée, donc grâce à des mouvements du poignet. Lors des études ayant utilisé ces deux tâches (Lauber et al., 2017; Lauber et al., 2013; Lundbye-Jensen et al., 2011), les sujets contrôlaient le curseur en variant la pression appliquée sur une plaque de force. Dans ce cas-là, les deux tâches concernaient des contractions isométriques, ce qui a pu encore plus augmenter la similarité entre les deux tâches. L'observation de l'évolution des mécanismes d'inhibition au cours des différentes phases de l'apprentissage a permis de souligner quelques résultats intéressants. Aucun indicateur de l'excitabilité corticospinale n'a varié de manière significative entre les trois mesures TMS. Une très légère augmentation moyenne de l'amplitude des MEP a néanmoins été observée lors de la mesure TMS 2 dans la condition "pendant la tâche". L'hypothèse serait que les courbes effectuées pendant ces blocs de stimulations étaient encore considérées comme faisant partie de l'entraînement. Les sujets auraient donc encore été dans une phase d'acquisition, avec la

baisse de l'inhibition que cela implique. La CSP n'a pas changé entre la mesure TMS 1 et la mesure TMS 2. Elle était par contre significativement plus courte lors de la mesure TMS 3. La durée de la CSP étant liée aux récepteurs GABA_B (Siebner et al., 1998; Werhahn et al., 1999), ceux-ci ne seraient donc pas impliqués dans le retour à la normale de l'inhibition lors de la phase de consolidation. Ce type d'inhibition semble même avoir diminué lorsque la consolidation a été complètement effectuée. SICI avec un ISI de 1 ms n'a pas évolué lors des trois mesures TMS. Ce type d'inhibition serait lié à la concentration extra-synaptique de GABA (Stagg et al., 2011). Cette concentration ne semble donc pas avoir fluctué au cours de l'expérience. Aucune différence significative n'a été observée pour SICI avec un ISI de 3 ms entre les trois mesures TMS. Le grand écart-type laissait apparaître une grande variabilité inter-sujet, qui pourrait être la raison de cette non-significativité. SICI à 3 ms est liée à l'inhibition des récepteurs GABA_A post-synaptiques (Di Lazzaro et al., 2007; Ziemann, Lönnecker, et al., 1996). Cette inhibition semblait en moyenne avoir diminué lors de la mesure TMS 3. La diminution de l'activité des deux types de récepteurs GABAergiques lors de la mesure TMS 3 pourrait être expliquée par une conséquence de la LTP. En effet, la LTP est sensible à l'hyperpolarisation post-synaptique, conséquence de l'activation des récepteurs GABA_A et GABA_B. Elle limiterait donc leur activation une fois la mémoire motrice stabilisée. Il a été supposé que la transmission GABAergique a été diminuée lorsque la LTP s'est stabilisée.

La condition "pendant la tâche" a donné des valeurs d'inhibition significativement plus basse que la condition "actif". Ce qui a semblé confirmer le fait que les sujets aient été dans une phase d'acquisition lors des blocs SICI "pendant la tâche".

L'absence d'interférence rétrograde semble avoir principalement été causée par le laps de temps entre l'apprentissage des deux tâches, la pratique de la tâche visuomotrice lors des blocs SICI "pendant la tâche" et le choix de la manière de contrôler le curseur lors de la tâche visuomotrice. L'ordre dans lequel les deux tâches ont été effectuée pourrait aussi avoir eu un rôle. Il semble compliqué de pouvoir mesurer à la fois l'évolution des mécanismes d'inhibition et l'interférence rétrograde. Pour obtenir de meilleurs résultats dans des études futures, il faudra rapprocher l'apprentissage des deux tâches dans le temps, et éviter de pratiquer la tâche visuomotrice lors de blocs de mesure TMS, particulièrement avant la mesure du bloc de rétention. Ceci pourrait être effectué en séparant les groupes de sujets et en effectuant deux études différentes, l'une pour étudier l'interférence rétrograde entre les deux tâches, l'autre pour observer les mécanismes d'inhibition. Il faudra aussi adapter le contrôle du curseur lors de la tâche visuomotrice. Si aucune de ces adaptations ne permet d'observer de l'interférence rétrograde, cela pourrait signifier que l'ordre des tâches était effectivement déterminant.

Bibliographie

- Adkins, D. L., Boychuk, J., Remple, M. S., & Kleim, J. A. (2006). Motor training induces experience-specific patterns of plasticity across motor cortex and spinal cord. *Journal of applied physiology*, 101(6), 1176-1182.
- Ascher, P., & Nowak, L. (1988). The role of divalent cations in the N-methyl-D-aspartate responses of mouse central neurones in culture. *The Journal of Physiology*, 399(1), 247-266.
- Baraduc, P., Lang, N., Rothwell, J. C., & Wolpert, D. M. (2004). Consolidation of dynamic motor learning is not disrupted by rTMS of primary motor cortex. *Current biology*, 14(3), 252-256.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106-1107.
- Bays, P. M., Flanagan, J. R., & Wolpert, D. M. (2005). Interference between velocity-dependent and position-dependent force-fields indicates that tasks depending on different kinematic parameters compete for motor working memory. *Experimental brain research*, 163(3), 400-405.
- Bear, M. F., & Abraham, W. C. (1996). Long-term depression in hippocampus. *Annual review of neuroscience*, 19(1), 437-462.
- Berardelli, A., Rona, S., Inghilleri, M., & Manfredi, M. (1996). Cortical inhibition in Parkinson's disease: A study with paired magnetic stimulation. *Brain*, 119(1), 71-77.
- Bettler, B., Kaupmann, K., Mosbacher, J., & Gassmann, M. (2004). Molecular structure and physiological functions of GABAB receptors. *Physiological reviews*, 84(3), 835-867.
- Bindokas, V., & Ishida, A. (1991). (-)-baclofen and gamma-aminobutyric acid inhibit calcium currents in isolated retinal ganglion cells. *Proceedings of the national academy of sciences*, 88(23), 10759-10763.
- Bliss, T. V., & Collingridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31-39.
- Bolshakov, V. Y., & Siegelbaum, S. A. (1994). Postsynaptic induction and presynaptic expression of hippocampal long-term depression. *Science*, 264(5162), 1148-1152.
- Bönstrup, M., Iturrate, I., Thompson, R., Cruciani, G., Censor, N., & Cohen, L. G. (2019). A rapid form of offline consolidation in skill learning. *Current biology*, 29(8), 1346-1351.

- Bortolotto, Z. A., Fitzjohn, S. M., & Collingridge, G. L. (1999). Roles of metabotropic glutamate receptors in LTP and LTD in. *Current opinion in neurobiology*, 9(3), 299-304.
- Bowery, N. (1989). GABAB receptors and their significance in mammalian pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences*, 10(10), 401-407.
- Bowery, N., Bettler, B., Froestl, W., Gallagher, J., Marshall, F., Raiteri, M., Bonner, T., & Enna, S. (2002). International Union of Pharmacology. XXXIII. Mammalian γ -aminobutyric acidB receptors: structure and function. *Pharmacological reviews*, 54(2), 247-264.
- Brashers-Krug, T., Shadmehr, R., & Bizzi, E. (1996). Consolidation in human motor memory. *Nature*, 382(6588), 252-255.
- Brioni, J. D. (1993). Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug development research*, 28(1), 3-27.
- Bütefisch, C. M., Davis, B. C., Wise, S. P., Sawaki, L., Kopylev, L., Classen, J., & Cohen, L. G. (2000). Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proceedings of the national academy of sciences*, 97(7), 3661-3665.
- Calver, A., Davies, C., & Pangalos, M. (2002). GABAB receptors: from monogamy to promiscuity. *Neurosignals*, 11(6), 299-314.
- Cantello, R., Gianelli, M., Bettucci, D., Civardi, C., De Angelis, M., & Mutani, R. (1991). Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology*, 41(9), 1449-1449.
- Carroll, T. J., Lee, M., Hsu, M., & Sayde, J. (2008). Unilateral practice of a ballistic movement causes bilateral increases in performance and corticospinal excitability. *Journal of applied physiology*, 104(6), 1656-1664.
- Chen, R. (2004). Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Experimental brain research*, 154(1), 1-10.
- Christie, B. R., & Abraham, W. C. (1992). NMDA-dependent heterosynaptic long-term depression in the dentate gyrus of anaesthetized rats. *Synapse*, 10(1), 1-6.
- Cohen, J. (1992, Jul). A power primer. *Psychol Bull*, 112(1), 155-159.
- Corkin, S. (1968). Acquisition of motor skill after bilateral medial temporal-lobe excision. *Neuropsychologia*, 6(3), 255-265.
- Davies, M. (2003). The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. *Journal of psychiatry & neuroscience*, 28(4), 263-274.

- Dayan, E., & Cohen, L. G. (2011). Neuroplasticity subserving motor skill learning. *Neuron*, 72(3), 443-454.
- Desmond, N. L., Colbert, C. M., & Levy, W. B. (1991). NMDA receptor antagonists block the induction of long-term depression in the hippocampal dentate gyrus of the anesthetized rat. *Brain research*, 552(1), 93-98.
- Di Lazzaro, V., Pilato, F., Dileone, M., Profice, P., Ranieri, F., Ricci, V., Bria, P., Tonali, P., & Ziemann, U. (2007). Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2207-2214.
- Dingledine, R., Borges, K., Bowie, D., & Traynelis, S. F. (1999). The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological reviews*, 51(1), 7-62.
- Donchin, O., Sawaki, L., Madupu, G., Cohen, L. G., & Shadmehr, R. (2002). Mechanisms influencing acquisition and recall of motor memories. *Journal of neurophysiology*, 88(4), 2114-2123.
- Doyon, J., Penhune, V., & Ungerleider, L. G. (2003). Distinct contribution of the cortico-striatal and cortico-cerebellar systems to motor skill learning. *Neuropsychologia*, 41(3), 252-262.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu. Rev. Psychol.*, 55, 51-86.
- Evarts, E. V. (1968). Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *Journal of neurophysiology*, 31(1), 14-27.
- Evarts, E. V., & Fromm, C. (1980). Information processing in the sensorimotor cortex during voluntary movement. In *Progress in brain research* (Vol. 54, pp. 143-155). Elsevier.
- Floyer-Lea, A., Wylezinska, M., Kincses, T., & Matthews, P. M. (2006). Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning. *Journal of neurophysiology*, 95(3), 1639-1644.
- Gage, P. W. (1992). Activation and modulation of neuronal K⁺ channels by GABA. *Trends in neurosciences*, 15(2), 46-51.
- Garvey, M., Ziemann, U., Becker, D., Barker, C., & Bartko, J. (2001). New graphical method to measure silent periods evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 112(8), 1451-1460.
- Gladding, C. M., Fitzjohn, S. M., & Molnár, E. (2009). Metabotropic glutamate receptor-mediated long-term depression: molecular mechanisms. *Pharmacological reviews*, 61(4), 395-412.

- Goedert, K. M., & Willingham, D. B. (2002). Patterns of interference in sequence learning and prism adaptation inconsistent with the consolidation hypothesis. *Learning & memory*, 9(5), 279-292.
- Goodale, M. A. (1998). Visuomotor control: Where does vision end and action begin? *Current biology*, 8(14), R489-R491.
- Hallett, M. (1995). Transcranial magnetic stimulation. Negative effects. *Advances in neurology*, 67, 107.
- Hallett, M. (2007). Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 55(2), 187-199.
- Hill, D., Bowery, N., & Hudson, A. (1984). Inhibition of GABAB receptor binding by guanyl nucleotides. *Journal of neurochemistry*, 42(3), 652-657.
- Hollmann, M., & Heinemann, S. (1994). Cloned glutamate receptors. *Annual review of neuroscience*, 17(1), 31-108.
- Hotermans, C., Peigneux, P., de Noordhout, A. M., Moonen, G., & Maquet, P. (2006). Early boost and slow consolidation in motor skill learning. *Learning & memory*, 13(5), 580-583.
- Iezzi, E., Suppa, A., Conte, A., Agostino, R., Nardella, A., & Berardelli, A. (2010). Theta-burst stimulation over primary motor cortex degrades early motor learning. *European Journal of Neuroscience*, 31(3), 585-592.
- Ilić, T. V., Meintzschel, F., Cleff, U., Ruge, D., Kessler, K. R., & Ziemann, U. (2002). Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *The Journal of Physiology*, 545(1), 153-167.
- Ito, M. (1982). Cerebellar control of the vestibulo-ocular reflex: Around the flocculus hypothesis. *Annual review of neuroscience*, 5, 275-296.
- Ito, M. (1989). Long-term depression. *Annual review of neuroscience*, 12(1), 85-102.
- Jahr, C. E., & Stevens, C. (1987). Glutamate activates multiple single channel conductances in hippocampal neurons. *Nature*, 325(6104), 522-525.
- Kantak, S. S., & Winstein, C. J. (2012). Learning–performance distinction and memory processes for motor skills: A focused review and perspective. *Behavioural brain research*, 228(1), 219-231.
- Karbon, E., & Enna, S. (1985). Characterization of the relationship between gamma-aminobutyric acid B agonists and transmitter-coupled cyclic nucleotide-generating systems in rat brain. *Molecular pharmacology*, 27(1), 53-59.
- Karni, A., Tanne, D., Rubenstein, B. S., Askenasy, J., & Sagi, D. (1994). Dependence on REM sleep of overnight improvement of a perceptual skill. *Science*, 265(5172), 679-682.

- Kawato, M. (1999). Internal models for motor control and trajectory planning. *Current opinion in neurobiology*, 9(6), 718-727.
- Kida, H., & Mitsushima, D. (2018). Mechanisms of motor learning mediated by synaptic plasticity in rat primary motor cortex. *Neuroscience Research*, 128, 14-18.
- Kida, H., Tsuda, Y., Ito, N., Yamamoto, Y., Owada, Y., Kamiya, Y., & Mitsushima, D. (2016). Motor training promotes both synaptic and intrinsic plasticity of layer II/III pyramidal neurons in the primary motor cortex. *Cerebral Cortex*, 26(8), 3494-3507.
- Kim, D. H., Kim, J. M., Park, S. J., Cai, M., Liu, X., Lee, S., Shin, C. Y., & Ryu, J. H. (2012). GABA a receptor blockade enhances memory consolidation by increasing hippocampal BDNF levels. *Neuropsychopharmacology*, 37(2), 422-433.
- Krakauer, J. W. (2009). Motor learning and consolidation: the case of visuomotor rotation. In *Progress in motor control* (pp. 405-421). Springer.
- Krakauer, J. W., Ghilardi, M.-F., & Ghez, C. (1999). Independent learning of internal models for kinematic and dynamic control of reaching. *Nature neuroscience*, 2(11), 1026-1031.
- Krakauer, J. W., & Shadmehr, R. (2006). Consolidation of motor memory. *Trends in neurosciences*, 29(1), 58-64.
- Kujirai, T., Caramia, M., Rothwell, J. C., Day, B., Thompson, P., Ferbert, A., Wroe, S., Asselman, P., & Marsden, C. D. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 471(1), 501-519.
- Lauber, B., Franke, S., Taube, W., & Gollhofer, A. (2017, Apr 7). The effects of a single bout of exercise on motor memory interference in the trained and untrained hemisphere. *Neuroscience*, 347, 57-64.
- Lauber, B., & Keller, M. (2014). Improving motor performance: selected aspects of augmented feedback in exercise and health. *European journal of sport science*, 14(1), 36-43.
- Lauber, B., Kurz, A., Gollhofer, A., & Taube, W. (2019, Feb 18). Mental imagery and colour cues can prevent interference between motor tasks. *Neuropsychologia*, 124, 202-207.
- Lauber, B., Lundbye-Jensen, J., Keller, M., Gollhofer, A., Taube, W., & Leukel, C. (2013). Cross-limb interference during motor learning. *PLoS One*, 8(12), e81038.
- Lee, M., Hinder, M. R., Gandevia, S. C., & Carroll, T. J. (2010). The ipsilateral motor cortex contributes to cross-limb transfer of performance gains after ballistic motor practice. *The Journal of Physiology*, 588(1), 201-212.
- Leocani, L., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Ikoma, K., & Hallett, M. (2000). Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain*, 123(6), 1161-1173.

- Leocani, L., Toro, C., Zhuang, P., Gerloff, C., & Hallett, M. (2001). Event-related desynchronization in reaction time paradigms: a comparison with event-related potentials and corticospinal excitability. *Clinical Neurophysiology*, 112(5), 923-930.
- Levy, W. B. (1993). Bicuculline permits the induction of long-term depression by heterosynaptic, translaminar conditioning in the hippocampal dentate gyrus. *Brain research*, 613(2), 309-312.
- Lohmann, S. M., Walter, U., Miller, P. E., Greengard, P., & De Camilli, P. (1981). Immunohistochemical localization of cyclic GMP-dependent protein kinase in mammalian brain. *Proceedings of the national academy of sciences*, 78(1), 653-657.
- Luft, A. R., & Buitrago, M. M. (2005). Stages of motor skill learning. *Molecular neurobiology*, 32(3), 205-216.
- Lundbye-Jensen, J., Petersen, T. H., Rothwell, J. C., & Nielsen, J. B. (2011). Interference in ballistic motor learning: specificity and role of sensory error signals. *PLoS One*, 6(3), e17451.
- Lynch, M., & Bliss, T. (1986). On the mechanism of enhanced release of [14C] glutamate in hippocampal long-term potentiation. *Brain research*, 369(1-2), 405-408.
- Lynch, M., & Voss, K. (1991). Presynaptic changes in long-term potentiation: elevated synaptosomal calcium concentration and basal phosphoinositide turnover in dentate gyrus. *Journal of neurochemistry*, 56(1), 113-118.
- MacDermott, A. B., Mayer, M. L., Westbrook, G. L., Smith, S. J., & Barker, J. L. (1986). NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature*, 321(6069), 519-522.
- Malamut, B. L., Saunders, R. C., & Mishkin, M. (1984). Monkeys with combined amygdalo-hippocampal lesions succeed in object discrimination learning despite 24-hour intertrial intervals. *Behavioral neuroscience*, 98(5), 759.
- Merton, P., & Morton, H. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762), 227-227.
- Milner, B. (1965). Visually-guided maze learning in man: Effects of bilateral hippocampal, bilateral frontal, and unilateral cerebral lesions. *Neuropsychologia*, 3(4), 317-338.
- Muellbacher, W., Ziemann, U., Wissel, J., Dang, N., Kofler, M., Facchini, S., Boroojerdi, B., Poewe, W., & Hallett, M. (2002). Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature*, 415(6872), 640-644.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.

- Orth, M., Snijders, A., & Rothwell, J. (2003). The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clinical Neurophysiology*, 114(12), 2362-2369.
- Phillips, C. G. (1969). The Ferrier Lecture, 1968-Motor apparatus of the baboon's hand. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, 173(1031), 141-174.
- Press, D., Robertson, E., Casement, M., & Pascual-Leone, A. (2003). Increasing skill without awareness or practice. Soc. Neurosci. Abstr,
- Priori, A., Berardelli, A., Inghilleri, M., Accornero, N., & Manfredi, M. (1994). Motor cortical inhibition and the dopaminergic system: pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain*, 117(2), 317-323.
- Richardson, A. G., Overduin, S. A., Valero-Cabré, A., Padoa-Schioppa, C., Pascual-Leone, A., Bizzi, E., & Press, D. Z. (2006). Disruption of primary motor cortex before learning impairs memory of movement dynamics. *Journal of Neuroscience*, 26(48), 12466-12470.
- Ridding, M., Rothwell, J., & Inzelberg, R. (1995). Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 37(2), 181-188.
- Rioult-Pedotti, M.-S., Friedman, D., & Donoghue, J. P. (2000). Learning-induced LTP in neocortex. *Science*, 290(5491), 533-536.
- Rioult-Pedotti, M.-S., Friedman, D., Hess, G., & Donoghue, J. P. (1998). Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nature neuroscience*, 1(3), 230-234.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Miall, R. C. (2004). Current concepts in procedural consolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(7), 576-582.
- Robertson, E. M., Pascual-Leone, A., & Press, D. Z. (2004). Awareness modifies the skill-learning benefits of sleep. *Current biology*, 14(3), 208-212.
- Roig, M., Ritterband-Rosenbaum, A., Lundbye-Jensen, J., & Nielsen, J. B. (2014). Aging increases the susceptibility to motor memory interference and reduces off-line gains in motor skill learning. *Neurobiology of Aging*, 35(8), 1892-1900.
- Sack, A. T., Cohen Kadosh, R., Schuhmann, T., Moerel, M., Walsh, V., & Goebel, R. (2009). Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: a comparison of methods. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(2), 207-221.

- Sakamoto, T., & Kondo, T. (2015). Visuomotor learning by passive motor experience. *frontiers in Human Neuroscience*, 9, 279.
- Salin, P. A., Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1996). Cyclic AMP mediates a presynaptic form of LTP at cerebellar parallel fiber synapses. *Neuron*, 16(4), 797-803.
- Schäfer, M., Biesecker, J., Schulze-Bonhage, A., & Ferbert, A. (1997). Transcranial magnetic double stimulation: influence of the intensity of the conditioning stimulus. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 105(6), 462-469.
- Shadmehr, R., & Brashers-Krug, T. (1997). Functional stages in the formation of human long-term motor memory. *Journal of Neuroscience*, 17(1), 409-419.
- Siebner, H. R., Dressnandt, J., Auer, C., & Conrad, B. (1998). Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*, 21(9), 1209-1212.
- Spampinato, D. A., Block, H. J., & Celnik, P. A. (2017). Cerebellar–M1 connectivity changes associated with motor learning are somatotopic specific. *Journal of Neuroscience*, 37(9), 2377-2386.
- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current opinion in neurobiology*, 5(2), 169-177.
- Stagg, C., Bestmann, S., Constantinescu, A., Moreno Moreno, L., Allman, C., Meke, R., Woolrich, M., Near, J., Johansen-Berg, H., & Rothwell, J. (2011). Relationship between physiological measures of excitability and levels of glutamate and GABA in the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 589(23), 5845-5855.
- Stavrinos, E. L., & Coxon, J. P. (2017). High-intensity interval exercise promotes motor cortex disinhibition and early motor skill consolidation. *Journal of cognitive neuroscience*, 29(4), 593-604.
- Stephan, M. A., Meier, B., Orosz, A., Cattapan-Ludewig, K., & Kaelin-Lang, A. (2009). Interference during the implicit learning of two different motor sequences. *Experimental brain research*, 196(2), 253-261.
- Stickgold, R., Hobson, J. A., Fosse, R., & Fosse, M. (2001). Sleep, learning, and dreams: off-line memory reprocessing. *Science*, 294(5544), 1052-1057.
- Teyler, T. J., & DiScenna, P. (1987). Long-term potentiation. *Annual review of neuroscience*, 10(1), 131-161.

- Tomasulo, R. A., & Steward, O. (1996). Homosynaptic and heterosynaptic changes in driving of dentate gyrus interneurons after brief tetanic stimulation in vivo. *Hippocampus*, 6(1), 62-71.
- Tong, C., Wolpert, D. M., & Flanagan, J. R. (2002). Kinematics and dynamics are not represented independently in motor working memory: evidence from an interference study. *Journal of Neuroscience*, 22(3), 1108-1113.
- Tse, D., Langston, R. F., Kakeyama, M., Bethus, I., Spooner, P. A., Wood, E. R., Witter, M. P., & Morris, R. G. (2007). Schemas and memory consolidation. *Science*, 316(5821), 76-82.
- Tucker, K. J., Tuncer, M., & Türker, K. S. (2005). A review of the H-reflex and M-wave in the human triceps surae. *Human movement science*, 24(5-6), 667-688.
- Voti, P. L., Conte, A., Suppa, A., Iezzi, E., Bologna, M., Aniello, M., Defazio, G., Rothwell, J., & Berardelli, A. (2011). Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects. *Experimental brain research*, 212(1), 91-99.
- Werhahn, K. J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., & Classen, J. (1999). Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *The Journal of Physiology*, 517(2), 591-597.
- Willingham, D. B. (1998). A neuropsychological theory of motor skill learning. *Psychological review*, 105(3), 558.
- Wilson, S., Lockwood, R., Thickbroom, G., & Mastaglia, F. (1993). The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *Journal of the neurological sciences*, 114(2), 216-222.
- Wixted, J. T. (2004). The psychology and neuroscience of forgetting. *Annu. Rev. Psychol.*, 55, 235-269.
- Wolpert, D. M., Ghahramani, Z., & Jordan, M. I. (1995). An internal model for sensorimotor integration. *Science*, 269(5232), 1880-1882.
- Wolters, A., Ziemann, U., & Benecke, R. (2008). The cortical silent period. *The Oxford handbook of transcranial stimulation*, 91-102.
- Xu, T., Yu, X., Perlik, A. J., Tobin, W. F., Zweig, J. A., Tennant, K., Jones, T., & Zuo, Y. (2009). Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature*, 462(7275), 915-919.
- Yang, G., Pan, F., & Gan, W.-B. (2009). Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature*, 462(7275), 920-924.

- Young, M., Triggs, W., Bowers, D., Greer, M., & Friedman, W. (1997). Stereotactic pallidotomy lengthens the transcranial magnetic cortical stimulation silent period in Parkinson's disease. *Neurology*, 49(5), 1278-1283.
- Ziemann, U. (2004). TMS and drugs. *Clinical Neurophysiology*, 115(8), 1717-1729.
- Ziemann, U., Ilić, T. V., Pauli, C., Meintzschel, F., & Ruge, D. (2004). Learning modifies subsequent induction of long-term potentiation-like and long-term depression-like plasticity in human motor cortex. *Journal of Neuroscience*, 24(7), 1666-1672.
- Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B., & Paulus, W. (1996). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 40(3), 367-378.
- Ziemann, U., Muellbacher, W., Hallett, M., & Cohen, L. G. (2001). Modulation of practice-dependent plasticity in human motor cortex. *Brain*, 124(6), 1171-1181.
- Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (1996). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 496(3), 873-881.

Annexes

Annexe 1



FACULTY OF SCIENCE AND MEDICINE
Department of neurosciences and movement sciences
Bd de Pérolles 90
1700 Fribourg

INFORMATIONS AUX VOLONTAIRES

Interférence rétrograde d'une tâche balistique sur l'apprentissage initial d'une tâche visuomotrice

Cette étude est organisée par: Prof. Dr. phil. Wolfgang Taube, Université de Fribourg

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à la phase pilote d'un projet de recherche. Cette phase pilote fera l'objet d'un travail de master. Cette feuille d'information décrit le projet pilote.

1. Objectifs de l'étude

Notre cerveau a la capacité de former de nouveaux contenus de mémoire via de l'entraînement. On distingue deux phases lors de la formation d'un contenu mnésique : l'encodage, au début de la phase d'apprentissage, et la consolidation, qui suit cette phase d'encodage.

De nombreuses études ont démontrés que le contenu de mémoire d'une première tâche peut être endommagé pendant sa phase de consolidation par l'apprentissage d'une deuxième tâche, dite d'interférence. De plus, il semblerait que les mécanismes d'inhibition jouent un rôle important dans les différentes phases d'apprentissage. Ce projet de recherche porte alors sur ce phénomène d'interférence, appelé interférence rétrograde, ainsi que sur l'évolution de différents mécanismes d'inhibition durant les phases de l'apprentissage.

2. Sélection des personnes pouvant participer à l'étude

La participation est ouverte à toutes les personnes qui ont entre 18 et 45 ans, qui sont en bonne santé et qui **ne remplissent pas** l'un des critères d'exclusion suivants :

- Personnes suspectées d'abus de consommation d'alcool (consommation régulière de plus de 15 unités d'alcool par semaine)
- Personnes ayant eu par le passé ou ayant actuellement un problème d'addiction ou d'utilisation abusive d'une substance quelconque
- Personnes ayant consommé un médicament quelconque (y compris un médicament sans ordonnance) dans les 7 jours précédant la première session de mesures
- Personnes ayant consommé de l'alcool dans les 24 heures précédant la première session
- Personnes avec des implants cérébraux ou cochléaires
- Personnes avec un pacemaker
- Personnes avec un trouble neurologique ou psychiatrique diagnostiqué
- Personnes ayant des crises d'épilepsie ou des antécédents familiaux de crise d'épilepsie.
- Personnes souffrant/ayant soufferts de lésions cérébrales
- Personnes ayant des origines asiatiques (jusqu'aux grands-parents)
- Grossesse
- Personne ayant un lien hiérarchique avec l'un des investigateurs (y compris un étudiant sujet à évaluation par l'un des investigateurs)
- Personne refusant qu'on lui communique toute découverte fortuite survenant durant l'étude et pertinente pour sa santé

3. Déroulement pour les participants

En cas de décision de participation à l'étude, chaque participant devra se rendre deux fois au laboratoire, avec une journée de repos entre les deux visites. Les sessions dureront de 2 à 3 heures. Avant le début de la première session, vous devrez répondre au questionnaire reçu avec ce document pour déterminer si vous pouvez participer à la présente étude (*Questionnaire d'admissibilité*).

Divers paramètres neurophysiologiques (dont le niveau d'inhibition GABA) seront évalués plusieurs fois au cours des sessions de mesure. Pour ce faire, les méthodes de mesure suivantes, qui sont présentées plus loin, seront utilisées:

- Stimulation magnétique transcrânienne
- Électromyographie de surface
- Neurostimulation électrique transcutanée

Voici le déroulement lors de la première mesure :

- *Questionnaire d'admissibilité*: seuls les participants admissibles poursuivront le protocole
- Questionnaire n°1 sur la qualité de votre sommeil
- Neurostimulation électrique transcutanée du nerf médian, un nerf de l'avant-bras innervant les muscles fléchisseurs du poignet
- Stimulations magnétiques transcrâniennes
- Entraînement de la tâche visuomotrice (tâche A). Cette tâche consiste à suivre avec un curseur une courbe tracée sur un écran. La position du curseur est liée à la flexion/extension de votre poignet (de la main non-dominante). Le but est de suivre la ligne le plus précisément possible. 50 essais de 10 s chacun sont effectués, avec 30 s de pause entre chaque essai
- Stimulations magnétiques transcrâniennes
- Pause
- Entraînement de la tâche balistique (tâche B). Cette tâche consiste à produire une force maximale avec les muscles fléchisseurs de votre poignet (de la main non-dominante), et ce le plus rapidement possible. 50 essais sont effectués, avec 30 s de pause entre chaque essai.
- Fin de la première session. Le questionnaire n°2 sur la qualité de votre sommeil vous est fourni; ce questionnaire devra être rempli durant le jour de pause

Voici le déroulement lors de la deuxième visite:

- Questionnaire n°3 sur la qualité de votre sommeil
- Neurostimulation électrique transcutanée du nerf médian
- Stimulations magnétiques transcrâniennes
- Entraînement de la tâche visuomotrice (tâche A)
- Stimulations magnétiques transcrâniennes
- Entraînement de la tâche balistique (tâche B)

Présentation des méthodes de mesure :

- **Electromyographie de surface (EMG).**
Les muscles, lorsqu'ils se contractent, génèrent une activité électrique. L'EMG de surface est une technique qui permet d'enregistrer cette activité électrique. Pour ce faire, des électrodes sont collées sur la peau, au-dessus du muscle ciblé, et l'activité électrique est enregistrée sur un ordinateur. Afin d'enregistrer un signal de bonne qualité, la peau doit être préparée avant la pose des électrodes. Cela consiste en un rasage, une application d'un gel abrasif et un nettoyage à l'alcool. Cette opération peut éventuellement conduire à des irritations cutanées superficielles. L'EMG est donc une technique non-invasive, pour laquelle il n'existe, à ce jour, aucun effet secondaire connu.
- **Stimulation magnétique transcrânienne (SMT).**
La SMT consiste en de très brèves impulsions électriques déchargées au sein d'une bobine de stimulation placée sur la tête, au contact du cuir chevelu. Ces impulsions électriques génèrent un champ magnétique, qui traverse les os du crâne et pénètre dans le tissu cérébral superficiel. À cet endroit, ce champ magnétique génère alors de faibles courants électriques, ce qui permet de stimuler les neurones situés sous la bobine. Lorsque les impulsions de la SMT sont délivrées sur la zone du cerveau responsable de l'exécution des mouvements volontaires, cela provoque une petite contraction musculaire. La SMT est donc une méthode de stimulation cérébrale non-invasive.
- **Neurostimulation transcutanée électrique.**
Un système de neurostimulation transcutanée électrique est composé d'une cathode et d'une anode. Ces deux électrodes sont collées sur la peau, à des endroits précis permettant de stimuler un nerf particulier. Pour ce faire, de brefs courants électriques sont émis et circulent de la cathode à l'anode, en passant par les tissus corporels. Ces courants électriques sont alors capables de stimuler les nerfs qu'ils traversent, engendrant une contraction des muscles innervés par ces nerfs. La neurostimulation transcutanée électrique est donc une méthode de stimulation nerveuse non-invasive.

4. Bénéfices pour les participants

Les participants ne tireront aucun bénéfice direct de l'étude.

5. Droits du participant

Vous devez prendre part à cette étude uniquement selon votre propre volonté. Personne n'est en droit de vous y pousser ou de vous influencer de quelques manières que ce soit. Vous êtes donc libre d'accepter ou de refuser de participer à l'étude, sans justifications. Si vous décidez de participer à l'étude, vous signerez un formulaire de consentement, présent en fin de document. Même après avoir signé ce formulaire, vous restez libre de vous retirer de l'étude à n'importe quel moment, sans donner de raison. Vous n'avez donc pas à justifier vos décisions.

Si vous êtes étudiant ou employé à l'Université de Fribourg, la décision de vous retirer de l'étude ou de ne pas y participer n'a aucune conséquence sur vos études ou sur votre engagement à l'Université.

Vous pouvez à tout moment poser toutes les questions nécessaires au sujet de l'étude. Veuillez vous adresser pour ce faire à la personne indiquée à la fin de la présente feuille d'information.

6. Obligations des participants

Si vous décidez de participer à l'étude, vous êtes également tenus de répondre de façon exacte aux questionnaires. De plus, vous devrez respecter les critères d'exclusion présentés dans ce document, et informer l'équipe de l'étude en cas de changement les concernant.

7. Risques et contraintes pour les participants

Stimulation magnétique transcrânienne

Bien que la stimulation magnétique transcrânienne soit une procédure de routine dans la pratique clinique, on ne peut pas l'appliquer sur tout le monde. Lors de la considération des conditions de participation, les personnes risquant des effets secondaires sérieux sont exclues (voir les critères d'exclusion au point 2).

En dehors de ces effets secondaires, les stimulations magnétiques transcrâniennes peuvent être accompagnées de maux de têtes passagers. Cela est dû à l'activation de muscles environnant du crâne lors des stimulations.

Neurostimulation électrique transcutanée

Les neurostimulations électriques transcutanées peuvent être inconfortables, voir un peu douloureuses. Ces douleurs disparaissent cependant rapidement. Il n'y a pas d'autres effets néfastes connus liés à cette méthode.

Électromyographie de surface

Hormis les irritations cutanées superficielles qui peuvent survenir dans certains cas, il n'existe, à ce jour, aucun effet secondaire connu pour l'électromyographie.

8. Découvertes

L'investigateur vous avisera pendant l'étude de toute nouvelle découverte susceptible d'influer sur les bénéfices de l'étude ou votre sécurité.

Toute découverte fortuite survenant durant l'étude et pertinente pour votre santé vous sera communiquée.

9. Confidentialité des données

Nous serons amenés, pour les besoins de l'étude, à enregistrer vos données personnelles. Ces données seront toutefois codées. Le codage signifie que toutes les données permettant de vous identifier (nom, date de naissance, etc.) sont remplacées par un code, de sorte que les personnes ne connaissant pas ce code ne peuvent pas lier ces données à votre personne. Vos données sont ainsi traitées de façon anonyme. Au sein de l'Université de Fribourg, seules les personnes autorisées et clairement désignées auront accès à ces données, y compris sous forme non codée. Le code reste en permanence au sein de l'institution.

Toutes les personnes impliquées dans l'étude de quelque manière que ce soit sont tenues au secret professionnel et à une confidentialité absolue. Votre nom n'apparaîtra jamais sur Internet ou dans une publication.

10. Retrait de l'étude

Vous pouvez à tout moment vous retirer du projet si vous le souhaitez. Les données personnelles recueillies jusque-là seront analysées malgré tout.

11. Compensation des participants

Vous ne recevrez aucune compensation pour la participation à cette étude.

12. Réparation des dommages subis

Les dommages de santé que vous pourriez subir du fait de cette étude relèvent de la responsabilité de l'organisme qui l'a initiée et est en charge de sa réalisation (le promoteur). Les conditions et la procédure sont fixées par la loi.

L'université de Fribourg a conclu une assurance auprès de la compagnie *Bâloise Assurances* (avenue de la Gare 7, 1701 Fribourg) pour être en mesure de réparer les dommages relevant de sa responsabilité. Si vous avez subi un dommage, veuillez vous adresser au promoteur de l'étude.

13. Interlocuteurs

En cas de doute, de craintes ou de questions avant, pendant ou après l'étude, vous pouvez vous adresser à tout moment à l'un des interlocuteurs suivants:

Etudiant réalisant son travail de master :

Lionel Castella
Email : lionel.castella@unifr.ch
Tél : +41 79 850 44 33

Directeur de l'étude (Investigateur Principal):

Prof. Dr. phil. Wolfgang Taube
Université de Fribourg
Section Médecine
Département des Neurosciences et Sciences du Mouvement
Bureau F429
Boulevard de Pérolles 90, 1700 Fribourg, Suisse
Email: wolfgang.taube@unifr.ch
Tél.: +41 26 300 72 83

Investigateurs:

Dr. rer. nat. Jan Ruffieux
Université de Fribourg
Section Médecine
Département des Neurosciences et Sciences du Mouvement
Bureau F440
Boulevard de Pérolles 90, 1700 Fribourg, Suisse
Email: jan.ruffieux@unifr.ch
Tél.: +41 26 300 72 62

Matteo Bugnon (doctorant)
Université de Fribourg
Section Médecine
Département des Neurosciences et Sciences du Mouvement
Bureau F440
Boulevard de Pérolles 90, 1700 Fribourg, Suisse
Email: matteo.bugnon@unifr.ch
Tél.: +41 26 300 82 87

Déclaration de consentement

Déclaration de consentement écrite pour la participation à un projet de recherche

Veuillez lire attentivement ce formulaire. N'hésitez pas à poser des questions lorsque vous ne comprenez pas quelque chose ou que vous souhaitez avoir des précisions.

Numéro BASEC de l'étude (après soumission à la commission d'éthique compétente) :	
Titre de l'étude :	Interférence rétrograde d'une tâche balistique sur l'apprentissage initial d'une tâche visuomotrice
Institution responsable (Promoteur avec adresse complète) :	Université de Fribourg Section Médecine Département des Neurosciences et Sciences du Mouvement Boulevard de Pérolles 90 1700 Fribourg Suisse
Lieu de réalisation de l'étude:	Université de Fribourg
Directeur / directrice de l'étude sur le site (nom et prénom en caractères d'imprimerie):	Prof. Dr. phil. Wolfgang Taube
Participant / participante (nom et prénom en caractères d'imprimerie) : Date de naissance :	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"><div></div><div><input type="checkbox"/> femme <input type="checkbox"/> homme</div></div>

- Je déclare avoir été informé, par l'investigateur responsable de cette étude soussigné, oralement et par écrit, des objectifs et du déroulement de l'étude ainsi que des effets présumés, des avantages, des inconvénients possibles et des risques éventuels.
- Je prends part à cette étude de façon volontaire et j'accepte le contenu de la feuille d'information qui m'a été remise sur l'étude précitée. J'ai eu suffisamment de temps pour prendre ma décision.
- J'ai reçu des réponses satisfaisantes aux questions que j'ai posées en relation avec ma participation à l'étude. Je conserve la feuille d'information et reçois une copie de ma déclaration de consentement écrite.
- J'accepte que les spécialistes compétents du promoteur de l'étude et de la Commission d'éthique compétente puissent consulter mes données brutes afin de procéder à des contrôles, à condition toutefois que la confidentialité de ces données soit strictement assurée.
- Je serai informé des découvertes ayant une incidence directe sur ma santé.
- Je peux, à tout moment et sans avoir à me justifier, révoquer mon consentement à participer à l'étude, sans que cela n'ait de répercussion négative. Les données médicales qui ont été recueillies jusque-là seront cependant analysées.
- Je suis informé que la responsabilité civile de l'institution couvre les dommages éventuels que je pourrais subir imputables au projet.

- Je suis conscient que les obligations mentionnées dans la feuille d'information destinée aux participants doivent être respectées pendant toute la durée de l'étude. La direction de l'étude peut m'en exclure à tout moment dans l'intérêt de ma santé.

Lieu, date	Nom et prénom du participant / de la participante (en caractères d'imprimerie)
	Signature du participant / de la participante

Attestation de l'investigateur : Par la présente, j'atteste avoir expliqué au participant / à la participante la nature, l'importance et la portée de l'étude. Je déclare satisfaire à toutes les obligations en relation avec ce projet conformément au droit en vigueur. Si je devais prendre connaissance, à quelque moment que ce soit durant la réalisation du projet, d'éléments susceptibles d'influer sur le consentement du participant / de la participante à prendre part au projet, je m'engage à l'en informer immédiatement.

Lieu, date	Nom et prénom de l'investigateur assurant l'information aux participants (en caractères d'imprimerie)
	Signature de l'investigateur

Annexe 2

Questionnaire pour la participation à l'étude « *alcool et consolidation motrice* »

Le présent questionnaire porte sur diverses questions personnelles qui nous permettront de déterminer si vous pouvez participer à l'étude. **Veuillez s'il vous plaît répondre aux questions de façon exacte.** Vos réponses seront **codées** et traitées de façon **strictement confidentielle**. **Aucune donnée ne sera transmise à des tiers**, et seules les personnes autorisées auront accès à vos réponses.

- 1) Souffrez-vous/ avez-vous souffert d'une maladie neurologique (exemples: **épilepsie**, Alzheimer,...) et/ ou de lésions cérébrales?

Non ☐ : Oui ☐

Si oui, laquelle/ lesquelles: _____

- 2) Souffrez-vous/ avez-vous souffert d'une maladie psychiatrique (exemples: dépression, trouble bipolaire,...)?

Non ☐ : Oui ☐

Si oui, laquelle/ lesquelles: _____

- 3) Souffrez-vous/ avez-vous souffert d'une autre maladie?

Non ☐ : Oui ☐

Si oui, laquelle/ lesquelles: _____

- 4) Possédez-vous des stimulateurs électriques dans votre corps (pacemakers, électrodes cérébraux, implants cochléaires,...)?

Non ☐ : Oui ☐

- 5) Est-ce que l'un des membres de votre famille a déjà eu dans le passé ou présente actuellement des crises d'épilepsie?

Non ☐ : Oui ☐

- 6) Veuillez s'il vous plaît nous indiquer, en moyenne et en unités, votre consommation hebdomadaire d'alcool (une unité correspond à un verre de vin ou une bière de 25 cl).

Quantité (en unités): _____

- 7) À votre connaissance, la consommation modérée d'alcool provoque-t-elle des réactions négatives (allergies, intolérances, nausées, idées noires, agressivité) chez vous?

Non ☐ : Oui ☐

- 8) Consommez-vous régulièrement (une fois par mois ou plus) des stupéfiants?

Non ☐ : Oui ☐

Si oui, veuillez nous indiquer de quelle(s) substance(s) il s'agit: _____

- 9) Suivez-vous actuellement/ avez-vous déjà dans le passé suivi un traitement pour un problème d'addiction à une drogue quelconque?

Non ☐ : Oui ☐

- 10) Avez-vous consommé de la drogue, autre que l'alcool, ou des médicaments (y compris les médicaments sans ordonnance) dans les 7 derniers jours?

Non ☐ : Oui ☐

Si oui, veuillez nous indiquer de quelle(s) drogue(s)/ de quel(s) médicament(s) il s'agit, ainsi que le jour de la dernière prise: _____

11) Avez-vous consommé de l'alcool dans les dernières 24 heures?

Non ☐ : Oui ☐

12) Possédez-vous des origines asiatiques?

Non ☐ : Oui ☐

Si oui, à quel niveau (parents, grands-parents, ...): _____

13) Êtes-vous enceinte?

Non ☐ : Oui ☐

14) Utilisez-vous un moyen de contraception?

Non ☐ : Oui ☐

Si oui, lequel: _____

Par ma signature, j'atteste l'exactitude des réponses au présent questionnaire:

Lieu, date

Signature du participant:

Confirmation de l'investigateur:

Lieu, date

Nom et prénom de l'investigateur, en majuscules:

Signature de l'investigateur:

Remerciements

Je tiens à remercier particulièrement Dr. Jan Ruffieux pour son aide, son encadrement, sa présence et ses conseils tout au long de ce travail.

Merci également à Matteo Bugnon pour ses conseils, sa présence et son aide lors des mesures en laboratoire.

Je remercie aussi tous les sujets qui ont pris du temps pour venir participer à cette étude. Les mesures étant relativement longues et n'étant pas des plus agréables, un grand merci à eux.

Finalement, je tiens à remercier Delphine Vonnez, Monique Castella et Christophe Zahno pour la relecture de ce travail.