THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1

ECOLE DOCTORALE N° 605
Biologie Santé
Spécialité : Neurosciences, éthologie

Par

Salomé LE FRANC

Etude du neurofeedback avec retour visuo-proprioceptif pour la rééducation post-AVC

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 8 septembre 2022

Unité de recherche : Hybrid, Inria, UMR CNRS 6074

Rapporteurs avant soutenance :

Francois Cabestaing	Professeur Universitaire	Université de Lille
Stephanie Clarke	Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier	Université de Lausanne

Composition du Jury :

Président :		
Fabien Lotte	Directeur de recherche, Inria Bordeaux	Université de Bordeaux
Examinateurs :		
David Gasq	Maitre de conférences – Praticien Hospitalier	Université de Toulouse
Fabien Lotte	Directeur de recherche, Inria Bordeaux	Université de Bordeaux
Francois Cabestaing	Professeur Universitaire	Université de Lille
Mélanie Cogné	Praticien Hospitalier Universitaire	Université de Rennes 1
Pascal Giraux	Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier	Université de Saint-Etienne
Stephanie Clarke	Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier	Université de Lausanne
Dir. de thèse :		
Isabelle Bonan	Professeur Universitaire – Praticien Hospitalier	Université de Rennes 1
Co-dir. de thèse :		
Anatole Lécuyer	Directeur de recherche, Inria Rennes	Université de Rennes 1

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES 2

TABLE DES ILLUSTRATIONS 4

REMERCIEMENTS 5

LISTE DES ABBREVIATIONS 8

GLOSSAIRE 9

INTRODUCTION 11

PARTIE 1 : ETAT DE L'ART 15

1. Physiopathologie cérébrale & récupération motrice après AVC 15

2. Neurofeedback 17
- **2.1. Principe général du Neurofeedback** 18
- **2.2. Neurofeedback - EEG** 28
- **2.3. Neurofeedback & rééducation** 30
- **2.4. Neurofeedback avec retour proprioceptif** 43

3. Vibration tendineuse & rééducation 57

4. Réalité virtuelle & Neurofeedback 61
- **4.1. Réalité virtuelle : définition** 61
- **4.2. Place du Neurofeedback avec retour en réalité virtuelle** 63

5. Hypothèses générales et objectifs 66

PARTIE 2 : DISPOSITIFS ET PLATEFORME TECHNIQUE 70

1. Aspects matériels 70

2. Traitement des signaux EEG 73

3. Retour sensoriel – implémentation 79
- **3.1. Retour visuel** 79
- **3.2. Retour vibratoire** 80
- **3.3. Retour « combiné »** 81

PARTIE 3 : PARTIE EXPÉRIMENTALE 83

1. CHAPITRE 1 : *Etude des feedbacks* 83
1.1. Résumé 83
1.2. Article 87
1.2.1. Chez sujets sains 87
1.2.2. Chez sujet post-AVC 101

2. CHAPITRE 2 : *Impact des feedbacks en EEG* 114
2.1. Résumé 114
2.2. Article 116

3. CHAPITRE 3 : *Etude en Neurofeedback* 137
3.1. Objectifs de l'étude 137
3.2. Plateforme technique 137
3.3. Critère d'inclusion et de non inclusion 138
3.4. Design d'étude 138
3.5. Calcul du nombre de sujets nécessaire 143
3.6. Résultats 143
3.6.1. Description de la population 143
3.6.2. Analyses statistiques 144
3.6.3. Diagramme de flux 145
3.6.4. Données électroencéphalographiques 145
3.6.5. Résultats cliniques 146

PARTIE 4 : DISCUSSION GENERALE 148

1. Synthèses des études 148

2. Discussion autour de la stimulation visuo-proprioceptive 149

3. Discussion autour des contraintes électrophysiologiques en NFB 153

4. Discussion sur la conception du protocole de Neurofeedback 156

5. Perspectives 161

CONCLUSION 213

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 214

ANNEXES 228

Annexe 1 : Protocole HANDS validé en comité d'éthique 228

Annexe 2 : Communications affichées 268

Annexe 3 : Ma thèse en 180 secondes 273

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Boucle de Neurofeedback et cibles de travail de la thèse 14
Figure 2 : Mécanisme de récupération physiologique cérébrale dans les régions motrices après AVC 17
Figure 3 : Concept général du Neurofeedback 19
Figure 4 : Activation corticale pendant une vibration tendineuse avec illusion de mouvement ... 60
Figure 5: Résumé des études 68
Figure 6 : Description du feedback visuel 71
Figure 7 : Retour vibrotactile 72
Figure 8 : Casque EEG 73
Figure 9 : Illustration d'un scénario OpenViBE standard 75
Figure 10 : Scénario OpenViBE 76
Figure 11 : Aperçu du feedback combiné 82
Figure 12 : Illustration de l'installation chez un sujet volontaire sain 84
Figure 13 : Histogramme de l'intensité d'illusion de mouvement ressentie 85
Figure 14 : Illustration de l'installation de l'étude 115
Figure 15 : Graphique des résultats EEG 116
Figure 16 : Design d'étude 139
Figure 17 : Installation pendant la séance de NFB* 141
Figure 18 : Schéma descriptif du déroulement des blocs de NFB 142
Figure 19 : Affichage sur l'écran des périodes de pause et de tâche d'imagerie mentale à réaliser 143
Figure 20 : Diagramme de flux de l'étude 145
Figure 21 : Evolution des ERDs dans le temps chez chaque participant 146
Figure 22 : Illustration d'un environnement visuel élaboré avec distracteur 151
Figure 23 : Spasticité et déformation en flessum sévère gênant l'installation chez ce participant 159

REMERCIEMENTS

Au Professeur Isabelle Bonan, directrice de thèse : recevez tous mes remerciements pour votre soutien, votre confiance et le temps consacré à ce travail. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté et permis de faire, du Master à la Thèse, de l'internat à la prise de poste. Merci pour m'avoir transmis le goût de la recherche et de la clinique.

Au Docteur Anatole Lécuyer, directeur de thèse : je te remercie d'avoir dirigé cette thèse, de m'avoir accompagné dans ce travail, de tout le temps accordé à mon suivi. Merci pour tes encouragements chaleureux, tes précieux conseils et pour tout ce que tu m'as appris.

Au Docteur Mélanie Cogné, co-encadrante de thèse : tu m'as fait l'honneur de suivre et conseiller tous ces travaux. Tu m'as encouragée dans cette voie et appris tant de choses. Reçois ici ma profonde considération pour tout ce que tu m'auras apporté. Merci de n'avoir jamais compté ton temps pour m'apprendre, me conseiller et me soutenir.

Au Professeur Stephanie Clarke, Rapporteur. Vous me faites l'honneur d'être rapporteur de cette thèse, recevez ici tous mes remerciements pour votre contribution.

Au Professeur François Cabestaing, Rapporteur. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté d'être jury de cette thèse et d'y participer comme rapporteur.

Au Docteur David Gasq, vous me faites l'honneur de participer au jury de cette thèse, un grand merci pour votre présence.

Au Professeur Pascal Giraux, je vous remercie vivement de votre présence et participation à ce jury de thèse.

Au Docteur Fabien Lotte, recevez mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être membre de ce jury.

Aux membres du comité de suivi de thèse, Madame Isabelle Merlet et Monsieur Bertrand Glize, un grand merci pour le temps consacré à ces comités, pour vos félicitations, vos encouragements et vos précieux conseils.

A Monsieur Thomas Prampart : un merci infini pour ta participation à ce travail. Ta gentillesse, ta bienveillance, ta pédagogie, ta sérénité sont autant de qualité que toutes les compétences professionnelles que tu auras pu apporter au projet.

Au Docteur Maud Guillen : un grand merci pour ta participation et ton aide. J'ai eu grand plaisir à travailler avec toi sur ce sujet. J'admire tes connaissances et ton professionnalisme.

Au Docteur Mathis Fleury : bravo et merci pour ton investissement dans ce travail ainsi que ta contribution importante au projet.

Un grand merci à la famille Inria pour son accueil, son soutien, son dynamisme et sa bonne humeur !

Je remercie la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Rennes pour son soutien dans ce projet.

Au Docteur Laurence Tricot-Le Mestric, et plus largement à l'équipe de Plémet, un merci particulier pour votre soutien, votre conciliance et pour m'avoir permis d'aller de l'avant dans ce projet le plus sereinement possible.

A tous les volontaires qui ont participé aux études de cette thèse, parmi lesquels famille, amis, collègues, curieux et bien évidemment patients, un grand merci pour votre engagement et votre intérêt !

Merci à Marine pour son soutien et l'amitié que l'on partage.

A Jordan : merci pour ton soutien et tes encouragements. Merci pour tout ce que tu m'apportes chaque jour.

Un merci éternel et inconditionnel à mon père et à ma mère, qui m'auront soutenue autant qu'ils auront pu dans ce long parcours. J'espère vous avoir rendus fiers.

En vous souhaitant une bonne lecture, qui je l'espère sera la plus agréable et stimulante possible !

" Cerveau : Appareil avec lequel nous pensons que nous pensons."
Ambrose Bierce

LISTE DES ABBREVIATIONS

ARAT	Action Research Arm Test
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
AVR	Antagonist Vibratory Response
BBT	Box and Block Test
BCI	Brain-Computer Interface
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CSP	Common Spatial Pattern
EEG	ElectroEncéphaloGraphie
EMG	ElectroMyoGraphie
EOG	ElectroOculoGraphie
ERD	Event Related Desynchronization
ERS	Event Related Synchronization
FMA-UE /FMA	Fugl-Meyer Assessment of Upper Extremity
HANDS	HAptic Neurofeedback Design for Stroke
HAS	Haute Autorité de Santé
HMD	Head Mounted Display
IM	Imagerie Mentale/Motrice
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
MAL	Motor Activity Log
MI	Cortex moteur primaire
MIQRS	Movement Imagery Questionnaire-Revised, Second Edition
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MPR	Médecine Physique et de Réadaptation
NFB	NeuroFeedBack
NFB-EEG	NeuroFeedBack basé sur l'ElectroEncéphaloGraphie
NHPT	Nine Hole Peg Test
PEM	Potentiel Evoqué Moteur
RV	Réalité Virtuelle
SEF	Stimulation Electrique Fonctionnelle
SI	Cortex Somatique Primaire
SII	Cortex Somatique Secondaire
SD	Standart Deviation
SMA	Aire Motrice Supplémentaire
SMR	Sensori Motor Rhythms
SOFMER	Société Française de Médecine Physique Et de Réadaptation
TVR	Tonic Vibration Reflex
WCNR	World Congress for NeuroRehabilitation

GLOSSAIRE

- **Brain-Computer Interface** (Interface Cerveau-Ordinateur en français)

Système de liaison directe entre un cerveau et un ordinateur permettant à un individu d'effectuer des tâches sans passer par l'action des nerfs périphériques et des muscles. Ce type de dispositif permet de contrôler par la pensée un ordinateur, une prothèse ou tout autre système automatisé, sans solliciter les bras, mains ou jambes.

- **Carpe**

Désigne le groupe d'os du poignet entre le radius, l'ulna (les os de l'avant-bras) et le métacarpe (les os de la main). Il articule l'avant-bras avec le métacarpe. Il désigne la région du corps humain qui correspond au poignet.

- **Event Related Desynchronization**

Modification des oscillations cérébrales secondairement à une stimulation, dans le sens d'une diminution de puissance relative phasique d'une certaine bande de fréquences.

- **Event Related Synchronization**

Modification des oscillations cérébrales secondairement à une stimulation, dans le sens d'une augmentation de puissance relative phasique d'une certaine bande de fréquences.

- **Haptique** (dispositif)

Système tactilo-kinesthésique physique ou mécanique, éventuellement robotique qui peut créer une communication entre un opérateur et une partie de son environnement. Il permet aux utilisateurs de concevoir, modeler et manipuler des objets dans un environnement virtuel avec un certain ressenti tactile et la perception kinesthésique (retour de force).

- **Imagerie mentale** (ou imagerie motrice ou imagerie de reproduction)

Consiste en le fait d'imaginer un mouvement ou un geste technique sans manifestation physique observable.

- **MI**

Diminutif représentant le cortex moteur primaire en anatomie fonctionnelle.

- **Proprioception** (ou sensibilité profonde)

Désigne la perception, consciente ou non, de la position des différentes parties du corps.

- **Neurofeedback**

Type de rétrocontrôle biologique mesurant les ondes cérébrales pour produire un signal qui peut être utilisé pour enseigner l'autorégulation et la modulation des fonctions cérébrales. Il est généralement fourni à l'aide de vidéo ou de son, avec un rétrocontrôle positif pour l'activité cérébrale souhaitée et un rétrocontrôle négatif pour l'activité cérébrale indésirable. En utilisant le NeuroFeedBack ElectroEncéphaloGraphique (NFB-EEG), l'individu peut obtenir un meilleur contrôle des paramètres neurophysiologiques, en induisant des changements dans le fonctionnement du cerveau et dans le comportement.

- **Sensori Motor Rhythms** (ou rythmes sensori-moteurs)

Ondes cérébrales au niveau du cortex sensori-moteur avec une fréquence comprise principalement entre 8 et 28 Hz.

- **Topoplot**

Carte topographique du scalp dans une vue circulaire en 2D représentant un champ de données.

INTRODUCTION

Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) représentent un problème majeur de santé publique et sont la principale cause de handicap acquis sévère chez les adultes dans les pays développés (Lecoffre et al., 2017; Schnitzler et al., 2014). On retrouve en 2010 une incidence de 17 millions d'AVC, avec une mortalité de 3 millions de cas dans le monde (Feigin et al., 2014). D'après la Haute Autorité de Santé (HAS), la prévalence avoisine les 140 000 nouveaux cas par an et jusqu'à 40 000 décès en France. L'AVC s'y classe en 3è cause de mortalité et en 1è cause de handicap acquis non traumatique (HAS, 2012). L'incidence de l'AVC augmentant avec l'âge, un nombre croissant de sujets atteints s'observe avec le vieillissement de la population (HAS, 2007). Sur le plan socio-économique enfin, le coût des soins associés à l'AVC est estimé à 8,7 milliards d'euros en 2007 (De Pouvourville, 2016). Parmi les séquelles possibles, le déficit moteur reste fréquent et concerne plus de 60% des sujets. L'atteinte motrice est souvent sévère et persistante au membre supérieur (5-25% des cas) (Daviet et al., 2006), sans retour d'une préhension utile au décours (Nakayama et al., 1994). Cette parésie (incomplète) ou paralysie (complète) aura pour conséquence une diminution de l'autonomie et de l'indépendance dans les activités de la vie quotidienne (Broussy et al., 2019). La récupération d'une fonction motrice efficace du membre supérieur constitue donc un enjeu majeur dans le domaine de la rééducation.

Après AVC, les progrès en termes de déficience motrice ont lieu essentiellement au cours des 15 premières semaines, corrélés à la sévérité du déficit initial (Stinear, 2017). A partir du 6ème mois (globalement considéré comme « phase chronique » après AVC), on décrira le déficit comme stable et séquellaire (Langhorne et al., 2011). Même au-delà de ce délai, les mécanismes de réorganisation plastique cérébrale des aires sensori-motrices restent des cibles de rééducation possible afin de permettre une récupération clinique et un meilleur contrôle du membre supérieur atteint (Nudo et al., 1996). Il est désormais important de comprendre au mieux les mécanismes physio-pathologiques cérébraux afin de proposer des thérapeutiques les plus optimales possibles.

La rééducation motrice post-AVC a émergé dans les années 1950, basée sur des concepts de réapprentissage moteur et de neuro-facilitation proprioceptive sollicitant la dimension cognitive du mouvement. Les techniques de rééducation par facilitation neuro-musculaire sont sous-tendues par des concepts de stimulation sensitive, révélant une boucle neurale efficace, avec

une réafférentation sensorielle au service de la réorganisation motrice cérébrale (Sallés et al., 2017).

Ma thèse s'intéresse au NeuroFeedBack (NFB) qui est une technique d'interface cerveau-machine utilisée en rééducation motrice. Le NFB est un dispositif de communication permettant à l'utilisateur de moduler son activité cérébrale en fonction des objectifs à atteindre, et de la corriger en fonction des feedbacks (ou retours) qui lui sont donnés. Utilisée et développée depuis une vingtaine d'années, cette technique a démontré son intérêt dans la rééducation post-AVC, pour réorganiser la plasticité cérébrale des aires sensori-motrices atteintes. Pour améliorer son fonctionnement, il reste de nombreux défis à résoudre dans différents domaines. L'efficience du traitement du signal, la contribution des différents types de feedback, la qualité des retours sensoriels sont autant d'éléments neuroscientifiques à optimiser. En informatique, il reste primordial de développer les compétences d'apprentissage homme-machine. Enfin pour les applications cliniques, il parait nécessaire d'homogénéiser les pratiques et la méthodolgie des études en termes d'inclusion des patients, de programme d'entrainement en NFB et d'évaluation.

Mon travail portera plus spécialement à l'amélioration de ces feedbacks rendus au sujet pour augmenter l'activité cérébrale dans les régions cibles et améliorer la récupération motrice du membre supérieur après AVC. J'ai souhaité étudier de nouvelles approches rééducatives utilisant le NFB, en utilisant des feedbacks à action proprioceptive. Je me suis particulièrement intéressée au retour par vibration tendineuse qui est un moyen de stimulation proprioceptive semblant prometteur en rééducation motrice, qui favorise la production d'illusion de mouvement activatrice de la boucle sensori-motrice neurophysiologique que l'on cherche à réveiller après AVC. Nous avons associé à cette vibration un complément visuel en réalité virtuelle afin de créer un outil stimulant, combiné, créant un véritable feedback haptique. L'objectif de ce travail est de proposer de nouveaux moyens de rééducation motrice pour la récupération du membre supérieur à la phase chronique de l'AVC, en proposant des méthodes rééducatives plus motivantes pour le sujet et plus efficaces cliniquement sur la fonction motrice.

Mon travail de thèse intègre plusieurs domaines de compétences parmi les neurosciences, la rééducation neurologique clinique, l'expertise technique informatique et met en avant l'enjeu de la multidisciplinarité dans le développement des techniques d'interface cerveau-machine dans le domaine médical.

Ce manuscrit est construit sous la forme d'une thèse d'articles, organisée en 4 parties :

- Un état de l'art ***(PARTIE 1)*** décrivant les connaissances physiopathologiques et technologiques nécessaires à la compréhension des grands concepts de fonctionnement du NFB et des outils de stimulation proprioceptive, concernant la population post-AVC.
- Une description de la plateforme technologique créée et utilisée dans le but de nos expérimentations ***(PARTIE 2)***.
- Une partie expérimentale ***(PARTIE 3)*** que j'ai menée pour ma thèse, divisée en 3 chapitres ***(Figure 1)***. La Figure 1 représente une boucle de NFB avec les feedbacks d'intérêt de cette thèse. Chaque encadré désigne le champ de travail pour chaque étude réalisée (présentée en chapitre). Le chapitre 1 étudie l'influence des stimuli visuels sur l'illusion de mouvement induite par la vibration tendineuse (Articles publiés). Le chapitre 2 étudie l'effet des stimulations visuo-proprioceptives du membre supérieur sur l'excitabilité corticale (Article publié). Le chapitre 3 présente l'étude expérimentale en cours sur le Neurofeedback avec feedback visuo-proprioceptif.
- Une discussion générale ***(PARTIE 4)*** sur les études présentées et nos perspectives de travail sur l'adaptation des paramètres de NFB au contexte clinique.

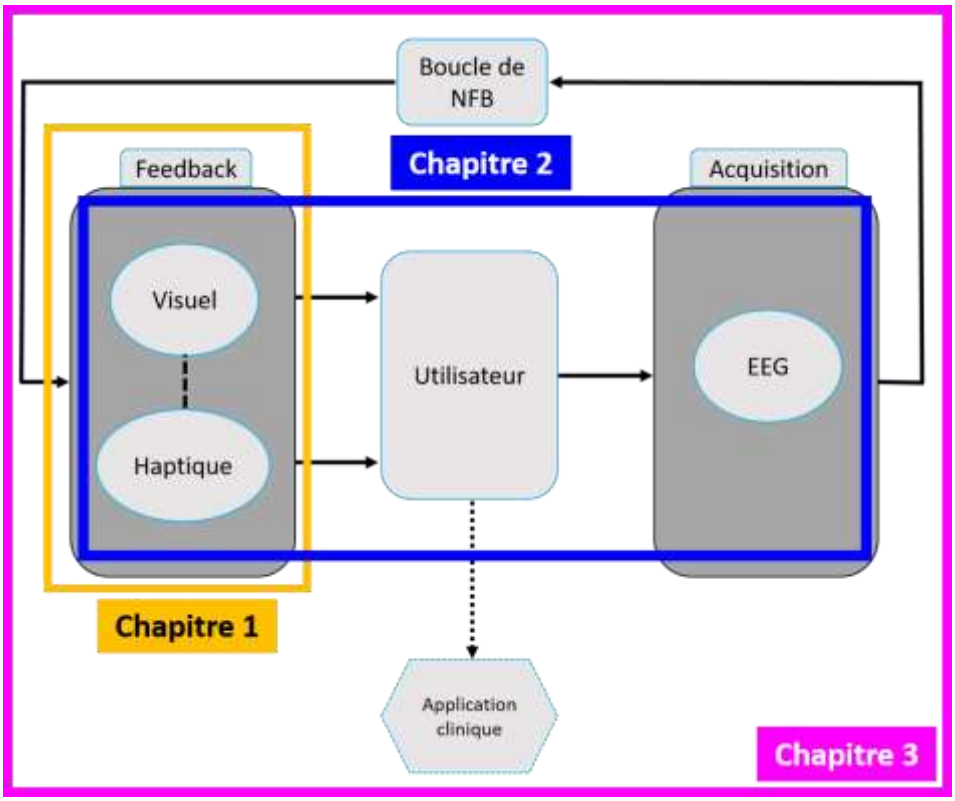


Figure 1 : Boucle de Neurofeedback et cibles de travail de la thèse
Chapitre 1 : étude et évaluation des feedbacks combinés possibles (vibrotactile, réalité virtuelle)
Chapitre 2 : étude en EEG de l'effet des feedbacks combinés retenus (vibrotactile et RV entrainant une stimulation visuo-proprioceptive) sur les régions motrices cérébrales
Chapitre 3 : étude d'un entrainement en NFB avec feedback combiné sur la fonction motrice du membre supérieur et l'excitabilité corticale des régions motrices après AVC

Mon rôle :

Présentant un intérêt certain pour la recherche en Neurosciences, mon travail de thèse a consisté en la réalisation du Projet HANDS (HAptic Neurofeedback Design for Stroke) composé d'une série d'études pour évaluer l'effet d'un entraînement en Neurofeedback avec retour visuo-proprioceptif sur l'excitabilité corticale et la motricité du membre supérieur après AVC. Ce projet a été monté en 2018-2019 par l'équipe médicale du service de Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Rennes, dirigé par le Professeur Isabelle Bonan, l'équipe Hybrid d'Inria de Rennes dirigé par le Directeur de Recherche-Inria Anatole Lécuyer, et avec investigateur principale le Docteur Mélanie Cogné qui m'a supervisée pour toutes les étapes du projet. Pour répondre aux besoins expérimentaux, j'ai également participé à la discussion et à l'élaboration des concepts technologiques concernant les dispositifs de traitements de signaux et les dispositifs haptiques.

Dans ce cadre, j'ai réalisé :

- La construction des hypothèses et des objectifs d'étude
- La conception et la mise en place des dispositifs expérimentaux originaux basés sur des technologies de réalité virtuelle (retours visuels 3D), retour vibrotactile
- La rédaction du protocole d'étude validé en Comité d'Ethique
- La recherche et l'inclusion de tous les sujets participants
- La réalisation et l'assurance du bon déroulement de tous les protocoles expérimentaux
- L'analyse statistique des données
- La rédaction des articles correspondants
- La présentation orale et ou écrite des travaux en congrès nationaux et internationaux

PARTIE 1 : ETAT DE L'ART

Nous allons développer ici les concepts nécessaires à la compréhension du fonctionnement du NFB. Nous aborderons d'abord les mécanismes de physiopathologie cérébrale après AVC, qui apportent les connaissances nécessaires à l'optimisation d'une rééducation neurologique adaptée. Nous définirons les grands principes du NFB et la littérature existante en rééducation motrice. Nous discuterons du fonctionnement des feedbacks que nous souhaitons développer : la vibration tendineuse induisant des illusions de mouvement basée sur des notions de boucle proprioceptive, ainsi que les outils de réalité virtuelle. Nous formulerons enfin nos hypothèses et objectifs de travail à la fin de cette partie.

1. Physiopathologie cérébrale & récupération motrice après AVC

L'accident vasculaire cérébral se révèle par la survenue brutale d'un déficit neurologique focal. Les déficiences neurologiques secondaires à l'AVC peuvent être variables et multiples en fonction des zones lésionnelles. L'atteinte des fonctions motrices est un des troubles les plus fréquents, prédominant au membre supérieur avec des handicaps persistants et sévères dans plus de deux tiers des cas et dans ce cas corrélé à l'absence d'intégrité des voies motrices (Coupar et al., 2012). Le déficit moteur découlant de l'affection cérébrale entraîne une baisse de l'autonomie en vie quotidienne, ainsi qu'un handicap social et professionnel (Broussy et al., 2019). L'objectif en rééducation est donc la récupération d'une fonction motrice efficace (et notamment du membre supérieur dans le cas d'une parésie sans préhension utile) pour favoriser l'indépendance et la qualité de vie des sujets affectés après un AVC.

Je me suis intéressée dans ma thèse à une nouvelle approche rééducative pour le membre supérieur qui est le Neurofeedback, afin de répondre aux objectifs de soins et de demandes dans ce domaine. En effet, malgré l'usage des thérapies traditionnelles et de nouvelles techniques de rééducation motrice post-AVC (thérapie robotisée, Réalité Virtuelle (RV), stimulation cérébrale non-invasive) (Langhorne et al., 2009; Raffin and Hummel, 2018), la récupération d'une motricité au membre supérieur reste souvent incomplète.

Depuis une vingtaine d'années, des études ont révélé le potentiel des interfaces cerveau-ordinateur (ou cerveau-machine ou Brain-Computer Interfaces (BCI)), parmi lesquelles le Neurofeedback (ou « restorative BCI ») pour venir en aide aux thérapies traditionnelles afin de stimuler la plasticité neuronale dans les zones motrices cérébrales et favoriser l'amélioration fonctionnelle des membres supérieurs (Kakuda, 2020).

Pour comprendre cette approche rééducative, il est nécessaire de bien appréhender la neuro-physiopathologie après AVC, qui est étudiée essentiellement par le biais de l'imagerie cérébrale fonctionnelle. On reconnaît qu'une grande partie de la récupération des fonctions motrices se produit dans les trois premiers mois suivant l'AVC, fortement corrélée avec le degré de sévérité du déficit moteur originel (Stinear, 2017). Le déficit moteur est ensuite considéré comme stable et chronique généralement à partir du sixième mois. Concernant la réorganisation spatiale post-lésionnelle, on observe une augmentation de l'activité corticale controlatérale à la lésion avec une baisse d'activité du côté lésé dans les premières semaines. Une re-latéralisation des activations du côté lésionnel s'observe ensuite dans les situations de bonne récupération clinique jusqu'au quatrième mois après l'AVC, se manifestant comme une rééquilibration des activations corticales ***(Figure 2)***. L'utilisation persistante d'un réseau de compensation controlatéral à la lésion se traduirait par une récupération de mauvaise qualité et par la persistance d'un déficit séquellaire, souvent lorsque l'intégrité des voies motrices a été affectée. On retrouve néanmoins dans la littérature existante des éléments en faveur d'une poursuite de l'amélioration des fonctions motrices à la phase chronique, grâce à différents mécanismes de réorganisation plastique cérébrale complémentaires les uns des autres, comme le recrutement d'aires corticales dans l'hémisphère lésé et l'extension des zones fonctionnelles adjacentes au site lésé (Chollet and Weiller, 1994; Di Pino et al., 2014; Nudo et al., 1996). En dehors de ces observations anatomiques à grande échelle, les fonctions motrices demeurent complexes. Elles passent par différents circuits neuronaux et sont intégrées en réseaux. Il est essentiel de comprendre l'impact de la lésion sur cette boucle, et son implication physiopathologique post-AVC pour améliorer l'objectif de rééducation.

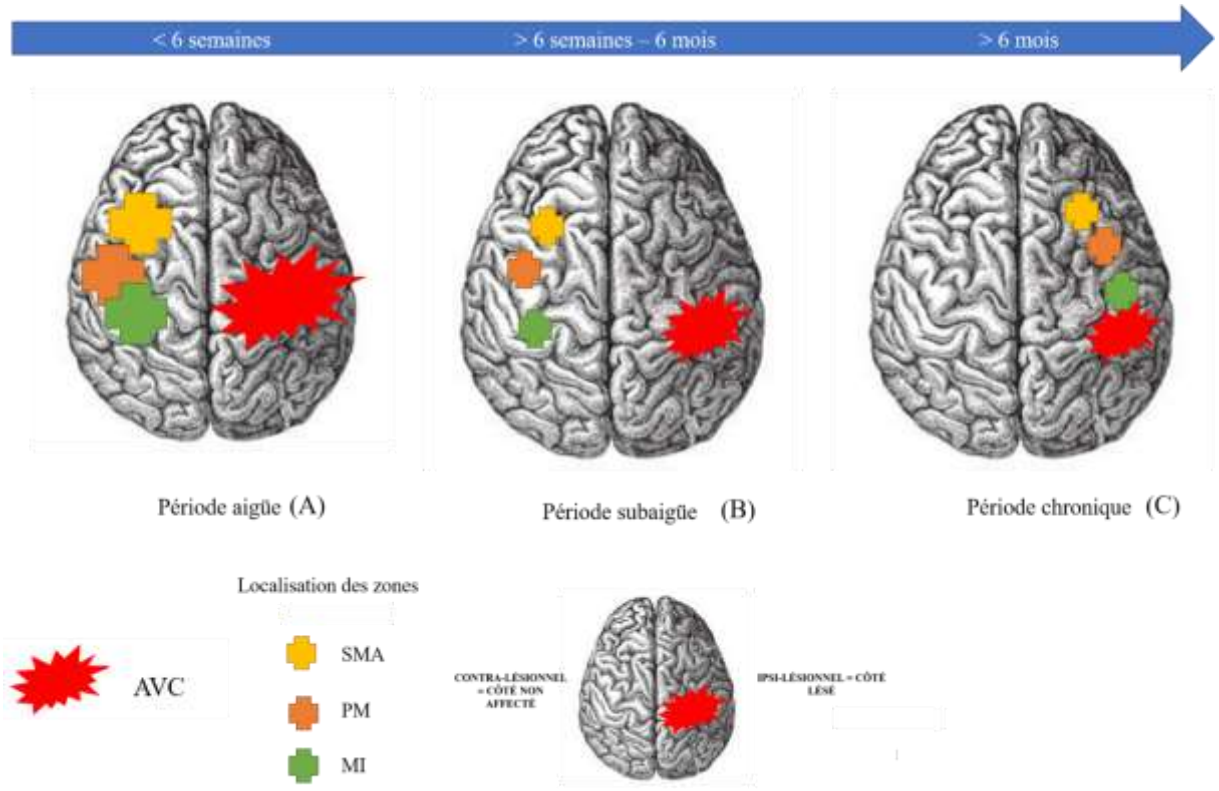


Figure 2 : Mécanisme de récupération physiologique cérébrale dans les régions motrices après AVC
A) En période aigüe, augmentation de l'activité des aires motrices contra-lésionnelles
B) Diminution de l'activité des régions motrices contra-lésionnelles au cours des premiers mois suivant l'AVC
C) Augmentation de l'activité des régions motrices ipsi-lésionnelles après plusieurs mois
(*SMA* : aire motrice supplémentaire ; *PM* : aire pré-motrice ; *MI* : aire motrice primaire)
Figure issue des travaux du Dr Maud Guillen, Neurologue, CHU de Rennes, 2021

En général, l'objectif des thérapies rééducatives est de stimuler la plasticité cérébrale en favorisant l'activité des aires motrices et pré-motrices cérébrales ipsi-lésionnelles.

2. Neurofeedback

Nous allons présenter dans cette section les principes généraux de fonctionnement du Neurofeedback, puis plus précisément les mécanismes d'action du Neurofeedback basé sur l'électroencéphalographie, et enfin réaliser une revue de la littérature concernant l'utilisation du Neurofeedback en rééducation, au moyen des feedbacks proprioceptifs et de la réalité virtuelle.

2.1. Principe général du Neurofeedback

Le Neurofeedback, faisant partie des interfaces cerveau-ordinateur, est un dispositif de communication et de contrôle qui permet à l'utilisateur d'interagir avec l'environnement en utilisant sa propre activité cérébrale. Le terme équivalent émergeant de la littérature peut-être "restorative BCI" désignant la finalité d'une modulation et d'une rééducation cérébrale. Le paramètre physiologique ou biomarqueur relatif à la fonction à améliorer, par exemple l'activité cérébrale dans les zones motrices en cas de rééducation motrice des membres supérieurs, est mesuré puis traité par une interface technique afin de donner à l'utilisateur une information simple, continue et en temps réel (c'est-à-dire un feedback) lui permettant de s'autoréguler. Le biomarqueur se définit comme un indicateur des processus biologiques normaux ou pathologiques reliés à une fonction. Les changements allant dans la bonne direction sont récompensés et renforcés positivement par un retour d'information (feedback) motivant le sujet et permettant ses progrès (Wolpaw et al., 2020). Le NFB est une autre façon d'utiliser le biomarqueur comparé aux paradigmes BCI traditionnels, malgré l'utilisation de technologies similaires. En effet, historiquement, les systèmes BCIs avaient une finalité d'aide "assistive BCI", pour contrôler grâce à la modulation cérébrale des dispositifs externes à visée interactive (pour l'utilisation du dispositif comme des prothèses de membre, des fauteuils pour se déplacer, des ordinateurs pour communiquer…) (Kawala-Sterniuk et al., 2021). A présent, cette différenciation de concepts a évolué pour arriver au terme de "restorative BCI", que nous appellerons ici le NFB. Cette technique va permettre à l'utilisateur d'améliorer son activité mesurée dans l'espoir : d'un renforcement de l'état sous-jacent, de développer des stratégies d'apprentissage de manière consciente et volontaire, de moduler son activité cérébrale dans un certain but, par exemple pour réorganiser les régions motrices cérébrales lésées, optimiser les capacités d'attention...

Le fonctionnement du NFB est décrit ci-dessous ***(Figure 3)***.

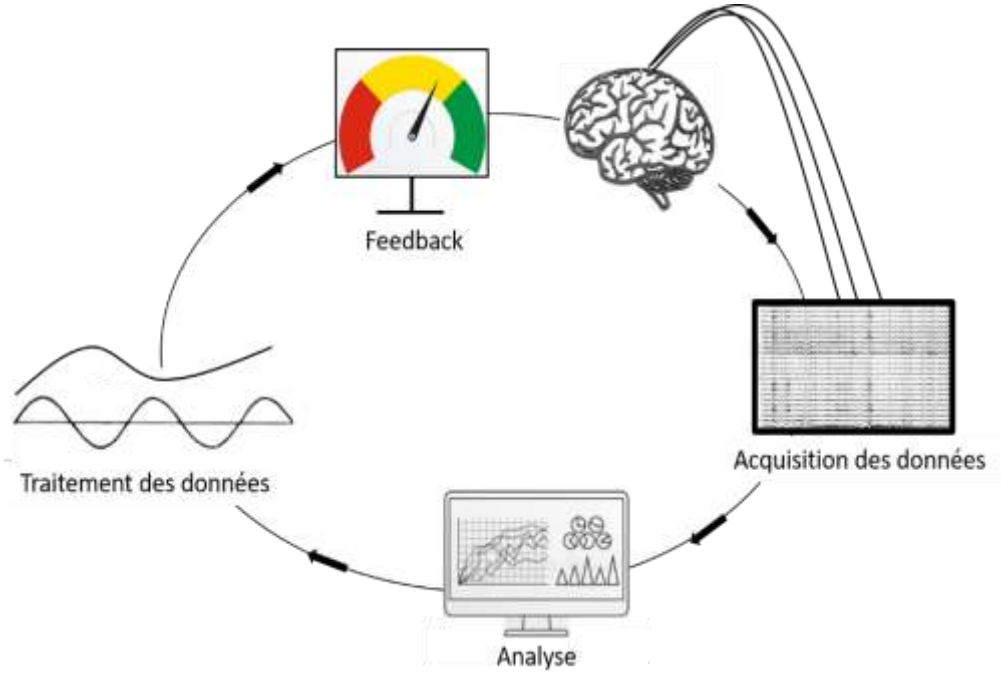


Figure 3 : Concept général du Neurofeedback

Le NFB, comme la globalité des interfaces cerveau-machine, est une technologie au coeur d'une activité multidisciplinaire, regroupant deux grandes communautés dont les rôles sont intriqués : plutôt clinicienne d'une part en lien avec la finalité d'utilisation dans le milieu de la santé et ingénierique d'autre part en lien avec le développement technologique de l'outil et les contraintes techniques. Les connaissances nécessaires peuvent regrouper les domaines des neurosciences, du médical, de l'informatique, du traitement du signal…Cette transdisciplinarité permet l'assurance de dispositifs les plus sophistiqués possible au service d'un bénéfice pour l'utilisateur.

Le NFB peut être utilisé pour la modulation de différentes cibles cérébrales en fonction de l'objectif. Ces zones anatomiques ou réseaux cérébraux à stimuler sont divers et de nombreux marqueurs neurophysiologiques peuvent être étudiés, correspondant à des événements électrophysiologiques singuliers. Par exemple, les biomarqueurs de type Steady-State Visual Evoked Potential (SSVEP) sont des signaux remarquables lors des stimulations visuelles à des fréquences spécifiques, historiquement connues pour être captées au maximum dans les régions occipitales, en regard des aires visuelles primaires (Müller et al., 1997). Les SSVEP sont utilisés dans la recherche concernant la vision et l'attention, et présentent l'avantage d'être facilement repérables et exploitables. Pour la modulation des régions

motrices, la plupart des études cherchent à stimuler le cortex moteur primaire ipsi-lésionnel (MI) et les aires pré-motrices associées, en se basant sur les connaissances actuelles de la plasticité cérébrale issues des travaux en imagerie fonctionnelle (Favre et al., 2014) (**Figure *2***). D'autres études ont cherché des nouvelles cibles ipsi-lésionnelles, telles que l'aire motrice supplémentaire, reliée au faisceau cortico-spinal (Lioi et al., 2020; Mehler et al., 2019; Mihara et al., 2013) avec des résultats incertains. D'autres études encore se sont orientées vers l'exploration de l'intégrité du faisceau cortico-spinal pour prédire la récupération motrice et la faisabilité d'utilisation du NFB (Soulard et al., 2020; Stinear, 2017). Enfin, des hypothèses de stimulation du cervelet ont été à l'étude dans des situations où le réseau moteur principal était trop affecté par les lésions (Wessel and Hummel, 2018). De nouveaux biomarqueurs émergent, portés par le concept de connectivité neuronale, qui prend en compte la possibilité de certaines régions du cerveau de communiquer et interagir à distance les unes des autres, en réseau organisé (Gonzalez-Astudillo et al., 2021; Mottaz et al., 2015).

Afin d'enregistrer correctement l'activité cérébrale, il est nécessaire de disposer d'un système d'acquisition non invasif adapté, pour extraire les caractéristiques pertinentes liées au biomarqueur cérébral ***(Tableau 1)***. Il en existe différents types : ElectroEncéphaloGraphie (EEG), Near-InfraRed Spectroscopy (NIRS), Imagerie fonctionnelle par Résonance Magnétique (IRMf) et MagnétoEncéphaloGraphie (MEG). Les systèmes les plus fréquemment utilisés sont l'EEG et l'IRMf. L'EEG dispose de l'avantage d'une résolution temporelle avancée, tandis que l'IRMf présente l'avantage d'une résolution spatiale excellente, mais avec des difficultés d'accès à la machine (contraintes technique, dispositif coûteux) en contrepartie. L'objectif de ces systèmes d'acquisition est d'obtenir le plus d'information cérébrale en temps réel, avec l'application technique la plus pratique, abordable et confortable possible. Ils doivent répondre à certains critères : accessibilité, faisabilité, efficacité, précision, adaptabilité au contexte (l'état clinique de l'utilisateur). L'évolution technologique permet actuellement de développer des systèmes hybrides, regroupant 2 méthodes d'acquisition pour permettre une complémentarité. Le plus étudié est le système couplé EEG-IRMf en NFB optimisant les résolutions spatiales et temporelles de chaque modalité (Perronnet et al., 2020). Une récente étude pilote testait cet outil chez des sujets après AVC, dans un objectif de rééducation du membre supérieur en NFB-EEG-IRMf (Lioi et al., 2020). Les résultats suggéraient une faisabilité technique et un moyen d'accès à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques après AVC, comme l'évaluation de l'intégrité des faisceaux cortico-

spinaux corrélée à la récupération clinique fonctionnelle après la rééducation. L'étude mettait en avant les limites d'utilisation de ce système sur le plan technique et pratique.

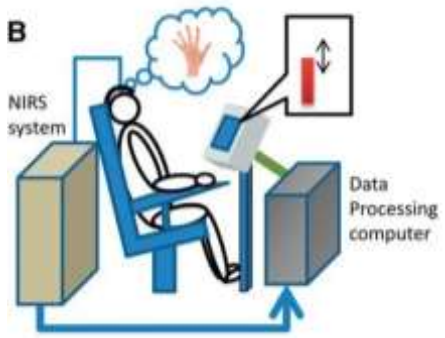
	EEG	IRMf	NIRS	MEG
Illustration				
Description	Mesure les différences de potentiel électrique entre des électrodes sur le scalp	Mesure les changements de niveau d'oxygénation dans la circulation cérébrale par analyse de la magnétisation (signal BOLD) corrélée à l'activité neuronale	Mesure les changements dans l'absorption de la lumière infrarouge entre l'oxyhémoglobine et la désoxyhémoglobine des vaisseaux sanguins à la surface du cerveau	Capture les champs magnétiques générés par les mouvements ioniques neuronaux
Biomarqueurs	Event Related Desynchronization / Event Related Synchronization	BOLD dans les régions d'intérêts Connectivité	Valeur de l'oxyhémoglobine/ désoxyhémoglobine	Modulation des rythmes µ

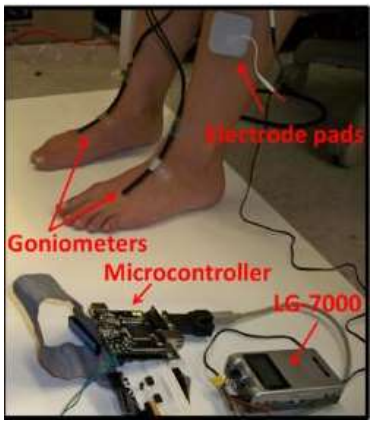
	Connectivité			
Résolution spatiale	20 mm	1 mm	10 mm	15 mm
Résolution temporelle	1 ms	1 s	10 ms	1 ms
Limites	Craniectomie	Dispositif métallique implantable Implant cochléaire Claustrophobie	Craniectomie	
Cible	Corticale	Corticale et sous-corticale	Corticale	Corticale
Temps d'installation	15-20 min Selon le nombre d'électrodes	1-10 min Selon le handicap moteur	1-5 min	1-5 min Selon le handicap moteur

Tolérance	Excellente	Bonne	Excellente	Bonne
Effets indésirables	Non	Non	Non	Non
Portabilité	Oui	Non	Oui	Non
Utilisation en pratique clinique	Très importante	Importante	Peu	Peu
Difficulté technique	Artéfacts aux mouvements	Artéfacts aux mouvements	Artéfacts aux mouvements	Artéfacts aux mouvements
Coût	100 - 20 000 euros	1-5 millions d'euros	15 000 euros	2 millions

Tableau 1 : Description des systèmes d'acquisition utilisés en BCI

Enfin, le NFB est basé sur le principe d'un rendu (ou retour) d'information à l'utilisateur afin qu'il puisse avoir connaissance de ses performances pour les adapter et les améliorer : c'est le feedback. Il peut prendre différentes formes : visuel, réalité virtuelle, haptique, auditif, combiné... Le feedback visuel consiste en un format d'information visuelle (symbolique comme une jauge qui se remplit/se vide ou bien représentatif comme une main en mouvement d'ouverture et fermeture) sur un écran devant l'utilisateur. Il a été très largement utilisé dans la littérature grâce à sa simplicité d'utilisation (Mihara et al., 2013) et issu des protocoles Graz utilisant des indicateurs visuels de base (Pfurtscheller et al., 1993). Il existe d'autres types de feedbacks touchant à l'haptique, avec retour proprioceptif ou bien électrique : réalité virtuelle, vibrotactile, vibration tendineuse, orthèse motorisée, Stimulation Electrique Fonctionnelle (SEF) ***(Tableau 2)***. Le feedback en réalité virtuelle utilise les propriétés de retour visuel, en représentant des images aussi réelles que possible permettant une immersion et une illusion de réel. Il existe aussi des feedbacks auditifs sous la forme de variations de fréquence ou d'intensité de sons. Cette modalité auditive a démontré son utilité pour l'aide à la marche dans certaines situations de rééducation de travail de la posture (Jung et al., 2020). Le choix du feedback peut dépendre des dispositifs technologiques disponibles, mais aussi des enjeux (rééducation, jeux) et des préférences de l'utilisateur (Fleury et al., 2020).

Type de feedback	**Référence**	**Illustration**
Visuel	(Mihara et al., 2013)	Jauge visuelle 
	(Pichiorri et al., 2015)	Apparence de main

Réalité virtuelle immersive	(Vourvopoulos et al., 2019)	
Stimulation Electrique Fonctionnelle	(Do et al., 2011)	
Orthèse	(Ramos-Murguialday et al., 2012)	

Dispositif Robotisé	(Bhagat et al., 2020)	
Vibration tendineuse	(Barsotti et al., 2018)	Vibration du coude associée à une main virtuelle

Tableau 2 : Illustration de différents feedbacks utilisés dans la littérature BCI

Pour la rééducation du membre supérieur, le NFB est basé sur le paradigme de l'Imagerie Mentale (IM) (ou bien imagerie motrice), qui a déjà fait ses preuves en thérapie adjuvante dans la prise en charge des pathologies neurologiques ou de la douleur chronique (Machado et al., 2019; Mulder, 2007). Si l'IM est bien réalisée, une activité dans les régions motrices d'intérêt pourra se détecter et conduire à la production du feedback. L'IM, qui consiste à imaginer une action motrice sans mouvement réel, est un outil permettant de stimuler les zones motrices du cerveau. Il est maintenant bien décrit que l'IM active certaines structures cérébrales impliquées dans l'exécution motrice, notamment les aires pré-motrices, motrices supplémentaires, cingulaires, corticales pariétales, les ganglions de la base et le cervelet (Decety, 1996; Kilintari, 2016). Il existe 2 types d'IM : l'imagerie mentale dite visuelle (à la 3ème personne) et l'imagerie mentale dite kinesthésique (à la 1ère personne). L'IM visuelle

consiste à visualiser le mouvement, et est souvent plus simple et plus facile à comprendre pour les sujets non entraînés. A l'inverse, l'IM kinesthésique concerne plutôt les sujets habitués à l'IM (par exemple les musiciens ou athlètes de haut niveau). Cette seconde technique consiste à réaliser la tâche motrice avec une sensation de mouvement (motrice et sensitive). Plus difficile à élaborer, elle permet d'activer les mêmes réseaux neuronaux que de réels mouvements, comme le témoigne certaines études en imagerie fonctionnelle (Chholak et al., 2019), et semble donc être à privilégier dans le domaine de la rééducation. L'intérêt principal d'utiliser l'imagerie mentale pour la stimulation corticale motrice est d'ajouter un nouvel outil rééducatif dans les populations nécessitant une rééducation motrice, en leur permettant de produire un exercice cognitif plutôt que moteur, qui parait parfois difficilement réalisable en cas de paralysie. Dans un concept proche, l'intention de mouvement (ou Motor Attempt) est définie comme la tentative de bouger un segment de membre paralysé avec peu ou pas de mouvement. Selon certains auteurs, l'intention de mouvement semble produire de meilleures performances de classification en BCI (c'est-à-dire une meilleure reconnaissance et discrimination du signal détecté), avec des activations corticales similaires à l'IM (Chen et al., 2021; Mansour et al., 2021).

Pour ce travail, nous avons souhaité utiliser un protocole de NFB-EEG en nous intéressant spécifiquement aux feedbacks les plus efficaces possibles pour la rééducation motrice post-AVC. Nous allons détailler dans les chapitres suivants le fonctionnement du NFB basé sur l'EEG puis exposer la littérature des études en BCI et NFB avec feedbacks proprioceptifs, puis nous présenterons les feedbacks utilisés dans notre travail associant réalité virtuelle et vibration tendineuse.

2.2. Neurofeedback - EEG

J'ai utilisé le Neurofeedback basé sur l'ElectroEncéphaloGraphie (NFB-EEG), c'est-à-dire l'enregistrement de l'activité électrique du cerveau et de son autorégulation par le sujet (Abiri et al., 2019), en ciblant ici l'analyse et le contrôle de l'état d'activation des zones sensori-motrices cérébrales. Parmi d'autres techniques d'acquisition possibles, l'EEG s'est révélé l'outil présentant le plus d'intérêts et d'avantages. Nous allons exposer ses modalités de fonctionnement ci-dessous.

L'EEG, dans cette application, est bien maitrisée, facilement disponible par rapport aux autres dispositifs d'acquisition, et ses modalités techniques sont bien décrites dans la littérature sur le NFB. Il s'agit d'un outil ancien, en continuel développement depuis la fin du 19ème siècle, utilisé en pratique clinique et en recherche. Il demeure aussi le premier et le principal dispositif utilisé en NFB, notamment dans la rééducation post-AVC (Bai et al., 2020). Son application est bien tolérée, avec peu de contre-indications ***(Tableau 1)***. Désormais, avec le développement des technologies, le système dispose de plus en plus d'électrodes avec la possibilité d'un EEG haute résolution et une meilleure spécificité spatiale. Le système d'acquisition devient même transportable au lit du patient, voire à son domicile dans certaines situations. Il existe cependant certaines limites : pas de projection possible sur les structures cérébrales profondes, artéfacts d'acquisition, résolution spatiale médiocre. Le développement futur s'oriente vers des systèmes EEG plus performants, avec des facilités d'installation et de confort comme les électrodes sèches (Grozea et al., 2011; Pei et al., 2018). De fait, le NFB-EEG est largement utilisé dans le domaine de la recherche et dans la sphère clinique en raison de ses nombreux avantages comme son faible coût, sa portabilité et sa haute résolution temporelle.

L'activité électrique qui est enregistrée en EEG provient principalement des neurones pyramidaux des couches III, V, VI du cerveau. Le signal détecté est issu de la synchronisation spatio-temporelle de l'activité de ces neurones. Les oscillations cérébrales enregistrées pendant l'EEG seul (ou bien le NFB-EEG) en regard des électrodes correspondantes aux aires somato-sensorielles et motrices sont traitées pour calculer les caractéristiques du Neurofeedback, par des algorithmes spécifiques. Les rythmes les plus étudiés sont les Rythmes Sensori-Moteurs (SMR), constitués d'oscillations d'ondes cérébrales enregistrées dans le cortex somato-sensoriel et moteur à partir d'électrodes principalement en C3 (pour le cortex moteur gauche) et C4 (pour le cortex moteur droit) et détectables à des fréquences de 8 à 28 Hz (Neuper and Pfurtscheller, 2001). Ces rythmes SMR sont représentés par les Event Related Desynchronization (ERD), neuro-marqueurs des activations motrices cérébrales bien décrits dans la littérature existante (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999; Pfurtscheller and Neuper, 2001). Les ERDs correspondent à l'atténuation de la puissance des signaux EEG spontanés dans les bandes μ (8-13 Hz) et β (13-28 Hz) normalement observés autour du cortex moteur, déclenchés par l'intention et/ou l'exécution d'un mouvement. Les Event Related Synchronization (ERS) représentent, à l'inverse des ERDs, une augmentation de puissance des signaux EEG dans les rythmes SMR, et apparaissent en fin de mouvement. En effet, les rythmes SMR peuvent être modifiés lors de l'exécution de mouvements passifs et actifs mais aussi lors de la préparation et

l'imagination du mouvement (Lotze et al., 1999), d'où l'utilisation des techniques d'imagerie mentale.

2.3. Neurofeedback & rééducation

Nous allons rassembler dans ce chapitre la littérature établie sur le NFB (restorative BCI) dans la rééducation motrice. Nous avons, pour cette revue de littérature, fait le choix de ne pas formellement exclure les études ciblant le champ des "assistive" BCIs, car les fonctionnements technologiques semblables apportent ici une base de connaissance essentielle à la compréhension et à la pratique. Le BCI en général va consister en une interface cerveau-machine pour moduler certaines zones cérébrales afin de répondre à un objectif (détection des signaux cérébraux, apprendre à moduler un signal cérébral pour déclencher un feedback ou bien un dispositif externe). Le NFB présente une finalité de modulation des réseaux cérébraux afin de modifier la plasticité cérébrale et en faire ressortir des nouvelles compétences physiques (par exemple pour rééduquer son membre supérieur après AVC). Les termes BCI et NFB étant parfois intriqués et confusants dans la littérature (certains travaux décrivant le premier terme comme un champ d'activité du second, d'autres travaux suggérant l'exact inverse, d'autres travaux encore les considérant comme une même catégorie (Birbaumer et al., 2009), nous privilégierons ici le terme de NFB autant que possible.

Historiquement, ce sont les pathologies neurologiques avec situations de handicap moteur (telles que paralysie cérébrale, sclérose en plaques, locked-in syndrome, sclérose latérale amyotrophique, AVC, myopathie…) qui étaient les principales cibles d'utilisation thérapeutique des "assistive" BCIs. Le développement des "restorative" BCIs a ensuite rapidement révélé son intérêt dans la prise en charge de ces pathologies, dans le but de récupérer des fonctions déficientes et de stimuler la plasticité cérébrale adaptative (Wolpaw et al., 2020).

Le NFB a déjà été utilisé dans de nombreux domaines en thérapeutique : en psychiatrie pour le Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) (Lambez et al., 2020) qui visait à moduler les oscillations thêta et bêta dans les aires fronto-centrales, pour les troubles dyslexiques (Breteler et al., 2010), pour le traitement de l'épilepsie pharmaco-résistante (Walker and Kozlowski, 2005) et pour le traitement des troubles de l'attention chez les sujets après traumatisme crânien (Rostami et al., 2017). C'est pour le traitement des TDAH que le NFB a pu initialement démontrer une efficacité avec les niveaux de preuve les plus importants,

sur des études de qualité méthodologique robustes et une littérature riche et développée. Les autres champs thérapeutiques, de la neurologie ou de la rééducation, n'ont pas toujours permis de conclure de façon certaine sur l'efficacité du NFB, souvent pour des raisons de faisabilité et difficulté méthodologique dans ces domaines. Depuis une dizaine d'années, les suggestions issues de la littérature ont favorisé les efforts méthodologiques des travaux de recherche pour l'acquisition et la démonstration des niveaux de preuve intéressants et prometteurs dans ces applications.

Depuis les années 1990, le NFB est aussi un outil développé pour faciliter la récupération motrice après AVC. Une riche littérature existe désormais concernant l'utilisation des BCIs/NFB dans ce domaine. A notre connaissance, nous retrouvons 11 revues de la littérature et méta-analyses compilant les études sur le domaine depuis 2015 parmi lesquelles 4 méta-analyses associées à des revues systématiques de la littérature (Bai et al., 2020; Cervera et al., 2018; Kruse et al., 2020; Mansour et al., 2021), 3 revues systématiques de la littérature (Baniqued et al., 2021; Carvalho et al., 2019; Monge-Pereira et al., 2017) et 4 revues de la littérature (López-Larraz et al., 2018; Mane et al., 2020; Remsik et al., 2016; Soekadar et al., 2015). Les objectifs des revues étaient (1) d'évaluer l'efficacité d'un entraînement en NFB pour la rééducation motrice après AVC à court et long terme, (2) comparer l'efficacité des feedbacks utilisés notamment proprioceptifs par rapport aux feedbacks visuels ou à la rééducation traditionnelle, (3) évaluer l'impact des phénomènes de neuroplasticité cérébrale liés au traitement, (4) étudier l'efficacité clinique des différents paradigmes utilisés en NFB. Une revue centrait particulièrement sa recherche sur l'évaluation des feedbacks proprioceptifs ***(Voir Section 2.4)*** (Baniqued et al., 2021). Toutes ces revues intégraient principalement 33 études (en général multi-citées) post-AVC de 2009 à 2021, dont 23 études contrôlées randomisées, 5 études non randomisées et 5 études non contrôlées mais néanmoins retenues pour leurs qualités méthodologiques, et incluant au total 651 participants pour des cohortes de 3 à 74 patients par étude. La plupart des études portaient sur la phase chronique post-AVC, même si 3 études s'intéressaient à la phase subaiguë (Lee et al., 2015; Pichiorri et al., 2015; Wu et al., 2019). Concernant les résultats, l'équipe de Bai et al., (2021) mentionnait une utilisation sûre de la technique du NFB pour les utilisateurs, ce qui est désormais largement reconnu dans la littérature. Si l'efficacité clinique à court terme est également avérée (Bai et al., 2020; Kruse et al., 2020), les études restaient mitigées sur l'efficacité clinique du NFB à long terme. Selon Bai et al., (2020) les effets à long terme n'étaient pas significatifs dans les cohortes étudiées, alors que les résultats issus de la méta-analyse de Mansour et al., (2021) orientaient vers une

efficacité clinique prolongée des thérapies. Concernant les feedbacks utilisés, certaines études citées dans les méta-analyses de (Bai et al., 2020; Carvalho et al., 2019; Mansour et al., 2021) rapportaient une plus grande efficacité clinique et électrophysiologique de la stimulation électrique fonctionnelle par rapport aux autres types de feedbacks utilisés en NFB. Les travaux s'intéressant aux mécanismes de plasticité neurale tendaient à prouver que les modifications électrophysiologiques et les changements de puissances dans les *band power* semblaient augmentés avec l'entraînement en NFB dans les régions motrices ipsi-lésionnelles, faisant observer une corrélation avec les changements cliniques (Bai et al., 2020). Concernant les paradigmes utilisés, ces études soulignaient l'intérêt de l'intention de mouvement par rapport à l'IM pour une meilleure modulation des rythmes sensori-moteurs.

La description des 33 études est résumée dans le **Tableau *3***.

Citation (méta-analyse ou revue systématique)	Etude	Design	Effectif Exp/Ctr	Délai après AVC (mois)	Signal, biomarqueur	Groupe Exp	Groupe Ctr	Nombre de sessions	Critère de jugement
Monge-Pereira et al., 2017	(Ang et al., 2009)	GCR	8/10	34.6	EEG, BP SMR	Feedback robotisé - BCI	Thérapie robotisée	12	FMA-UE, EEG
Bai et al., 2020 Baniqued et al., 2021 Carvalho et al., 2019 Cervera et al., 2018 Kruse et al., 2020 López-Larrraz et al., 2018 Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021 Monge-Pereira et al., 2017 Remsik et al., 2016	(Ang et al., 2014)	GCR	6/7/8	54.1	EEG	Feedback robotisé - BCI	Thérapie robotisée ou RT	18	FMA-UE
Bai et al., 2020 Carvalho et al., 2019	(Ang et al., 2015a)	GCR	11/14	12.6	EEG, FBCSP	Feedback robotisé - BCI	Thérapie robotisée	12	FMA-UE

Cervera et al., 2018 Kruse et al., 2020 López-Larrraz et al., 2018 Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021 Soekadar et al., 2015									
Bai et al., 2020 Mansour et al., 2021 Remsik et al., 2016	(Ang et al., 2015b)	GCR	10/9	34.6	EEG	Feedback robotisé - BCI + tDCS	Feedback robotisé - BCI + tDCS sham	10	FMA-UE
Baniqued et al., 2021	(Barsotti et al., 2015)	Pas de groupe contrôle	3	> 6	EEG, BP SMR	Feedback robotisé - BCI	X	1	EEG
Bai et al., 2020 Kruse et al., 2020 Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021 Remsik et al., 2016	(Biasiucci et al., 2018)	GCR	14/13	39.8	EEG, BP SMR	SEF - BCI	Feedback sham - BCI	10	FMA-UE, MRC, MAS, EEG

Baniqued et al., 2021	(Bundy et al., 2017)	Pas de groupe contrôle	10	73	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	X	Période de 12 semaines	ARAT
Baniqued et al., 2021	(Carino-Escobar et al., 2019)	Pas de groupe contrôle	9	5.2	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	X	12	FMA-UE, EEG
Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021	(Cheng et al., 2020)	GCR	5/5	15.6	EEG, FBCSP	Feedback orthèse motorisée - BCI	Thérapie orthèse motorisée	18	FMA-UE, ARAT
Baniqued et al., 2021	(Chowdhury et al., 2018a)	Pas de groupe contrôle	4	7	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée + feedback visuel - BCI	X	12-16	ARAT, EEG
Baniqued et al., 2021	(Chowdhury et al., 2018b)	Groupe contrôle : sujet sain	10/10	11	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée + feedback visuel - BCI	Feedback orthèse motorisée + feedback visuel - BCI	NA	EEG
Kruse et al., 2020	(Curado et al., 2015)	GCR	16/14	67.2	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	Feedback sham - BCI	20	FMA-UE, EMG

Bai et al., 2020 Baniqued et al., 2021 Carvalho et al., 2019 Cervera et al., 2018 Kruse et al., 2020 López-Larrraz et al., 2018 Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021	(Frolov et al., 2017)	GCR	55/19	8.9	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	Feedback sham - BCI	12	FMA-UE, ARAT
Bai et al., 2020 Carvalho et al., 2019 Kruse et al., 2020 Mane et al., 2020	(Jang et al., 2016)	GCR	10/10	4.4	EEG, BP SMR	SEF - BCI	SEF	30	MAS, MFT
Bai et al., 2020 López-Larrraz et al., 2018	(Kasashima -Shindo et al., 2015)	GCNR	11/7	46.2	EEG, BP mu	Feedback orthèse motorisée - BCI + tDCS	Feedback orthèse motorisée - BCI	10	FMA-UE, MAS

Bai et al., 2020 Carvalho et al., 2019 Cervera et al., 2018 Kruse et al., 2020 López-Larrraz et al., 2018 Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021	(Kim et al., 2016)	GCR	15/15	8.3	EEG, BP SMR, theta	SEF - BCI	RT	20	FMA-UE, MAL, MBI, ROM
Mane et al., 2020	(Lee et al., 2015)	GCR	10/10	< 6	EEG	Feedback visuel - BCI	RT	24	TUG
Cervera et al, 2018	(Leeb et al., 2016)	GCR	9/9	> 6	EEG, BP SMR	Feedback visuel - BCI	RT	10	FMA-UE
Bai et al., 2020 Carvalho et al., 2019 Cervera et al., 2018 López-Larrraz et al., 2018 Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021	(Li et al., 2014)	GCR	7/7	22	EEG, BP SMR	SEF - BCI	SEF	24	FMA-UE, ARAT, EEG

Bai et al., 2020 Carvalho et al., 2019 Cervera et al., 2018 López-Larrraz et al., 2018 Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021 Remsik et al., 2016 Soekadar et al., 2015	(Mihara et al., 2013)	GCR	10/10	146.6	NIRS, oxyHb	Feedback visuel - BCI	RT	6	FMA-UE, ARAT, MAL, NIRS
Kruse et al., 2020 Mane et al., 2020 López-Larrraz et al., 2018	(Mrachacz-Kersting et al., 2016)	GCR	13/9	15.4	EEG	SEF - BCI	Feedback sham - BCI	3	FMA-LE, foot tapping frequency, IRMf
Baniqued et al., 2021	(Norman et al., 2018)	Pas de groupe contrôle	8	> 6	EEG, BP SMR	Feedback robotisé - BCI	X	12	BBT, EEG
Baniqued et al., 2021	(Ono et al., 2016)	GCNR	11/10	> 6	EEG, BP mu	Feedback orthèse motorisée + feedback visuel	Feedback visuel puis feedback orthèse motorisée décalé dans le temps - BCI	1	EEG

						synchronisé - BCI			
López-Larrraz et al., 2018 Remsik et al., 2016 Soekadar et al., 2015	(Ono et al., 2014)	GCNR	6/6	30.4	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	Feedback visuel - BCI	25	EMG, EEG
Bai et al., 2020 Cervera et al., 2018 Kruse et al., 2020 López-Larrraz et al., 2018 Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021	(Pichiorri et al., 2015)	GCR	14/14	2.7	EEG, BP 0-60 Hz	Feedback visuel - BCI	RT + IM	12	FMA-UE, MRC, MAS, NIHSS, EEG

Bai et al., 2020 Carvalho et al., 2019 Cervera et al., 2018 Kruse et al., 2020 López-Larrraz et al., 2018 Mane et al., 2020 Mansour et al., 2021 Monge-Pereira et al., 2017 Remsik et al., 2016 Soekadar et al., 2015	(Ramos-Murguialday et al., 2013)	GCR	16/16	66	EEG, BP beta	Feedback orthèse motorisée - BCI	Feedback sham - BCI	20	FMA-UE, GAS, MAL, MAS, IRMf
Bai et al., 2020	(Ramos-Murguialday et al., 2019)	GCR	16/12	66	EEG, BP beta	Feedback orthèse motorisée - BCI	Feedback sham - BCI	20	FMA-UE, GAS, MAL, MAS, IRMf
Bai et al., 2020 López-Larrraz et al., 2018 Mane et al., 2020	(Rayegani et al., 2014)	GCR	10/10	85	EEG, BP beta	Feedback visuel - BCI	RT	10	JHFT

Remsik et al., 2016									
Baniqued et al., 2021	(Tsuchimoto et al., 2019)	GCR	9/9	45.2	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée + SEF - BCI	Feedback orthèse motorisée + SEF sham - BCI	1	EEG
Bai et al., 2020 Kruse et al., 2020 Monge-Pereira et al., 2017 Soekadar et al., 2015	(Várkuti et al., 2013)	GCNR	6/3	11.6	EEG	Feedback robotisé - BCI	Thérapie robotisée	12	FMA-UE, IRMf
Baniqued et al., 2021	(Wang et al., 2018)	GCR	24	48	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	Orthèse motorisée	20	FMA-UE, EEG, IRMf
Mansour et al., 2021	(Wu et al., 2019)	GCR	14/11	2.1	EEG, BP mu	Feedback orthèse motorisée - BCI	RT	20	FMA-UE, ARAT, WMFT
Remsik et al., 2016 Soekadar et al., 2015	(Young et al., 2014)	GCR	8/6	13.1	EEG, BP SMR	Feedback visuel + SEF - BCI	RT	18	SIS, ARAT, NHPT, IRMf

Tableau 3 : Résumé des études de la littérature sur la rééducation motrice en NFB/BCI

Colonne 1 : Nom des revues et méta-analyses

Colonne 2 : Nom de l'étude décrite

Groupe Exp : groupe expérimental ; *Groupe Ctr* : groupe contrôle

ARAT : action research arm test ; *BCI* : brain computer interface ; *BBT* : box and block test ; *BP* : band power ; *EEG* : électroencéphalographie ; *EMG* : électromyographie ; *FBCSP* : filter bank common spatial pattern ; *FMA-LE* : Fugl-Meyer assessment of lower extremity ; *FMA-UE* : Fugl-Meyer assessment of upper extremity ; *GCR* : groupe contrôlé randomisé ; *GCNR* : groupe contrôlé non randomisé ; *IM* : imagerie mentale ; IRMf : imagerie par résonnance magnétique ; JHFT : Jebsen hand function test ; *MAL* : motor activity log ; *MAS* : modified ashworth scale ; *MBI* : modified barthel index ; *MFT* : manual function test ; *MRC* : medical research council scale for muscle strength ; *NA :* non attribué ; *NHPT* : nine hole peg test ; *NIHSS* : national institutes of health stroke scale ; *NIRS* : near-infrared spectroscopy ; *ROM* : range of motion ; *RT* : rééducation traditionnelle ; *SEF* : stimulation électrique fonctionnelle ; *SIS* : stroke impact scale ; *SMR* : sensorimotor rhythm ; *tDCS* : transcranial direct current stimulation ; *TUG* : time up and go test ; *WMFT* : wolf motor function test

Outre le questionnement sur l'efficacité de la thérapie dans la rééducation post-AVC, certaines équipes se sont intéressées à l'accessibilité aux matériels et ont développé puis testé les dispositifs de NFB à domicile, comme cela se fait pour le traitement d'autres pathologies tels que les troubles autistiques de l'enfant (Bioulac et al., 2019). Les utilisateurs peuvent emporter l'appareil au domicile et suivre le protocole de rééducation dans un environnement plus confortable et familier, ce qui peut augmenter l'observance au traitement et la qualité de la thérapie. Dans la rééducation motrice post-AVC, on retrouve peu d'études jusque-là ayant testé ces protocoles de NFB au domicile, en autonomisant l'utilisateur à l'installation au préalable et en ajustant l'accompagnement par un investigateur si nécessaire, mais avec des résultats encourageants sur la faisabilité (Bundy et al., 2017; Zich et al., 2017). Cela peut s'expliquer par les contraintes liées à l'installation du matériel qui ne pourra pas se réaliser en autonomie par des sujets avec des séquelles physiques et/ou cognitives, et à la nécessité d'un matériel ergonomique léger et transportable disponible à l'étude.

2.4. Neurofeedback avec retour proprioceptif

Nous allons définir ici les termes de proprioception et d'haptique qui sont différemment utilisés selon les communautés : le premier dans la littérature en neurosciences et le second plutôt dans la littérature BCI ou réalité virtuelle. Ces termes peuvent être souvent confondus ou recoupés entre eux mais demeurent pourtant différents. L'intérêt de développer ces deux concepts est de souligner la difficulté d'emploi des 2 mots, qui tournent autour de notions semblables (perception du mouvement, perception du corps dans l'environnement, perception des efforts…) selon des définitions et des finalités différentes en fonction des milieux et communautés qui les utilisent : la proprioception faisant référence à la physiologie neurologique, l'haptique étant souvent associé aux technologies de robotique ou de RV. L'utilisation correcte des termes demeure à discussion, tant sont présentes ici les difficultés à les individualiser. Nous reviendrons ensuite sur la littérature utilisant ces dispositifs dans la rééducation motrice en BCI/NFB.

A mon sens, l'utilisation de "proprioception" semble plus pertinente dans ce travail, qui permet d'englober les dispositifs avec action proprioceptive d'une part, et de mentionner l'effet neurophysiologique sollicité. Pour autant, j'utiliserai également le terme haptique pour décrire les dispositifs utilisés, notemment dans la partie technique ***(PARTIE 2)***.

Le terme proprioception est issu du latin « proprius » qui signifie « propre réception ». Il désigne la perception consciente ou non de la position des différentes parties du corps. L'appareil locomoteur se retrouve richement innervé de mécanorécepteurs sensibles à l'état et aux changements d'état des tissus qui les contiennent. Il existe différents types de mécanorécepteurs selon leurs positions : articulaires pour la connaissance des positions de l'articulation et la protection articulaire, tendineux de Golgi pour la régulation des forces de contraction musculaire, musculaires qui codent les informations issues de ces deux derniers et sont à la base de la kinesthésie ou sens du mouvement. Les informations recueillies parmi d'autres afférences sont véhiculées par les fibres myélinisées de gros diamètre type Aα acheminant les informations par la voie cordonale postérieure jusqu'au thalamus pour l'intégration sensori-motrice et multisensorielle de l'information puis aux aires corticales somesthésiques constituées du cortex somesthésique primaire (SI), secondaire (SII) et pariétal postérieur à la base des représentations motrices (Dehen, 2018). Les informations sensorielles, qui sont multiples, sont à la base des possibilités de postures et du sens de mouvement et participent à la programmation centrale de ceux-ci. A chaque mouvement, ces informations sont délivrées en continu au système nerveux pour mieux les adapter.

Le terme haptique est issu du grec « haptomai » qui signifie « je touche », et désigne la discipline qui explore et exploite le sens du toucher et les phénomènes kinesthésiques, c'est-à-dire la perception du corps dans l'environnement, par analogie avec l'acoustique ou l'optique. Un dispositif haptique est un système tactilo-kinesthésique physique ou mécanique, éventuellement robotique qui peut créer une communication entre un humain et une partie de son environnement, le cas échéant entre un opérateur et un environnement virtuel. La perception tactilo-kinesthésique est une sensation active qui résulte de la stimulation de la peau résultant des mouvements actifs d'exploration de la main entrant en contact avec des objets (Révész, 1950). Il permet aux utilisateurs de concevoir, modéliser et manipuler des objets dans un environnement virtuel avec un certain ressenti tactile (toucher) et une perception kinesthésique (comme le retour de force, qui est de plus en plus souvent utilisé comme retour sensoriel dans les systèmes de Réalité Virtuelle). Les applications haptiques sont multiples : jeux vidéo, programme de simulation et d'entraînement, chirurgie à distance pour l'aide au contrôle des instruments, téléphonie avec le système de vibration pour le contrôle de l'écran.

Avec le développement du NFB, des études ont montré que certains utilisateurs pouvaient présenter des capacités faibles de performance en BCI. Ce concept nommé « BCI

illiteracy » apparu depuis une vingtaine d'années a été estimé à une prévalence de 15 à 30% de la population et peut contribuer aux limites de la faisabilité des études en BCI. En effet, utiliser et "maîtriser le concept des BCIs apparaît comme une compétence" (Lotte et al., 2013) nécessitant un apprentissage (Hwang et al., 2009) mais aussi probablement des prédispositions. Certains auteurs ont montré que la variation des performances en BCI pouvait dépendre de certaines caractéristiques (Ahn and Jun, 2015). La revue, ciblant une population de sujets sains, déterminait que des profils anatomiques, physiologiques et psychologiques pouvaient influencer la capacité à pratiquer le travail en BCI. D'après l'étude de Randolph (2012), les musiciens avaient des facteurs prédictifs en faveur d'une meilleure performance en BCI que les non musiciens (Randolph, 2012). En imagerie fonctionnelle, il était retrouvé une activation plus importante de l'Aire Motrice Supplémentaire (SMA) (Halder et al., 2011) et des régions pré-motrices pariétales (Guillot et al., 2008) chez les bons performeurs. On peut imaginer la difficulté supplémentaire lorsque des lésions cérébrales sont présentes chez les sujets qui tentent de réaliser un protocole BCI. Les lésions cognitives, visuo-spatiales et/ou motrices peuvent aggraver les difficultés à pratiquer le NFB et l'IM. La variabilité intra-sujets semble également due à d'autres facteurs : l'état de fatigue, de vigilance et d'investissement des utilisateurs, le contexte de travail (ambulatoire, hospitalier, à domicile) qui favorise ou non les performances. Le BCI illiteracy a donc soulevé le problème des incompétences relatives à utiliser le BCI comme technique de rééducation, bien que cette approche rééducative soit intéressante à proposer lorsque la récupération neurologique n'est pas suffisante avec les thérapies traditionnelles. Le développement technologique a permis d'imaginer l'amélioration des interfaces BCI afin d'arriver à une meilleure efficacité technique.

En ce sens, d'autres outils déjà disponibles en rééducation motrice ont été testés comme feedbacks avec une finalité proprioceptive, pour stimuler les voies sensori-motrices, renforcer la boucle de stimulation neuronale de ces voies, améliorer les performances et l'état motivationnel des utilisateurs. Nous allons développer ici les différentes modalités de feedbacks retrouvées dans la littérature pour la rééducation motrice en NFB. Nous allons décrire ici les principaux dispositifs utilisés : la stimulation électrique fonctionnelle, les orthèses motorisées, la thérapie robotisée. La visualisation de ces dispositifs est disponible en ***Tableau 2***.

La Stimulation Electrique Fonctionnelle (SEF) est une stimulation électrique musculaire provoquée par des électrodes de surface, qui induit artificiellement une contraction musculaire fonctionnelle pouvant reproduire un mouvement physiologique et dont l'intensité peut-être

modulée (Marquez-Chin and Popovic, 2020; Popović, 2014). La SEF a été testée dans des protocoles de BCI/NFB avec des résultats positifs sur la récupération clinique. Deux méta-analyses retrouvaient une supériorité de l'utilisation de la SEF par rapport à d'autres feedbacks (orthèse motorisée, visuel) pour la rééducation motrice post-AVC en NFB (Bai et al., 2020; Mansour et al., 2021). Cette technique peut être complétée par des méthodes d'observation de l'action de tâche (« Action-Observation » en anglais). Une étude avait testé l'intérêt d'observation de tâche de vie quotidienne du membre supérieur chez 30 patients post-AVC, parmi lesquels 15 sujets qui recevaient des feedbacks-SEF de leurs propres membres supérieurs lorsque le niveau d'activation cortical EEG était déclenché par l'IM, contre 15 autres patients réalisant uniquement de l'IM sans feedback. Les résultats tendaient vers une amélioration significative des évaluations cliniques dans le premier groupe (Kim et al., 2016).

L'usage d'orthèse robotisée (ou exosquelette) comme feedback a été largement étudié dans la littérature, ayant pour rôle d'aider l'utilisateur à effectuer un mouvement passif spécifique pouvant répondre à l'objectif de rééducation. Ce feedback permet d'assister le participant dans l'exécution d'un mouvement et de donner des informations proprioceptives lorsque le feedback est en fonctionnement. Un exemple fréquent est une orthèse motorisée du carpe déficitaire, censée reproduire des mouvements d'extension de celui-ci lorsque le seuil d'excitabilité corticale est atteint par l'IM. Ce mouvement d'extension du carpe reste un objectif important en rééducation motrice où le déficit moteur et la spasticité peuvent entraîner des mains en position vicieuse de flexion. L'équipe de Ramos et al., (2013), avait testé l'efficacité d'un programme d'entraînement en NFB avec orthèse motorisée chez 32 patients en phase chronique post-AVC présentant des déficits sévères du membre supérieur (Ramos-Murguialday et al., 2013). Cette étude contrôlée randomisée évaluait l'impact de l'entraînement en NFB avec orthèse sur le carpe comme feedback comparé à un groupe recevant des mouvements de l'orthèse aléatoire ne découlant pas de l'activité cérébrale. Les résultats montraient dans le groupe NFB une amélioration significative des fonctions motrices du membre supérieur, des performances de détection des signaux EEG conduisant au déclenchement du feedback et des modifications électrophysiologiques en IRMf en faveur d'une latéralisation ipsi-lésionnelle de l'activité cérébrale. Une autre étude cette fois chez 74 patients en phase aigüe et chronique (de 3 à 13 mois) post-AVC évaluait l'efficacité d'un entraînement en NFB avec orthèse motorisée (Frolov et al., 2017). L'étude contrôlée randomisée affectait les participants dans un groupe BCI-feedback orthétique ou dans un groupe BCI avec le même dispositif donné aléatoirement. La capacité de discrimination des signaux EEG déclenchait une ouverture passive de la main

parétique par l'orthèse pendant 5 secondes. Les résultats montraient une amélioration significativement plus importante de la fonction motrice du membre supérieur mesurée par l'ARAT dans le groupe BCI-feedback. Les résultats tendaient vers un effet surajouté du BCI avec l'orthèse passive par rapport au groupe témoin où le feedback rendu n'était pas corrélé à la performance BCI. Dans une approche un peu différente, l'équipe de Bundy et al., (2017) avait évalué la faisabilité et l'efficacité d'un programme de BCI/NFB avec orthèse motorisée effectué à domicile (Bundy et al., 2017). Dix patients en phase chronique post-AVC réalisaient 12 séances de NFB. Leurs performances de discrimination des signaux EEG pendant IM et repos concernant le cortex contra-lésionnel servaient à générer des feedbacks (donc des mouvements de l'orthèse motorisée) en flexion et extension du carpe et des doigts. Les résultats montraient une amélioration significative de leurs fonctions motrices (mesurées par l'ARAT) et une corrélation de l'ARAT à la performance BCI. Dans cette étude, les participants (après éducation) étaient censés réaliser les séances seuls à domicile, ou alors la présence d'un rééducateur accompagnant n'était pas précisée dans le protocole. Il était souligné la difficulté d'installation du matériel incluant le dispositif BCI mais aussi le feedback proprioceptif.

Dans un fonctionnement similaire aux orthèses, les thérapies robotisées peuvent être utilisées, correspondant aussi à la classe des exosquelettes, à la différence que le dispositif est généralement plus lourd, englobant un segment ou plusieurs segments de membre en entier sans être transportable. Le robot MANUS était utilisé dans la rééducation de mouvement d'épaule et de coude associé au NFB chez 6 patients post-AVC versus groupe avec thérapie robotisée, montrant une amélioration des scores cliniques et de la connectivité fonctionnelle (Várkuti et al., 2013). La portabilité des orthèses motorisées reste plus aisée que celle des plus gros dispositifs type robot, plus lourds et contraignants et souvent fixés au sol, donc moins pratique dans l'utilisation qu'on chercherait à en faire en soins courants et notamment inadaptés au déploiement de la thérapie à domicile.

Nous avons retrouvé dans la littérature une revue systématique centrée sur les dispositifs robotisés utilisés en BCI/NFB (Baniqued et al., 2021). A notre connaissance, il s'agit de la première étude du genre. Parmi les 30 études retenues, 19 concernaient des études en phase préliminaire avec des prototypes d'interfaces ; 19 études étaient réalisées chez des sujets sains. Trois études avec groupe contrôle retrouvaient des résultats significatifs d'amélioration des échelles cliniques de motricité après entraînement chez les sujets post-AVC (Ang et al., 2014; Frolov et al., 2017; Wang et al., 2018). La majorité des études utilisait des dispositifs centrés

sur l'extrémité distale du membre supérieur pour développer et rééduquer les fonctions de prise et de pince de la main.

Le tableau descriptif des études est résumé ici en **Tableau *4.***

Etudes en post-AVC

Etude	Design	Effectif Exp/Ctr	Délai après AVC (mois)	Signal, biomarqueur	Groupe Exp	Groupe Ctr	Nombre de sessions	Critères de jugement	Résultats
(Ang et al., 2014)	GCR	6/7/8	54.1	EEG	Feedback robotisé - BCI	Thérapie robotisée ou RT	18	FMA-UE	Amélioration clinique dans tous les groupes, gain plus important dans le groupe BCI
(Barsotti et al., 2015)	Pas de groupe contrôle	3	> 6	EEG, BP SMR	Feedback robotisé - BCI	X	1	EEG	Performance de classification satisfaisant avec le système
(Bundy et al., 2017)	Pas de groupe contrôle	10	73	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	X	Période de 12 semaines	ARAT	Augmentation significative de l'ARAT dans le groupe BCI
(Carino-Escobar et al., 2019)	Pas de groupe contrôle	9	5.2	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	X	12	FMA-UE, EEG	Amélioration clinique non significative chez 3 patients, bande beta corrélée à un gain clinique

(Chowdhury et al., 2018a)	Pas de groupe contrôle	4	7	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée + feedback visuel - BCI	X	12-16	ARAT, EEG	Amélioration clinique
(Chowdhury et al., 2018b)	Groupe contrôle : sujet sain	10/10	11	EEG, BP SMR,	Feedback orthèse motorisée + feedback visuel - BCI	Feedback orthèse motorisée + feedback visuel - BCI	NA	EEG	Classification adaptée type CSD plus précise que classification traditionnelle
(Frolov et al., 2017)	GCR	55/19	8.9	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	Feedback sham - BCI	12	FMA-UE, ARAT	Amélioration clinique dans les 2 groupes, gain plus important dans le groupe BCI
(Norman et al., 2018)	Pas de groupe contrôle	8	> 6	EEG, BP SMR	Feedback robotisé - BCI	X	12	BBT, EEG	Amélioration clinique chez patients avec meilleure modulation SMR
(Ono et al., 2016)	GCNR	11/10	> 6	EEG, BP mu	Feedback orthèse motorisée + feedback visuel synchronisé - BCI	Feedback visuel puis feedback orthèse motorisée décalé dans le temps - BCI	1	EEG	Performance de classification meilleure dans le groupe Exp

(Tsuchimoto et al., 2019)	GCR	9/9	45.2	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée + SEF - BCI	Feedback orthèse motorisée + SEF sham - BCI	1	EEG	Connectivité meilleure dans le groupe Exp
(Wang et al., 2018)	GCR	24	48	EEG, BP SMR	Feedback orthèse motorisée - BCI	Orthèse motorisée	20	FMA-UE, EEG, IRMf	Augmentation significative de la fonction motrice et connectivité dans le groupe BCI

<u>Etudes chez sujets sains</u>

Etude	Effectif	Design du feedback	Mouvement testé	Illustration du dispositif	Biomarqueur	Mode d'acquisition	Résultats
(Bauer et al., 2015)	20 SS droitier	IM et mouvement – EEG puis IM et mouvement - EEG avec feedback haptique	Ouverture main gauche	NA	EEG, BP SMR 31 électrodes	EEG	Connectivité des réseaux impliqués dans IM et mouvement, augmentée par le feedback haptique
(Cantillo-Negrete et al., 2015)	1 SS	BCI- feedback orthèse motorisée	Flexion – extension doigts main droite	NA	EEG, BP SMR 11 électrodes	EEG	Evaluation de la performance de classification

(Chwodhury et al., 2015)	6 SS	IM-EEG/ mouvement passif - EEG/ mouvement actif-EGG	Flexion – extension doigts		EEG, BP SMR 10 électrodes	EEG	Performance de classification meilleure lors des mouvements actifs
(Coffey et al., 2014)	3 SS droitier	BCI (système portable) - Gant orthétique	Contraction - extension doigts et carpe		EEG, BP SMR 27 électrodes	EEG	Performance de classification
(Diab et al., 2016)	5 SS	BCI- feedback orthèse motorisée	Ouverture - fermeture de main		EEG, 14 électrodes	EEG	Performance de classification
(Fok et al., 2011)	4 SS	BCI- feedback orthèse motorisée	Ouverture - fermeture de main		EEG, BP SMR 14 électrodes	EEG	Performance de classification
(Li et al., 2019)	14 SS	BCI- feedback orthèse motorisée	Travail de saisie		EEG, BP 3 électrodes	EEG	Performance de classification

(Holmes et al., 2012)	6 SS	BCI- feedback orthèse motorisée	Ouverture - fermeture de main		EEG, 14 électrodes	EEG	Performance de classification
(King et al., 2011)	1 SS	BCI- feedback orthèse motorisée	Rotation – travail de saisie main droite		EEG, BP beta 63 électrodes	EEG	Performance de classification
(Naros et al., 2016)	32 SS	BCI- feedback orthèse motorisée Groupe avec classification adaptative ou non, Groupe avec feedback congruent ou non	Ouverture main droite	NA	EEG, BP beta 32 électrodes	EEG	Performance de classification
(Ono et al., 2018)	28 SS	BCI- feedback orthèse motorisée + AO Versus feedback sham + AO	Saisir une balle		EEG, BP SMR 9 électrodes	EEG	Performance de classification

(Stan et al., 2015)	9 SS	BCI- feedback orthèse motorisée	Saisie et déplacement – relâchement d'objets	NA	EEG, P300	EEG	Performance de classification
(Ramos-Murguialday et al., 2012)	23 SS	En BCI, 5 tâches : IM seule, IM + feedback orthèse motorisée, mouvement passif orthétique sans BCI, mouvement actif sans BCI, repos	Ouverture – fermeture de main		EEG, BP SMR 61 électrodes	EEG	Performance de classification augmentée dans la tâche BCI-feedback orthétique
(Ramos-Murguialday and Birbaumer, 2015)	9 SS droitier	En BCI, 5 tâches : IM seule, IM + feedback orthèse motorisée, mouvement passif orthétique sans BCI, mouvement actif sans BCI, repos	Ouverture – fermeture de main		EEG, BP SMR 61 électrodes	EEG, Nouvelle méthode d'analyse	Changement significatifs dans les bandes SMR pendant la tâche BCI- feedback

(Randazzo et al., 2018)	9 SS	En BCI, 4 tâches : mouvement passif avec orthèse, IM, mouvement passif + IM, repos	Ouverture – fermeture de main		EEG, BP SMR 16 électrodes	EEG	Performance de classification
(Tacchino et al., 2017)	8 SS	En BCI, 4 tâches : mouvement actif avec orthèse, mouvement passif avec orthèse, mouvement actif sans orthèse, repos	Ouverture – fermeture de main		EEG, BP SMR 19 électrodes	EEG	Changement significatif dans les bandes SMR plus rapide lors des mouvements actifs Changement dans les bandes SMR plus importants lors des mouvements avec orthèses
(Vukelić and Gharabaghi, 2015)	11 SS droitier	BCI- feedback orthèse motorisée ou visuel	Ouverture main droite	NA	EEG, BP SMR 128 électrodes	EEG	Augmentation des bandes beta dans les essais avec feedback orthétique

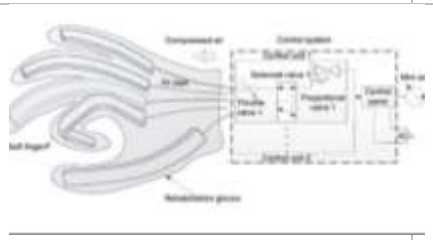
(Witkowski et al., 2014)	12 SS droitier	BCI hybrid EEG/EOG - feedback orthèse motorisée	Travail de saisie		EEG, BP SMR 5 électrodes	EEG EEG+EOG	Performance de classification identique entre le BCI hybrid EEG + EOG ou EEG seul
(Zhang et al., 2019)	6 SS droitier	BCI hybrid EEG/EOG/EMG – feedback orthèse motorisée			EEG, BP SMR 40 électrodes	EEG, EOG, EMG, multimodal	Performance de classification augmentée en multimodal

Tableau 4 : Résumé des études de la littérature en BCI/feedback avec interface robotique issue de Baniqued et al. (2021)
Groupe Exp : groupe expérimental ; *Groupe Ctr* : groupe contrôle
AO : action observation ; *ARAT* : action research arm test ; *BCI* : brain computer interface ; *BBT* : box and block test ; *BP* : band power ; *CSD* : current source density ; *EEG* : électroencéphalographie ; *EMG* : électromyographie ; *EOG* : electrooculographie ; *FMA-UE* : Fugl-Meyer assessment of upper extremity ; *GCR* : groupe contrôlé randomisé ; *GCNR* : groupe contrôlé non randomisé ; *IM* : imagerie mentale ; *IRMf* : imagerie par résonnance magnétique ; *NA* : non attribué ; *SEF* : stimulation électrique fonctionnelle ; *SMR* : sensorimotor rhythm ; *SS* : sujet sain

Ces dispositifs robotisés doivent s'adapter aux symptômes tels que la spasticité, qui ne permet pas toujours de positionner le membre supérieur spastique (et/ou déformé) dans une orthèse ou sur un montage de capteurs si l'outil n'est pas modulable sur mesure.

Naturellement, certaines approches multimodales émergent, utilisant un ou plusieurs types de feedback pour un meilleur contrôle du BCI/NFB. Certaines études ont testé l'association de feedbacks visuo-haptique, pour donner une synergie d'action entre les informations visuelles et proprioceptives. La plupart de ces études utilisaient des indiçages visuels simple de type symbolique comme une jauge (Ang et al., 2014; Carino-Escobar et al., 2019) alors que certaines études désormais essayent de développer un feedback visuel plus cohérent comme une main en mouvement pour augmenter encore la synergie d'information (Barsotti et al., 2018) (ici chez des sujets sains).

Globalement, les feedbacks avec rôle sur la proprioception permettent une plus grande interaction entre la machine et l'utilisateur :

- En fournissant un retour d'information sensori-moteur stimulant avec une modulation efficace des aires sensori-motrices ***(Tableau 4)***
- En favorisant l'amélioration motrice clinique ***(Tableau 4)***
- En participant à l'optimisation des performances de classification des signaux EEG et la qualité du score donné en NFB (Jeunet et al., 2018; Shu et al., 2018)
- En disposant d'un confort d'utilisation satisfaisant et plus cohérent que les feedbacks visuels (Kauhanen et al., 2006) avec moins de ressources attentionnelles (Leeb et al., 2013) et donc en promouvant l'engagement de l'utilisateur (du patient) dans la rééducation

En ce sens, nous avons souhaité étudier la vibration tendineuse comme nouveau feedback proprioceptif à utiliser en rééducation motrice en NFB ***(Voir Section 3)***.

3. Vibration tendineuse & rééducation

La vibration tendineuse est un dispositif prometteur que nous avons utilisé dans notre protocole. Nous allons donc définir ce qu'est la vibration tendineuse et les mécanismes physiologiques induits par celle-ci, présenter ses applications cliniques en rééducation et préciser la littérature s'étant intéressée à cet outil en NFB.

La vibration est un type de stimulation proprioceptive qui a été largement étudiée et utilisée dans les domaines de la rééducation. Plus précisément, la vibration tendineuse est l'application d'une vibration sur des zones tendineuses du corps humain. Cette technique a été développée depuis les années 1980 en thérapie rééducative.

Parmi les récepteurs proprioceptifs, les fuseaux neuromusculaires, et notamment leurs terminaisons primaires (fibre Aα), sont sensibles aux micro-étirements générés par des vibrations appliquées sur les tendons. La vibration tendineuse peut activer un grand nombre de ces récepteurs dans le muscle générant ainsi une information proprioceptive massive simulant un authentique allongement tendineux, comme un leurre envoyé aux structures cérébrales qui provoque des sensations conscientes de mouvement (ou des illusions) (Roll, 2003). Cette sensation de mouvement est lente (estimée à quelques degrés par seconde), d'une vitesse demeurant constante si la fréquence de vibration l'est, et peut être provoquée sur tous les segments corporels créant ainsi des sensations de changement postural ou bien de mouvement(s) articulaire(s) d'un membre. Selon le schéma vibratoire, les illusions peuvent être « simples » avec un seul vibreur (par exemple sur un coude) ou plus « complexes » si plusieurs vibreurs sont positionnés sur différentes terminaisons tendineuses d'une même chaîne motrice et/ou sur les terminaisons tendineuses de muscles agonistes/antagonistes. Ce dernier schéma permet de créer des illusions de mouvement représentant des patterns plus physiologiques (telles qu'une reproduction du schéma de marche). Les conséquences physiologiques de la vibration tendineuse tendent vers 2 modèles : la Tonic Vibration Reflex (TVR) et l'Antagonist Vibratory Response (AVR) (ou bien inverted TVR) (Feldman and Latash, 1982). La TVR du muscle vibré correspond à une activation à haute fréquence du circuit spinal myotatique et se développe sous la forme d'une contraction réflexe du muscle vibré en quelques secondes. Elle se manifeste lorsque le segment vibré n'est pas détendu (contraction musculaire empêchant l'allongement tendineux de fait) ou bien si l'utilisateur regarde son segment de membre vibré ; ce qui provoquera un effacement complet des informations proprioceptives « leurrantes » au bénéfice de l'information visuelle qui annulera l'illusion proprioceptive (il s'agit donc d'une vibration sans intention d'illusion). Dans la vibration tendineuse avec intention d'illusion, on cherche plutôt à provoquer une AVR, qui est une réponse motrice se développant dans les muscles antagonistes, provoquée lorsque le sujet ressent une illusion proprioceptive de mouvement et dans un contexte de relaxation musculaire sans contrôle visuel (yeux fermés ou segment de membre vibré caché). Physiologiquement, Roll la décrivait comme une « transformation perceptivo-motrice des informations passant par les voies de la sensibilité et

mettant en cohérence le mouvement ressenti et l'activation involontaire des muscles qui en assureraient l'exécution » (Roll, 2003). Un autre phénomène décrit est l'After effect, qui correspond à l'impression (encore illusoire) de retour à la position de départ suite à l'arrêt de la stimulation vibratoire, en partie dû à l'adaptation des fuseaux musculaires qui retrouvent leur activité de repos (Ribot-Ciscar et al., 1998). La vibration tendineuse, pour créer des illusions kinesthésiques, doit être produite selon des paramètres de stimulation très précis (fréquence idéale de 80-100 Hz, durée d'au moins 10 secondes, force de 2-4G (Goodwin et al., 1972; Roll and Vedel, 1982; Tidoni et al., 2015).

Ces illusions de mouvement (aussi appelées illusions kinesthésiques car ce sont bien les voies de la sensibilité proprioceptive qui sont leurrées pour donner une impression de mouvement), donnent lieu à une stimulation des régions cérébrales de la sensibilité mais pourraient aussi être impliquées dans la stimulation des aires motrices (Kenzie et al., 2018). La vibration tendineuse semble activer de manière plus importante un réseau cortical proche de celui impliqué dans le mouvement volontaire. Des études en IRMf et tomographie pendant une vibration tendineuse (essentiellement du membre supérieur – coude ou carpe) observaient des activations corticales dans les régions motrices telles que le cortex pariétal, le cortex moteur et pré-moteur, l'aire motrice cingulaire et les aires cingulaires antérieures, mais aussi dans le cervelet ***(Figure 4)*** (Naito et al., 1999; Romaiguère et al., 2003), d'autres études utilisant les Potentiels Evoqués Moteurs (PEM) décrivaient une facilitation de l'excitabilité cortico-spinale lors de ces vibrations (Mancheva et al., 2017). Concernant la vibration avec illusion, l'équipe de Naito et al, (2002) retrouvaient en tomographie chez des sujets sains des similitudes d'activation cérébrale par rapport à celle observée avec l'imagerie mentale (Naito et al., 2002).

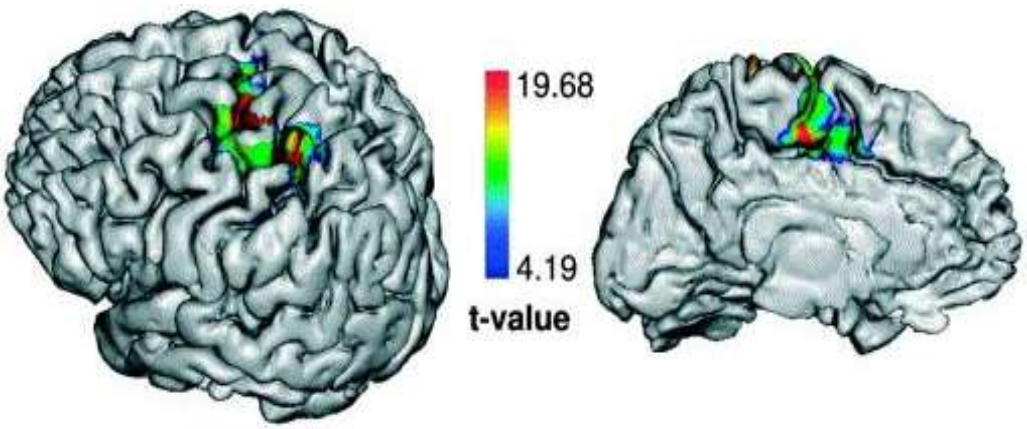


Figure 4 : Activation corticale pendant une vibration tendineuse avec illusion de mouvement
Aires pariétales, pré-motrices et motrices, aire motrice supplémentaire, cortex cingulaire (non visible sur la figure). *Figure issue de Romaiguère et al., 2003*

Ayant considéré ces données physiologiques, la vibration tendineuse semble un outil intéressant sur le plan sensoriel, proprioceptif et moteur pour la génération et la rééducation du mouvement. Cet outil est d'ailleurs utilisé dans de nombreuses applications médicales telles que la gestion de la douleur (Rittweger, 2010; Roll, 2019) et la rééducation des affections neurologiques comme l'AVC (Avvantaggiato et al., 2021; Murillo et al., 2014).

La vibration présente trois intérêts pour la rééducation motrice du membre supérieur après AVC : (1) un retour d'information plus rapide et plus automatique que la boucle d'activation neuronale visuo-motrice (Botzer and Karniel, 2013), (2) un renforcement de la boucle sensori-motrice, (3) la stimulation des zones motrices par la production d'illusions kinesthésiques d'origine vibratoire.

Certaines équipes ont étudié l'impact des vibrations tendineuses avec illusion de mouvement en guise de feedback proprioceptif. Dans le travail de Leonardis et al. (2012), quatre sujets sains testaient une séance de BCI avec vibration tendineuse sur les tendons des muscles fléchisseurs de coude et casque de RV affichant un avatar présentant le membre supérieur correspondant. Les feedbacks combinés (visuels et vibratoires) étaient déclenchés lorsque le niveau de classification des signaux EEG était satisfaisant (c'est-à-dire si le signal détecté correspondait bien au signal attendu pour rendre le feedback), avec des résultats en faveur d'une meilleure performance de classification et une meilleure illusion lorsque les utilisateurs recevaient les feedbacks combinés plutôt que le feedback visuel seul (Leonardis et

al., 2012). La même équipe a évalué quelques années plus tard chez 16 sujets sains un entraînement en BCI avec feedback combiné pour évaluer l'effet sur l'excitabilité corticale de l'intégration multi-sensorielle des feedbacks. Les résultats confirmaient l'intérêt des feedbacks combinés et l'impact de l'illusion du mouvement induite par la vibration tendineuse sur la performance de classification BCI (Barsotti et al., 2018). Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a encore évalué l'effet d'un feedback vibratoire induisant une illusion de mouvement chez les sujets après un AVC dans une étude en NFB.

La Réalité Virtuelle est aussi un outil pouvant entraîner des illusions de mouvement. L'interface visuelle de RV combinée avec un dispositif haptique tend à augmenter le sentiment d'incarnation décrit dans la littérature en donnant un feedback tactile congruent à un environnement visuel immersif (Kim et al., 2017). Rinderknecht et al. (2013) ont également montré que l'ajout d'une interface visuelle virtuelle améliorait la perception du mouvement illusoire induit par la vibration tendineuse chez les sujets sains (Rinderknecht et al., 2013).

Le prochain chapitre définira le concept de réalité virtuelle et s'intéressera à la place de la réalité virtuelle dans les dispositifs BCI/NFB.

4. Réalité virtuelle & Neurofeedback

Nous allons définir ici les principes de réalité virtuelle, d'interaction, d'immersion et les différentes interfaces utilisables. Nous présenterons ensuite les applications pratiques dans le domaine thérapeutique de la RV en NFB notamment pour la rééducation motrice.

4.1. Réalité virtuelle : définition

Issu de l'anglais « Virtual Reality », le concept de Réalité Virtuelle (RV) émerge dans les années 1980 aux Etats-Unis avec les travaux de Scott Fisher et Jaron Lanier, tentant de développer des interfaces d'interaction (le futur casque pour le premier) et haptique (le futur gant pour le second). Fuchs définissait le concept de RV « comme un monde artificiel créé numériquement, imaginaire ou représentatif du monde réel où la (les) utilisateur(s) pouvai(en)t réaliser une activité sensori-motrice et cognitive » (Fuchs, 1996). La réalité virtuelle permet la simulation d'un monde réel (ou certains de ses aspects) mais aussi la création d'un monde imaginaire interactif. Cet aspect presque philosophique a été complété de description plus

technique. A la même époque, Burdea et al. (1993) définissait la RV comme « un environnement qui rassemble l'interactivité, l'incarnation et l'imagination ». L'utilisateur peut interagir avec un environnement virtuel qui semble réaliste pour permettre une meilleure sensation d'immersion (Burdea, 1993).

Les deux concepts soulevés ici sont l'interaction et l'immersion. L'immersion en RV est la perception d'être physiquement présent dans un monde non physique. La perception est créée en entourant l'utilisateur d'images, de sons ou d'autres stimuli qui fournissent un environnement captivant. Dans cet état immersif, le sujet cesse d'être conscient de son propre état physique. Plus l'environnement virtuel est immersif (alimenté par des informations issues de différentes modalités provenant du monde virtuel), plus le sujet adhérera à celui-ci. Le degré d'immersion efficace entraînera un effet particulier appelé le « sentiment de présence » ou « incarnation » : le sujet se sent présent dans le monde virtuel et interagit avec lui comme s'il était réel. L'incarnation pourra aussi varier en fonction de la qualité et du réalisme de l'environnement virtuel (Argelaguet et al., 2016; Kilteni et al., 2012). Le rôle de l'incarnation dans la RV semble intéressant pour immerger les sujets dans un environnement contrôlé et créer des illusions visuelles kinesthésiques (Gonzalez-Franco and Lanier, 2017).

De manière pratique, la RV implique différents outils et degrés d'immersion (Biocca and Levy, 1995). La RV immersive, notamment connue par le développement et l'engouement des jeux vidéo, consiste en l'immersion haptique la plus totale possible, souvent représentée par l'utilisation d'un casque Head Mounted Display (HMD) et des dispositifs de tracking (détection des mouvements) incluant l'environnement visuel, audio et tactile (Slater and Sanchez-Vives, 2016). La RV semi-immersive propose une expérience où l'immersion n'est souvent pas complète. On peut présenter l'exemple des simulations de vols où le graphisme y est très développé sans projection haptique de haute performance nécessairement (Edsall and Larson, 2013). La RV non immersive met en jeu seulement un sens, permettant un maintien de la conscience dans l'environnement réel. La projection se fait le plus souvent sur un écran haute définition (Esfahlani et al., 2018; Saposnik et al., 2016).

Depuis une trentaine d'années, un nombre croissant d'études se sont intéressées à la réalité virtuelle (RV) dans de nombreux domaines parmi lesquels l'art, l'industrie, l'expérimentation sociale (Shelstad et al., 2017), les domaines touchant l'haptique (Gonzalez-Franco and Berger, 2019) mais aussi la santé avec la rééducation neurologique (Laver et al.,

2017; Perez-Marcos, 2018; Perez-Marcos et al., 2009) et plus précisément en post-AVC (Amini Gougeh and Falk, 2022).

4.2. Place du Neurofeedback avec retour en réalité virtuelle

Des études s'intéressant à l'utilisation des BCIs pour le contrôle d'environnement virtuel sont apparues avant les années 2010. Un des domaines de recherche portait sur son application pour les jeux vidéo, bien que d'autres études ciblaient leurs travaux pour le contrôle de dispositifs externes tels que des fauteuils roulants. Lécuyer et al. (2008), rapportait déjà plusieurs études dans leur état de l'art associant BCIs et réalité virtuelle semi-immersive pour ces domaines (Lécuyer et al., 2008).

Plus récemment, des équipes ont tenté d'intégrer la réalité virtuelle en Neurofeedback. Tout comme les feedbacks haptiques tendent vers une simulation de la tâche motrice par un mouvement passif du membre affecté ***(Voir Section 2.4)***, l'apport visuel surajouté en RV peut tendre vers des images les plus représentatives de la tâche à effectuer.

L'intérêt y est double. Premièrement, la RV permet d'offrir des environnements proches d'une situation réelle avec un bénéfice sur l'acceptation de l'utilisateur (notamment du patient en thérapie) et le maintien de sa motivation et de son investissement dans l'entraînement en NFB. Deuxièmement, le sentiment d'incarnation propre à la RV permet de générer des illusions de mouvement riches, source de stimulation cérébrale. En ce sens, le NFB-EEG combiné à la RV vise à favoriser la plasticité cérébrale que l'on cherche à développer et optimiser en rééducation motrice. Une des limites principales de la technique est le dispositif de casque HMD qui interfère avec l'installation du casque EEG sur le scalp et favorise les artéfacts d'enregistrement. Cette installation est désormais un défi de développement technologique pour les équipes s'intéressant aux dispositifs BCI/NFB avec la RV.

Les outils de RV non immersive utilisés en BCI/NFB semblent avoir un rôle bénéfique dans la production des tâches motrices. En effet, ils peuvent être reconnus plus utiles s'ils sont en accord avec la tâche d'imagerie mentale, c'est-à-dire s'ils représentent la tâche mentale à réaliser. Par exemple, si on demande au sujet de réaliser une tâche d'IM de son propre membre

supérieur, le feedback rendu par une main virtuelle sur un écran qui représente le mouvement mentalisé par le sujet semblerait plus efficace. Selon certains auteurs, ce type de feedback permettrait une meilleure performance de classification des signaux en BCI. L'équipe d'Alimardani et al. (2018) s'était intéressée à évaluer différents types de feedback chez des sujets sains devant réaliser des tâches d'imagerie mentale de leurs deux membres supérieurs (Alimardani et al., 2018). La performance d'imagerie mentale était calculée en fonction du ratio de discrimination possible entre les tâches motrices de la main droite et de la main gauche. En comparant le même exercice avec (1) un feedback classique (une barre se déplaçant à droite ou à gauche de l'écran, (2) un feedback visuel virtuel non immersif type non-humanoïde (des pinces robotisées étaient aperçues sur l'écran à la place des mains de l'utilisateur, (3) le même feedback mais humanoïde (des mains virtuelles à la place des mains de l'utilisateur), il était retrouvé de manière significative de meilleures performances de classification avec le feedback humanoïde, et une plus grande sensation d'incarnation et de motivation à l'exercice, en lien avec les bénéfices de l'observation de tâche. Il est démontré l'intérêt de l'observation d'action de tâche (« Action-Observation ») pour activer les régions motrices cérébrales, qu'elles soient associées ou non à de l'imagerie mentale dans le même temps (Buccino, 2014; Nagai and Tanaka, 2019). Cette littérature a prouvé que l'observation de son propre membre ou d'un autre membre pouvait améliorer l'apprentissage moteur et les capacités motrices chez des sujets sains ou des sujets avec affection neurologique, d'où l'intérêt de développer des outils visuels virtuels les plus authentiques possibles pour favoriser ces performances.

Une récente revue de la littérature s'est intéressée à l'utilisation combinée BCI-RV pour la rééducation des affections neurologiques, en explorant différentes pathologies et paradigmes parmi lesquels l'imagerie mentale, le SSVEP et la P300 (Wen et al., 2021). La recherche systématique de la revue s'est arrêtée en 2018. La moitié des études incluses (18/39) concernaient la pratique de l'imagerie mentale par rapport aux autres paradigmes et 10 études s'orientaient sur des populations post-AVC. Parmi celles-ci, il n'y en avait qu'une qui réalisait une étude prospective sur 3 sujets post-AVC. Les autres études annonçaient une thématique s'orientant vers la rééducation post-AVC, en réalisant leurs protocoles expérimentaux sur des sujets sains ou en établissant des revues de littérature. Les études avaient pour objectif soit d'évaluer la faisabilité d'un dispositif de RV immersive avec casque HMD couplé à l'utilisation du BCI, soit d'évaluer les possibilités et les démarches de classification identifiable par le dispositif en prenant en compte les obstacles techniques. Cette revue met en avant la promesse de développement technologique encourageant en matière de RV et BCI en général. Elle permet

également de souligner toutes les limites actuelles de l'utilisation couplée BCI-RV. La plus grande difficulté dans les dispositifs de RV immersive est la nécessité de mise à jour très rapide des informations pour conserver l'immersion en fonction des changements. Le taux de transmission des signaux EEG n'est pas suffisamment rapide pour permettre une fluidité idéale de synchronisation entre les deux dispositifs. Il faut donc nécessairement continuer le développement des études de pré-traitement des signaux EEG pour supposer arriver à l'utilisation fiable de cette technologie.

Dans une approche novatrice et finalement plus récente que les études décrites ci-dessus, une équipe a testé la faisabilité d'un entraînement de 8 séances en NFB-VR (système REINVENT) pour la rééducation motrice de 4 sujets post-AVC (Vourvopoulos et al., 2019), avec un casque immersif. Les données EEG ne mettaient pas en évidence de résultats significatifs, et la faible quantité des données devait conduire à des réserves sur les interprétations, bien que des améliorations sur les échelles cliniques de motricité étaient retrouvées. L'acceptabilité et la faisabilité technique étaient bonnes et encourageantes pour de futures études, mais soulevaient là encore la complexité technique et le coût important du dispositif.

Depuis presque 10 ans, on retrouve aussi dans la littérature des études ayant utilisé des feedbacks visuels type RV non immersive dans des domaines thérapeutiques très variés. Dans le traitement des troubles de l'attention de l'enfant (l'objectif était de faire baisser une jauge au tableau dans une salle de classe immersive avec un professeur virtuel envoyant des feedbacks visuels et auditifs positifs versus une jauge seule sans autre feedback encourageant), les résultats soulignaient l'importance de l'immersion et des feedbacks positifs encourageants pour améliorer les performances attentionnelles de l'enfant (Blume et al., 2017). Concernant les populations de blessés médullaires non marchant, le développement des exosquelettes de marche est un axe prometteur en recherche. Une étude de 2013 s'était employée à tester les capacités de contrôle d'un avatar virtuel en BCI chez 5 sujets blessés médullaires. En réalisant des tâches d'IM kinesthésique de marche, l'objectif était de faire marcher un avatar sur un chemin ou de le faire arrêter. Les performances de classification montraient par extension des possibilités de contrôle d'un exosquelette par BCI pour le développement de la marche (King et al., 2013). L'équipe de Johnson et al. (2018) s'est intéressée à une population de sujets post-AVC. Trois patients en phase chronique devaient suivre un protocole de stimulation par rTMS (Stimulation Magnétique Transcrânienne) puis une dizaine de séances en BCI où le paradigme

était de faire bouger une main virtuelle droite et/ou gauche afin d'évaluer les performances de classification des sujets ainsi que leurs niveaux d'activations corticales et leurs fonctions motrices (Johnson et al., 2018). On retrouvait une amélioration significative chez un des participants de la fonction motrice en fin de programme, associée à des modifications des modulations inter-hémisphériques et des performances de classification.

Après considération de la littérature sur la RV et sa place en NFB actuellement, nous avons choisi d'implémenter un retour visuel en RV non immersive qui est plus simple à mettre en œuvre (gestion plus facile du traitement des signaux EEG) et qui semble avoir un bénéfice. Cette interface de RV garde l'objectif de produire des illusions kinesthésiques, même si le sentiment d'immersion n'est pas attendu au sens propre du terme utilisé habituellement dans la littérature en RV (Fribourg et al., 2020).

Après avoir défini dans cette introduction les concepts de vibration tendineuse, réalité virtuelle et décrit la littérature sur le Neurofeedback en rééducation motrice, nous allons pouvoir présenter les hypothèses de travail issues de ces fondements.

5. Hypothèses générales et objectifs

L'objectif de cette thèse est de proposer de nouveaux moyens de rééducation motrice pour la rééducation du membre supérieur à la phase chronique de l'AVC. Nous nous intéressons ici à l'utilisation du Neurofeedback par Electroencéphalographie, à l'amélioration de la technique et à l'optimisation des feedbacks pour proposer des méthodes rééducatives plus motivantes pour le sujet et plus efficace en termes de récupération clinique.

Nous avons fait l'hypothèse que le NFB comprenant une association de feedbacks haptiques visuel et vibratoire, induisant une illusion visuo-proprioceptive pourrait permettre une excitabilité corticale des régions motrices ipsi-lésionnelles plus élevée en renforçant la boucle d'activation proprio-motrice neuronale, induire des réarrangements plastiques cérébraux plus efficaces, et induire une meilleure récupération motrice du membre supérieur chez les sujets à la phase chronique de l'AVC comparativement au feedback visuel utilisé seul.

Pour répondre à cette hypothèse, nous avons construit une série d'études présentées ci-dessous, dont le déroulement a été le suivant.

Les conditions visuelles facilitant la création d'une illusion kinesthésique secondaire à la vibration ne sont pas encore claires dans la littérature existante. Certaines études tendent à prouver que l'illusion kinesthésique est plus importante lorsque le sujet reçoit une illusion visuelle congruente à l'illusion kinesthésique induite par la vibration (Blanchard et al., 2013; Guerraz et al., 2012; Tardy-Gervet et al., 1986), par rapport à l'absence de contrôle visuel de la cible concernée pendant la période de vibration (Feldman and Latash, 1982; Lackner and Taublieb, 1984; Roll et al., 1980). Néanmoins, ces études chez des sujets sains n'utilisaient pas d'outils de RV pendant la vibration tendineuse.

Dans une première étude, nous avons analysé les paramètres visuels pouvant favoriser l'illusion kinesthésique induite par la vibration tendineuse. Nous avons démontré que l'application de conditions de RV non immersive apportant des indices visuels congruents à l'illusion du mouvement induite par la vibration tendineuse des muscles fléchisseurs du carpe augmentait de manière significative l'illusion kinesthésique chez des sujets sains et des sujets post-AVC. Cette étude a permis de trouver les meilleurs paramètres à utiliser pour optimiser l'illusion de mouvement, créant ainsi un nouveau feedback potentiel à utiliser en NFB pour stimuler la plasticité cérébrale et motiver l'utilisateur (***PARTIE 3 – CHAPITRE 1 p83***).

Dans une seconde étude, nous avons fait l'hypothèse qu'une stimulation visuo-proprioceptive associant illusion kinesthésique par vibration tendineuse, illusion visuelle par RV, et IM pourrait favoriser l'excitabilité corticale dans les aires motrices cérébrales par rapport à l'IM ou à la stimulation visuo-proprioceptive testée seule, par la production d'une boucle vertueuse de feedback. L'effet de la combinaison d'une illusion kinesthésique et visuelle et de l'IM pour stimuler les aires motrices cérébrales n'est pas encore clairement connu. Pourtant, cette stimulation d'ordre visuo-proprioceptive pourrait être un outil utile en rééducation neurologique. Nous avons retrouvé dans la littérature une hypothèse selon laquelle l'illusion kinesthésique et l'IM kinesthésique pourraient partager les mêmes mécanismes de substrat neural (Chatterjee et al., 2007; Yao et al., 2015). Nous avons cherché à évaluer les effets de la stimulation visuo-proprioceptive (ou plus clairement des potentiels feedbacks issus de la première étude) sur l'activité cérébrale par analyse en EEG. Nous avons démontré dans cette étude que la stimulation visuo-proprioceptive pouvait augmenter significativement le niveau d'excitabilité corticale dans les régions motrices par rapport à de l'IM seule ***(PARTIE 3 : CHAPITRE 2 p114)***. De plus, certains résultats pourraient tendre vers l'hypothèse d'une

synergie potentielle de la stimulation visuo-proprioceptive avec l'IM sur le niveau d'excitabilité corticale.

<u>Dans une troisième étude en cours,</u> nous réalisons un protocole d'entraînement en NFB pour étudier l'efficacité d'un feedback visuo-proprioceptif (issu de la première et de la seconde étude) versus feedback visuel seul sur l'excitabilité corticale et la récupération clinique du membre supérieur après AVC ***(PARTIE 3 : CHAPITRE 3 p137)***.

La figure ci-dessous résume la présentation de la thèse ***(Figure 5)***.

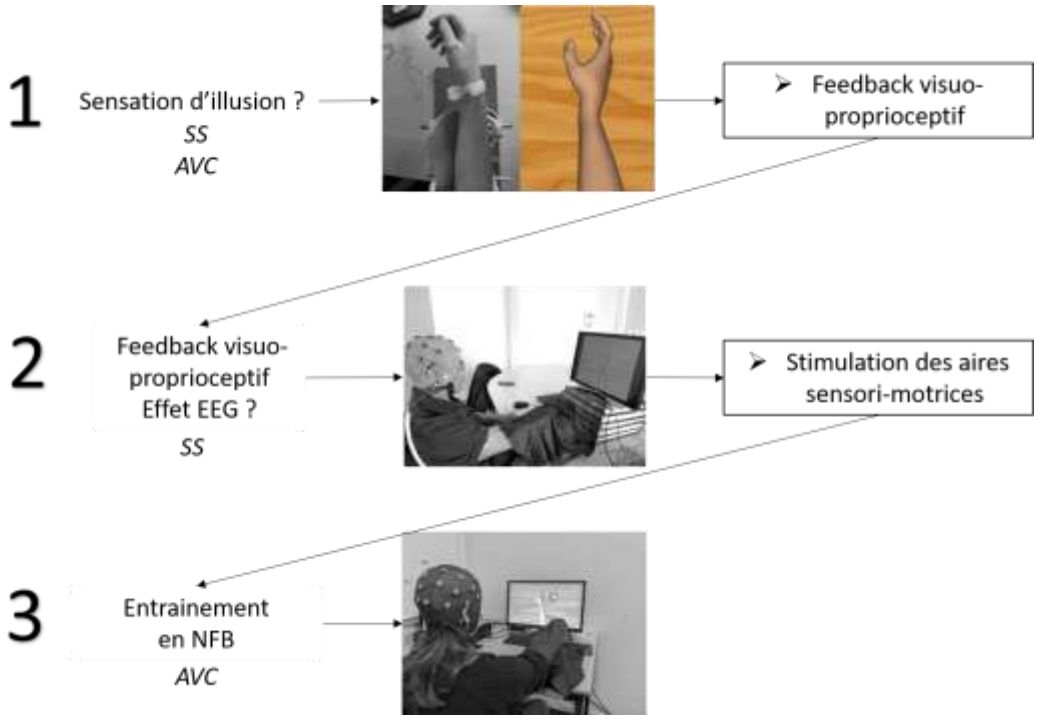


Figure 5: Résumé des études

Nous mettons ici en avant l'intérêt transdisciplinaire de cette thèse, intégrant autour de ce travail une équipe et des compétences diversifiées, alliant bases fondamentales en neurosciences, contributions techniques et technologiques, expertise en ingénierie informatique dans le domaine des BCI, connaissances médicales et expérience clinique de la patientèle post-AVC.

Remarques 1

Par convention, puisque la présentation de ce travail ne concerne que l'utilisation du NFB avec EEG, nous utiliserons simplement le terme de « NFB » dans notre protocole afin de simplifier la lecture.

De plus, nous utiliserons le terme de Réalité Virtuelle pour décrire l'interface visuelle utilisée. Bien que la RV représente un concept plus général d'immersion visuelle et/ou haptique déjà expliqué ci-dessus en ***Section 4***, ce terme permet de différencier dans notre protocole l'outil de stimulation visuelle provoquant une illusion visuelle (un écran de réalité virtuelle) de l'illusion proprioceptive déclenchée par les stimulations vibratoires.

Remarques 2

Dans le cadre de cette thèse, j'ai réalisé :

- La construction des hypothèses et des objectifs d'étude
- La conception et la mise en place des dispositifs expérimentaux originaux basés sur des technologies de réalité virtuelle (retours visuels 3D, retour vibrotactile
- La rédaction du protocole d'étude validé en Comité d'Ethique
- La recherche et l'inclusion de tous les sujets participants
- La réalisation et l'assurance du bon déroulement de tous les protocoles expérimentaux
- L'analyse statistique des données
- La rédaction des articles correspondants
- La présentation orale et ou écrite des travaux en congrès nationaux et internationaux

Sous la supervision et l'aide de mes directeurs et co-encadrant de thèse
Avec le soutien et la contribution d'ingénieurs pour la partie expérimentale

PARTIE 2 : DISPOSITIFS ET PLATEFORME TECHNIQUE

Cette partie va décrire les aspects techniques mis en place dans les différentes études présentées. Il a fallu concevoir sur mesure une plateforme technologique permettant une mesure de l'activité cérébrale en EEG, couplée au feedback visuo-proprioceptif. Les outils utilisés tels que les retours haptiques (vibration tendineuse), les retours visuel (dispositif d'affichage et scène 3D), la plateforme de NFB et la chaîne de traitement des données ont été conçus au terme d'un long travail de réflexion, et couplés entre eux pour générer une plateforme complète et opérationnelle de NFB avec feedback visuo-proprioceptif.

Les dispositifs haptiques ont été développés par le Docteur Mathis Fleury, doctorant à l'époque et ingénieur de formation (en 2019). La plateforme de NFB et les scénarios OpenViBE ont été développés par le Dr Mathis Fleury (en 2020) et Monsieur Thomas Prampart, ingénieur responsable du développement du logiciel OpenViBE (en 2021).

1. Aspects matériels

Plateforme de réalité virtuelle semi-immersive

(*Même dispositif utilisé dans les études décrites en PARTIE 3 : CHAPITRE 1, 2)*
L'environnement virtuel est non immersif. Un écran d'ordinateur Liquid Cristal Display (LCD) 24 pouces placé devant le sujet permet d'observer une main virtuelle et un avant-bras de couleur de peau neutre sous la forme d'un avatar à la première personne, développé sur Unity. Le mouvement exécuté par la main virtuelle est une extension du poignet avec un déplacement total de 30 degrés à partir de la position de repos, soit 3 degrés par seconde pendant 10 secondes. Selon le membre supérieur à rééduquer, l'avatar peut être droit ou gauche.

(*Dispositif utilisé dans l'étude décrite en PARTIE 3 : CHAPITRE 3)*
Il s'agit du même dispositif, à la différence que la vitesse de mouvement de la main n'est pas prédéfinie et est corrélée au niveau d'ERD détecté, c'est-à-dire que plus le niveau d'ERD est important, plus le mouvement de la main est rapide pour atteindre l'extension de poignet. Si l'extension complète du poignet est atteinte avant la fin de la tâche, une balle bleue positionnée à côté de la main peut gonfler à son tour. L'objectif pour l'utilisateur est donc de générer de

l'activité corticale suffisante pour provoquer un mouvement complet d'extension du poignet et si possible aller gonfler la balle ***(Figure 6)***.

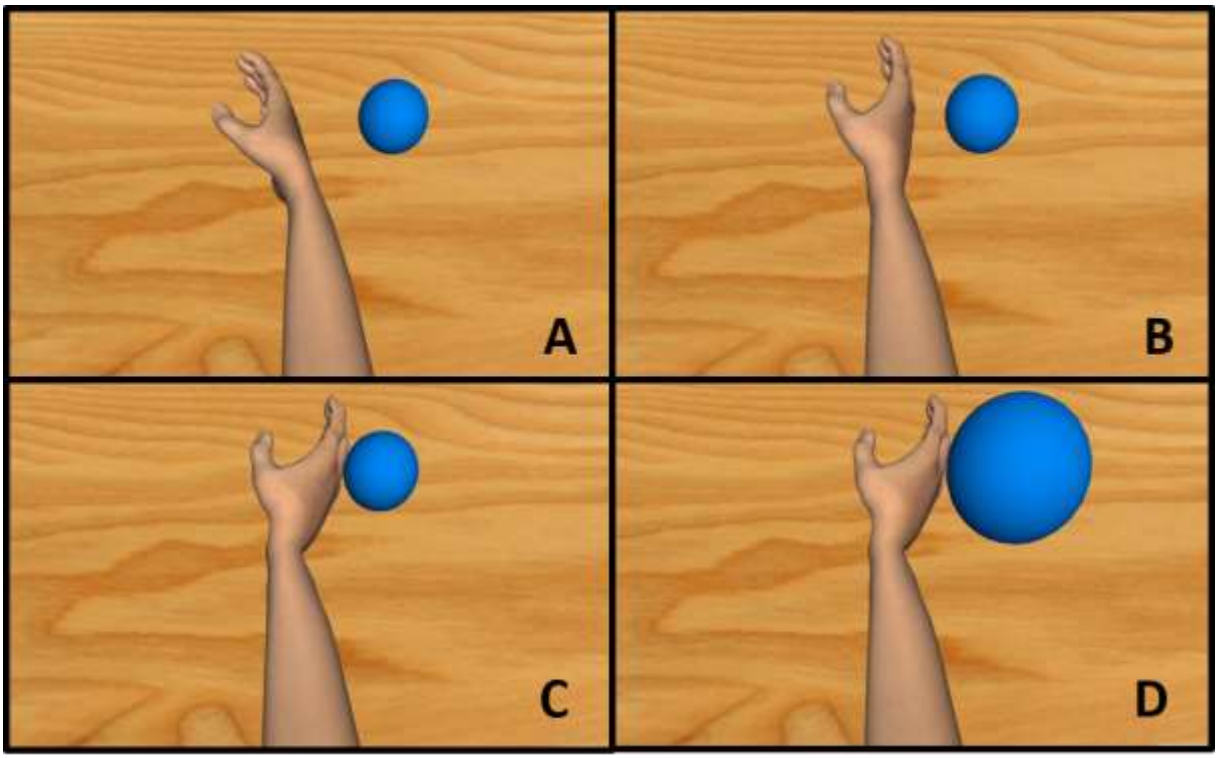


Figure 6 : Description du feedback visuel
Selon l'exemple d'une main droite*, mouvement d'extension du carpe vers la balle bleue déclenché par une tâche d'IM (de A à D)
*Par convention, les illustrations concernant le protocole seront faites sur l'exemple d'une main droite

<u>Vibreur</u> (*même dispositif utilisé dans les études décrites en PARTIE 3 : CHAPITRE 1, 2, 3)* : il s'agit d'un dispositif UniVibe™ Modèle 320-105 ***(Figure 7)***, composé d'un actionneur à position et orientation réglable placé en regard des tendons fléchisseurs du carpe et maintenu sur la peau par un bracelet à scratch ajustable en taille. Le diamètre du vibreur est de 25 mm et la longueur d'environ 50 millimètres, contrôlé par un Arduino®. Il est inséré dans une caisse de résonance réalisée par impression 3D au laboratoire afin de protéger la peau de l'utilisateur et augmenter la sensation de vibration. La vibration est obtenue grâce à une bobine vocale linéaire, permettant de moduler avec précision les schémas de fréquence nécessaires pour provoquer l'illusion. La fréquence de vibration est déterminée par la rotation de la masse. Les paramètres utilisés ici sont une fréquence de 100 Hz, une amplitude de vibration de 5G, et une tension de 3,3 V en nous basant sur la littérature (Goodwin et al., 1972; Leonardis et al., 2012;

Tidoni et al., 2015) pour provoquer l'illusion kinesthésique.

Dans l'étude en NFB ***(PARTIE 3 : CHAPITRE 3 p137)***, la fréquence de la vibration est variable en fonction du niveau d'ERD détecté, pouvant osciller entre 50 Hz et 100 Hz.

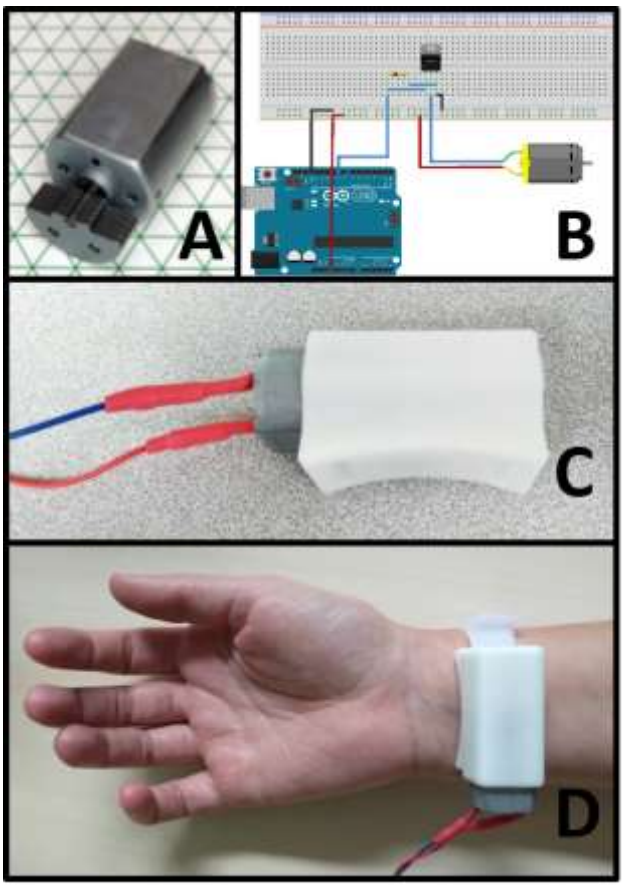


Figure 7 : Retour vibrotactile
A) Actionneur UniVibe™
B) Système Arduino® connecté au vibreur
C) Caisse de résonance protégeant le moteur
D) Placement sur le carpe

<u>Matériel EEG</u> (*dispositif utilisé dans les études décrites en PARTIE 3 : CHAPITRE 2, 3)* : nous utilisons un casque eego waveguard™original dans un système 10-20 à 32 électrodes avec un amplificateur ant neuro eego™mylab, taille M ou L selon le périmètre crânien de l'utilisateur. Les données sont traitées à l'aide d'un algorithme de traitement personnalisé sur le logiciel OpenViBE, l'impédance est contrôlée par le logiciel eego™software version 1.8.2, avec une vérification des artéfacts d'ElectroOculographie (EOG) et d'ElectroMyoGraphie (EMG) en instantané. Nous utilisons les électrodes : Fp1, Fpz, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, Fc5,

Fc1, Fc2, Fc6, M1, T7, C3, Cz, C4, T8, M2, Cp5, Cp1, Cp2, Cp6, P7, P3, Pz, P4, P8, Poz, O1, Oz, O2. L'électrode de terre est Afz et la référence ciblée sur Cpz ***(Figure 8)***.

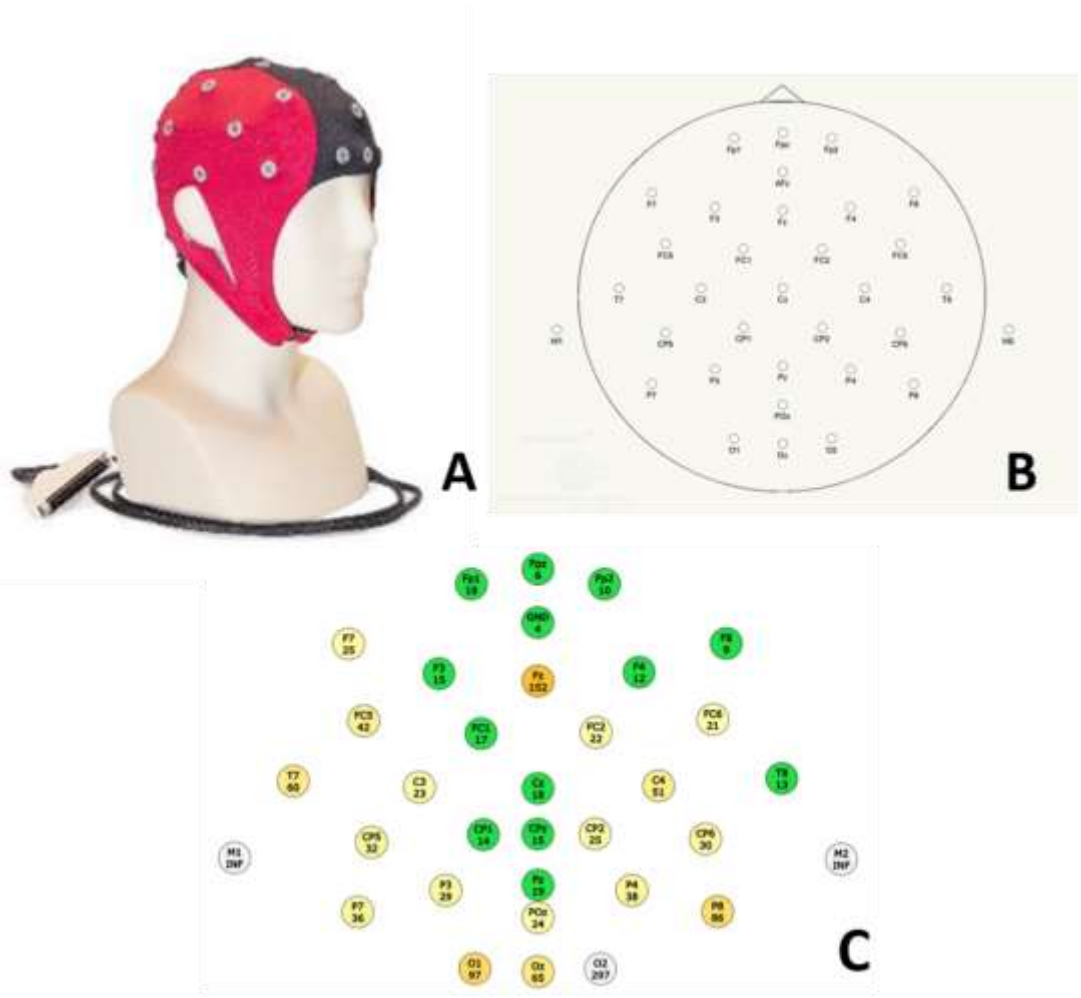


Figure 8 : Casque EEG
A) Casque eego waveguard™original 32 électrodes, système 10-20, taille M
B) Disposition des électrodes sur le casque EEG, système de configuration 10-20
C) Etat de l'impédancemétrie au cours d'une installation (électrode verte = bonne impédance, électrode jaune-orangé = impédance moyenne, électrode blanche = mauvaise impédance)

2. Traitement des signaux EEG

Afin de réaliser une étude en NFB-EEG, il est nécessaire de disposer d'une chaîne de traitement des signaux EEG, peu importe les feedbacks utilisés. La littérature sur le sujet est vaste. Pour répondre aux hypothèses et objectifs de travail, il nous a fallu concevoir et développer une chaîne de traitement de signal sur mesure et « fait-maison » tout comme l'intégralité du montage technique développé en ***Section 1***, inspiré par les connaissances de la

littérature et après avis auprès d'experts du domaine. La création de la chaîne de traitement du signal EEG, de l'acquisition des signaux au rendu du feedback a fait l'objet d'une longue réflexion d'équipe. Le défi était aussi de relier et synchroniser la plateforme de NFB avec les logiciels annexes pour la création de ces feedbacks particuliers.

Le traitement des signaux EEG nécessite plusieurs étapes qui vont transformer le signal initial (brut) en un signal significatif qui aboutira au feedback. La première étape consiste en l'acquisition du signal brut qui reflète l'activité cérébrale en cours. Le pré-processing permet ensuite de nettoyer tous les artéfacts liés à l'enregistrement pour donner un signal contenant des informations pertinentes à traiter. Une étape d'extraction de caractéristiques fait suite, et permet de décrire les signaux selon certains paramètres de tri (telle que la fréquence, la puissance…). Dans certains modèles de traitement, une étape de classification a lieu : les signaux reconnus d'après certaines caractéristiques sont classés selon des modèles *(pattern)*. Cela peut permettre de faire la différence entre des signaux EEG produits par l'IM de la main droite ou de la main gauche dans le cas où cette classification est souhaitée par exemple. Ces signaux, lorsqu'ils sont classés selon les pattern proposés, peuvent être transformés pour donner un feedback (Clerc, 2016).

En utilisant OpenViBE, nous avons créé un « scénario », c'est-à-dire un algorithme de traitement personnalisé des signaux EEG enregistrés pour réaliser le filtrage et l'extraction de caractéristiques qui permettront ensuite de configurer les modalités de feedback. Nous allons détailler ici le raisonnement entrepris et la méthodologie choisie. L'acquisition des signaux EEG se fait via le serveur d'acquisition OpenViBE (Acquisition Server v3.1.0), pour être ensuite transmis au logiciel OpenViBE Designer pour le traitement du signal. Le scénario EEG se présente sous la forme de séries de « boites », c'est-à-dire des modules contenants chacun une fonction précise qui procèdent au traitement progressif des données ***(Figure 9)***.

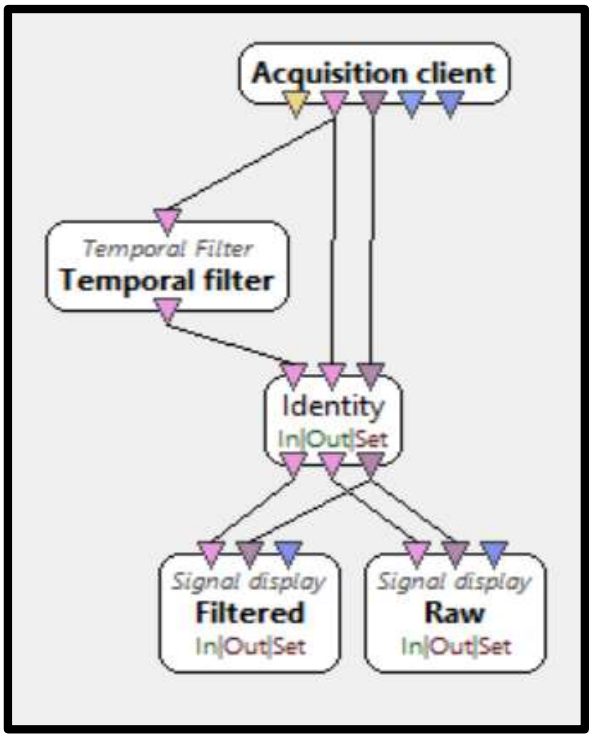


Figure 9 : Illustration d'un scénario OpenViBE standard
Exemple de boîtes utilisées dans OpenViBE
« Acquisition client » : connexion au serveur d'acquisition EEG, « Temporal Filter » : sélection du filtre temporel souhaité, « Identity » : lien entre différentes boîtes, « Signal Display » : permet l'affichage du signal EEG enregistré en direct selon les paramètres d'affichage choisie (signal transformé ou brut)

Notre algorithme est présenté et décrit ci-dessous ***(Figure 10)*** avec la description des boîtes utilisées.

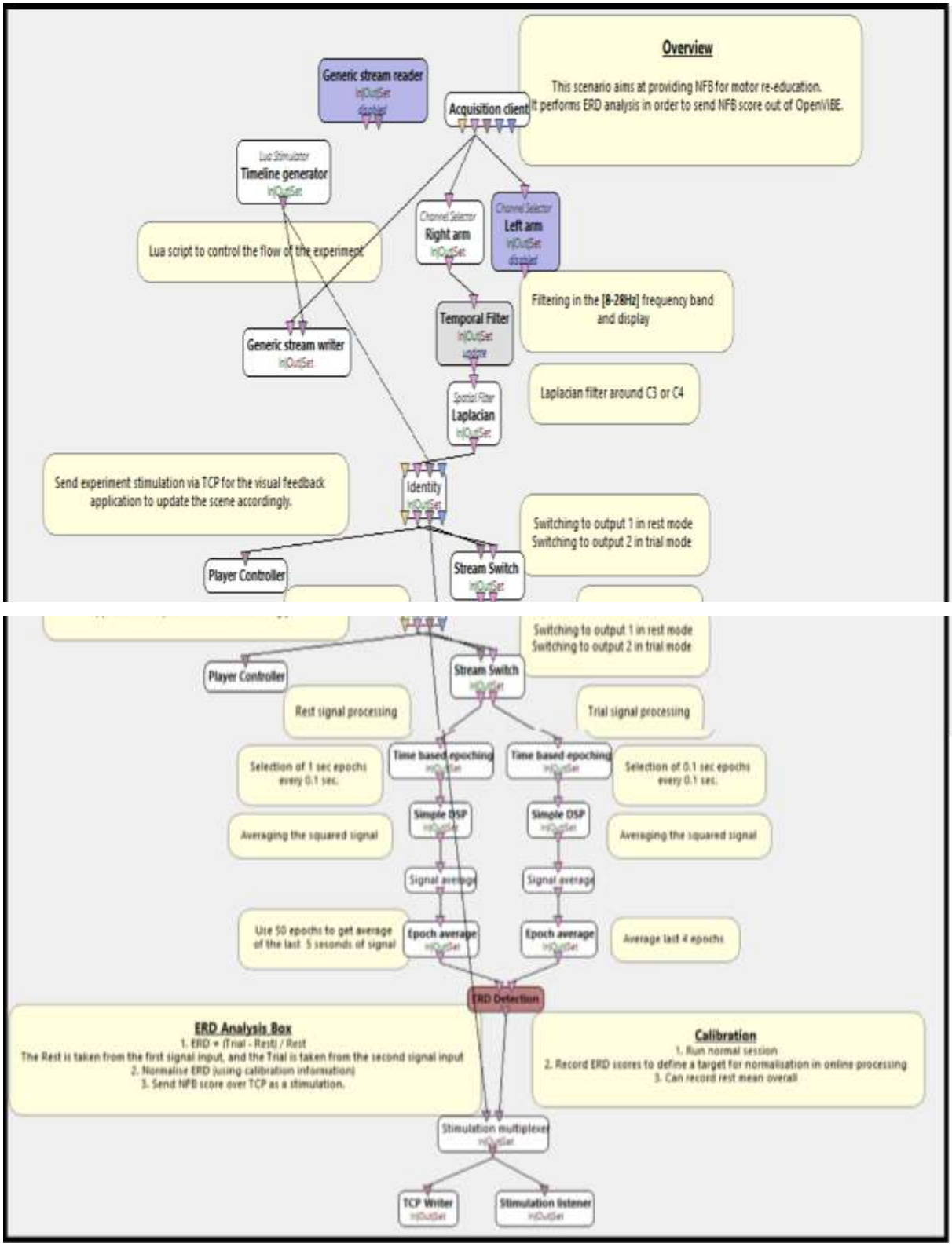


Figure 10 : Scénario OpenViBE
Crée par M. Prampart

Les données filtrées par l'amplificateur avec un filtre passe-bande de 0,5 à 40 Hz, sont converties numériquement avec un taux d'échantillonnage de 512 Hz. La boîte « Acquisition Client » permet l'entrée des données issues du serveur d'acquisition dans le traitement de signal d'OpenViBE Designer. L'analyse cible les électrodes des régions motrices autour de C4 et C3 : C4, FC2, FC6, CP2, CP6 pour le réentrainement du membre supérieur gauche (c'est-à-dire pour un AVC droit) ; C3, FC1, FC5, CP1, CP5 pour le réentrainement du membre supérieur droit (c'est-à-dire pour un AVC gauche). La boîte « Channel selector » permet de sélectionner les électrodes d'intérêts à traiter en fonction de la latéralité choisie dans le programme de rééducation. Un filtre temporel « Temporal Filter » sélectionne la bande de fréquence d'intérêt des régions SMR [8-28 Hz], connues pour être impliquées dans l'imagination du mouvement, la préparation de l'action, le mouvement, et observés dans le cortex moteur primaire, controlatéral au membre impliqué dans la dite tâche (Pfurtscheller et al., 1994; Pfurtscheller and Neuper, 2001). Un filtre spatial fixe type Laplacien « Spatial Filter » est ensuite appliqué autour des électrodes d'intérêts. Ce filtre permet de modifier le poids attribué à chaque électrode pour renforcer la visibilité du signal sur les électrodes d'intérêts en diminuant le bruit ambiant, et présente un intérêt pour améliorer les performances des classifications des signaux (Lotte and Congedo, 2016). Le signal brut acquis est conservé en fichier par le « Generic stream writer » parallèlement au traitement des données. L'enregistrement se fait sous 2 conditions : tâche et repos. Un script « Lua Stimulator » permet de contrôler le comportement du scénario en envoyant les données à traiter soit dans la colonne de gauche ou de droite, qui correspond à l'une de ces deux conditions. La tâche est le moment où l'utilisateur doit produire de l'imagerie mentale, le repos est le moment où il ne doit pas réaliser d'imagerie mentale. Le bloc d'enregistrement démarre par le repos. Pendant le repos, le signal est calculé de la manière suivante : sélection d'une époque de 1 seconde toutes les 0.1 secondes par « Time Based Epoching », mise au carré « Simple DSP » et moyennage de chaque époque « Signal average », obtention de la moyenne des 5 dernières secondes par moyennage de 41 époques « Epoching average ». Pendant la tâche, les époques sont de 0.25 secondes toutes les 0.25 secondes, mise au carré et moyennage de chaque époque, pour obtenir un calcul de puissance sur les 4 dernières époques. Ces transformations nous permettent de lisser le signal et de l'analyser en temps réel. Cette méthode est simple et fréquemment utilisée dans la littérature.

Pour l'utilisation du scénario, il a été créé une boîte sur mesure « ERD Detection » qui permet de configurer deux modalités de traitement : « Calibration » et « Processing ». Ces deux étapes sont souvent nécessaires au bon déroulement du NFB. La calibration permet de définir

certains paramètres et d'obtenir des références de mesure, qui sont utilisées ensuite dans la phase opérationnelle (Processing) pour comparer les patterns d'activité cérébrale obtenus et permettre de transformer les signaux et de déclencher les feedbacks. La phase de calibration est définie par des répétitions de production de pattern (issus de la répétition de tâches d'IM répétées par exemple), qui permet d'estimer l'activité cérébrale de base. Cette phase peut être difficile à réaliser, car il n'y a pas de feedbacks rendus pour orienter l'utilisateur sur son niveau de performance. De plus, la répétition parfois conséquente de la production des patterns pour établir la référence peut entraîner de la fatigue par l'utilisateur et une mauvaise estimation des patterns produits.

Mode « Calibration » : (à définir manuellement dans la boite « ERD Detection »). Une phase de calibration va permettre de donner un ERD de référence qui sera utilisé comme base pour définir le score de NFB et permettre le déclenchement de feedbacks. La calibration est effectuée avant de débuter le NFB et le traitement online. L'enregistrement dure 6 minutes, l'utilisateur réalise des tâches d'IM (sans feedback) de 20 secondes et des temps de pause de 20 secondes. Les ERDs détectés en temps d'IM génèrent des données toutes les 0.25 secondes et sont classés par ordre croissant. Nous définissons le 70ème percentile de la distribution comme le seuil atteignable qui définira le déclenchement des feedbacks (Perronnet et al., 2020).

Mode « Processing » : (à définir manuellement dans la boite « ERD Detection »). C'est le temps de travail en NFB à proprement parler. La boîte va permettre de mesurer les ERDs et les comparer à l'ERD de référence générée pendant la calibration. Nous avons défini 3 seuils à atteindre considérant l'ERD de référence (30%, 60%, 100%) qui générera les feedbacks d'intensité différente selon le score obtenu ***(Voir Section 3 ci dessous)***. Pour déclencher un feedback, le sujet doit donc produire un ERD dont le niveau de puissance est au moins égal à 30% de ce seuil maximal défini. Afin de calculer le score de NFB, on calcule le niveau d'ERD (c'est-à-dire la variation de la puissance relative du signal) selon :

$$\%Power_E = \frac{task_E - rest_E}{rest_E}$$

Avec $task_E$ et $rest_E$ désignant la puissance moyenne exprimée en pourcentage dans la gamme de fréquences de l'électrode E pendant la condition de tâche et de repos, respectivement (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999). L'ERD représente les changements négatifs de la puissance, l'ERS représente les changements positifs.

On normalise ensuite l'ERD par rapport à l'ERD de référence prédéfini de déclenchement des feedbacks. Si le seuil de 30% est atteint, un feedback sera déclenché. Les ERDs générés ainsi durant le bloc sont également traités comme à la phase calibration : classés en ordre croissant afin de recréer un nouvel ERD de référence. Chaque nouvel ERD de référence créé sera utilisé pour le bloc d'enregistrement suivant. Les ERDs de référence des 3 derniers blocs sont moyennés pour définir l'ERD de référence du bloc suivant, afin d'obtenir un score adaptatif en fonction des performances des utilisateurs, de leurs progrès ou leurs difficultés. Par exemple, un sujet peut être plus fatigué ou douloureux à la Séance N°5, les niveaux d'ERD (potentiellement moins bon ce jour-là) seront recueillis et permettront une adaptation du rendu de feedback sur les blocs de la séance voire de la suivante. L'objectif étant de reproduire une continuité de performance avec un niveau de difficulté croissant dans le temps, afin d'augmenter les efforts et les changements d'excitabilité corticale.

Suite aux ERDs détectés dans la phase de traitement en NFB online, les données sont envoyées à « TCP Writer » qui va permettre à des applications externes (Unity) de recevoir les données traitées par OpenVibe et révéler ici le feedback.

3. Retour sensoriel – implémentation

3.1. Retour visuel

Le feedback est le retour d'information donné en temps réel à l'utilisateur (ici au patient) pour l'informer sur le schéma d'activité cérébrale reconnu. L'objectif est de l'aider à apprendre à moduler son activité cérébrale (et donc ses performances) et améliorer le contrôle de l'interface. Cela concerne ici la modulation d'activité des régions motrices lésées impliquées dans la récupération du membre supérieur.

Dans le protocole de NFB ***(Voir PARTIE 3 : CHAPITRE 3 p137),*** nous avons choisi d'utiliser un feedback visuel issu des outils de réalité virtuelle ***(Voir Section 1)***. Le dispositif visuel basé sur Unity est synchronisé à OpenViBE via la boîte « TCP Writer » et permet de retranscrire le feedback selon le niveau d'activation détecté. Le sujet doit réaliser une imagerie mentale assez puissante pour produire des ERDs suffisants, qui déclencheront le mouvement visuel de la main virtuelle. Il observe sa main virtuelle et doit imaginer faire bouger sa propre

main (s'il le souhaite selon un mouvement d'extension du carpe qui est un objectif important à récupérer en rééducation motrice, correspondant au support visuel) ***(Figure 6)***. La vitesse du mouvement du feedback est corrélée au niveau des ERDs produits. Trois niveaux de déclenchement des ERD sont possibles selon le score obtenu : (1) ERD >30 % de la référence définie, (2) ERD > 60%, (3) ERD > 100% (ou bien équivalent à 0.3, 0.6, 1 sur l'intervalle normalisé [0-1]. Ces niveaux vont générer un déplacement de la main virtuelle plus ou moins rapide. Lorsque le seuil (1) est atteint, le feedback apparaît cumulatif : le carpe virtuel réalise un mouvement d'extension tant qu'il y a une production d'ERD suffisante à (1) à la vitesse de 2° par seconde. Lorsque les ERDs détectés sont supérieurs à (2), le feedback-main bouge à la vitesse de 4° par seconde ; au-delà du seuil (3) à la vitesse de 8° par seconde, révélant un déplacement de la main plus fluide et naturel (Rinderknecht et al., 2013). Si le seuil d'ERD est inférieur à (1), le mouvement du carpe cesse et la position se fige. Le temps attribué de tâche d'IM étant de 20 secondes, une balle bleue est positionnée à l'extrémité du carpe, qui peut gonfler et réaliser une animation à son tour si le mouvement anatomique du carpe est au complet (s'il est arrivé à un mouvement d'extension maximal jugé physiologique, environ 15° d'extension. La balle bleue gonflera selon une vitesse déterminée par les seuils (1), (2) et (3) détectés jusqu'à la fin du délai de 20 secondes.

3.2. Retour vibratoire

Dans un second bras du design d'étude ***(Voir PARTIE 3 : CHAPITRE 3 p137)***, les sujets auront un feedback vibratoire. Nous expliquons ici les modalités du rendu de celui-ci. Le dispositif vibratoire commandé par l'Arduino ***(Figure 7)*** est relié à Unity et OpenViBE via le « TCP Writer » et permet de retranscrire le feedback selon le niveau d'activation détecté.

Une vibration de fond est activée en permanence pendant l'enregistrement (temps de pause et temps d'IM). La vibration est de 50 Hz, discrète mais perceptible, sans production possible d'illusions de mouvement (Cholewiak and Collins, 2003; Lederman, 2002). De manière identique au feedback visuel, le score de NFB retenu permet des niveaux de déclenchement du feedback vibratoire : (1) ERD >30 % de la référence définie, (2) ERD > 60%. Au seuil inférieur à (1), la vibration est constante à 50 Hz, le feedback est continu. Lorsque le seuil (1) est atteint, la vibration déclenchée est de 80 Hz, perceptible de manière plus nette et potentiellement capable de déclencher quelques illusions de mouvement en

extension du carpe. Si le seuil (2) est atteint, la vibration monte à 100 Hz, augmentant la possibilité de déclencher des illusions de mouvement. Si le seuil d'ERD redevient inférieur à (1), la vibration redescend immédiatement à 50 Hz.

3.3. Retour « combiné »

En pratique dans l'étude en NFB, le feedback vibratoire n'est pas utilisé seul car le design d'étude est conçu pour l'utilisation soit d'un feedback visuel soit d'un feedback combiné (visuel et vibratoire ou autrement dit visuo-vibratoire) ***(Voir PARTIE 3 : CHAPITRE 3 p137)***. Pour simplifier la description dans ce manuscrit, nous avons séparé chaque feedback pour en expliquer son mode de fonctionnement.

Le feedback visuo-vibratoire consiste donc en l'application du feedback visuel et vibratoire lors de la détection d'ERD, identique à la description présentée ci-dessus. Le feedback combiné utilise les 2 outils, parfaitement coordonnés entre eux pour un rendu de feedbacks multiples synchronisés et « alignés » en termes d'intensité de réponse.

Ci-dessous est illustrée la façon dont le feedback combiné est généré ***(Figure 11)***.

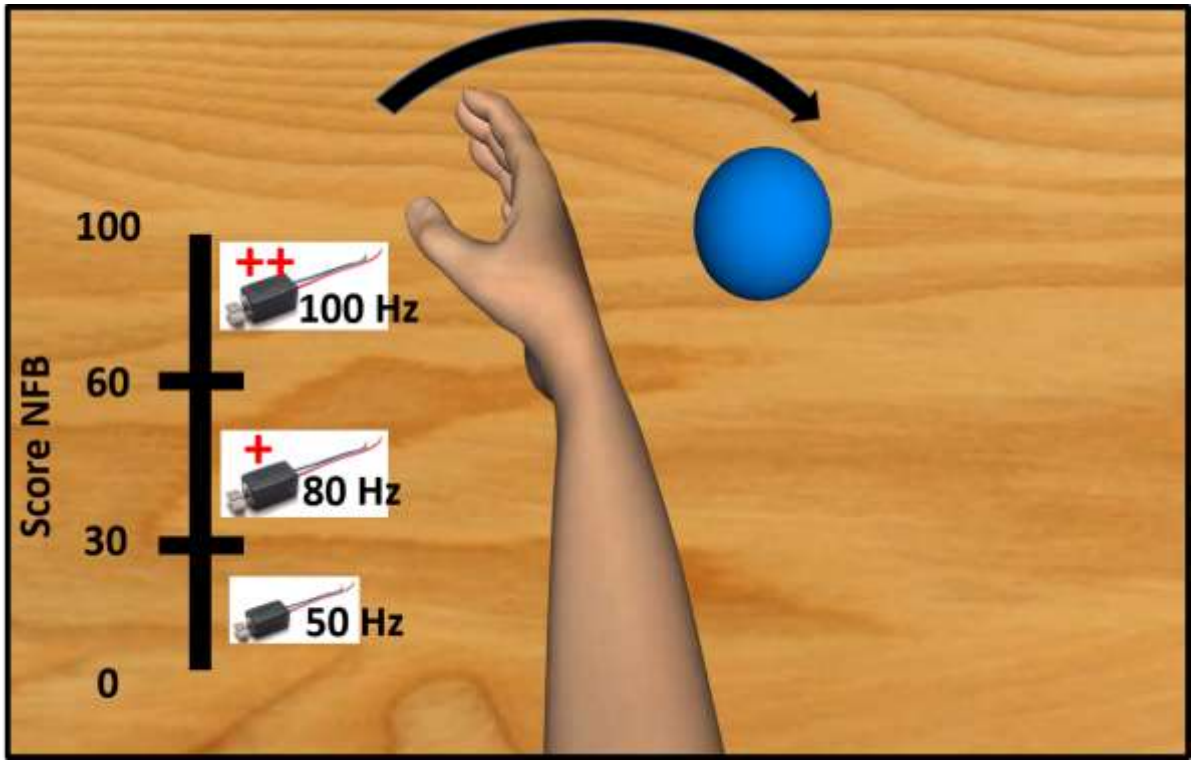


Figure 11 : Aperçu du feedback combiné
Le score de NFB obtenu après normalisation des ERDs permet de déclencher un feedback continu (vibratoire) selon différentes fréquences et un feedback cumulatif (visuel).

Par exemple, des ERDs « faibles » vont déclencher un mouvement de la main très bref de quelques degrés avec un arrêt du mouvement, en même temps qu'une augmentation de la puissance du vibreur à 80 Hz d'une seconde ou deux secondes (qui n'enclenchera pas d'illusions de mouvement mais qui se fera ressentir). A l'inverse, des ERDs « forts » vont déclencher un mouvement rapide de la main sur une dizaine de degrés, rendant un mouvement plus fonctionnel, ainsi qu'une vibration instantanée de 100 Hz de plusieurs secondes, pouvant déclencher facilement une illusion de mouvement.

Nous avons développé ici les dispositifs haptiques et la plateforme de traitement du signal EEG tel que nous souhaitions l'utiliser dans la partie expérimentale. Nous allons désormais décrire ci-dessous les études réalisées répondant aux objectifs de recherche.

PARTIE 3 : PARTIE EXPÉRIMENTALE

Aspects réglementaires : Les études réalisées en PARTIE 3 ont été validées par le comité d'Ethique de Strasbourg le 8 septembre 2019 sous le n° 9/62---SI 19.07.05.46737 et sont réalisées sous le contrôle de la Direction de la Recherche et de l'Innovation du CHU de Rennes sous le n° 2019-A01812-55. Une extension du délai d'étude a été accordée le 11/01/2022 par le comité d'éthique de Strasbourg Est IV. L'étude a également été enregistrée sur la plateforme Clinical Trials sous le numéro d'enregistrement NCT04130711.

1. CHAPITRE 1 : *Etude des feedbacks*

Illusion du mouvement induite par la vibration tendineuse chez sujet sain et post-AVC, influence des facteurs visuels

1.1. Résumé

Présentée en ***Introduction et PARTIE 2***, la vibration tendineuse a des effets proprioceptifs puissants qui peuvent agir sur la plasticité cérébrale et dont les propriétés sont déjà utilisées dans la rééducation motrice. Nous allons exposer ici nos 2 études ayant évaluées l'impact des indices visuels en réalité virtuelle combinés à la vibration tendineuse sur l'illusion du mouvement induite du poignet, chez des sujets sains et des sujets après AVC.

L'objectif était d'évaluer l'influence de facteurs visuels en RV sur la qualité d'illusion de mouvement induite par la vibration tendineuse.

- La première étude concernait des sujets sains, dépourvus de tout antécédent neurologique, pour qui les vibrations étaient testées sur leurs membres supérieurs non dominant.
- La seconde étude concernait des sujets post-AVC selon le même protocole, en phase chronique, avec séquelles motrices du membre supérieur modérées à sévères, pour qui les vibrations étaient réalisées sur leurs membres déficitaires. La patientèle incluse dans le protocole pouvait également présenter d'autres séquelles attendues telles que déficit sensitif associé du membre supérieur, atteinte motrice du membre inférieur et/ou spasticité.

Les participants étaient installés devant un écran d'ordinateur, avec le membre supérieur testé caché de leur vue par un drap, un vibreur étant positionné sur la face antérieure du carpe sur les tendons des fléchisseurs du carpe. Des salves de vibration à 100 Hz d'une durée de 10 secondes, répétées 30 fois étaient données, et les sujets devaient mesurer par deux échelles subjectives l'intensité d'illusion de mouvement ressentie pendant la vibration et le sens (ou direction) de l'illusion ressentie. Ces vibrations étaient distribuées avec différentes conditions visuelles en réalité virtuelle non immersive sur l'écran devant eux. Parmi ces indices visuels, les utilisateurs pouvaient voir une main virtuelle congruente (allant dans le même sens) que l'illusion attendue par la vibration tendineuse, incongruente (main fixe), ou bien l'absence de main. La main virtuelle se présentait dans la même position que leur propre main cachée au début de chaque vibration ***(Figure 12)***.

Figure 12 : Illustration de l'installation chez un sujet volontaire sain
La main droite est cachée de la vue de l'utilisateur, le vibreur étant positionné sur les fléchisseurs du carpe. L'utilisateur note directement les réponses aux questions posées sur les illusions avec sa main gauche et la souris.

- Nous avons démontré de manière significative que des indices visuels virtuels congruents à l'illusion de mouvement augmentaient l'intensité et la qualité de cette illusion par rapport à l'absence d'indices et par rapport à des indices incongruents chez les sujets sains.

- De manière très intéressante, nous avons pu démontrer ces mêmes résultats chez le sujet post-AVC qui présentaient des séquelles sensitivo-motrices importantes. Nous avons observé chez ces participants des difficultés notables à ressentir des illusions de mouvement, mais qui pouvaient être améliorées et valorisées par la présence d'indices visuels virtuels congruents à l'illusion de mouvement ***(Figure 13)***.

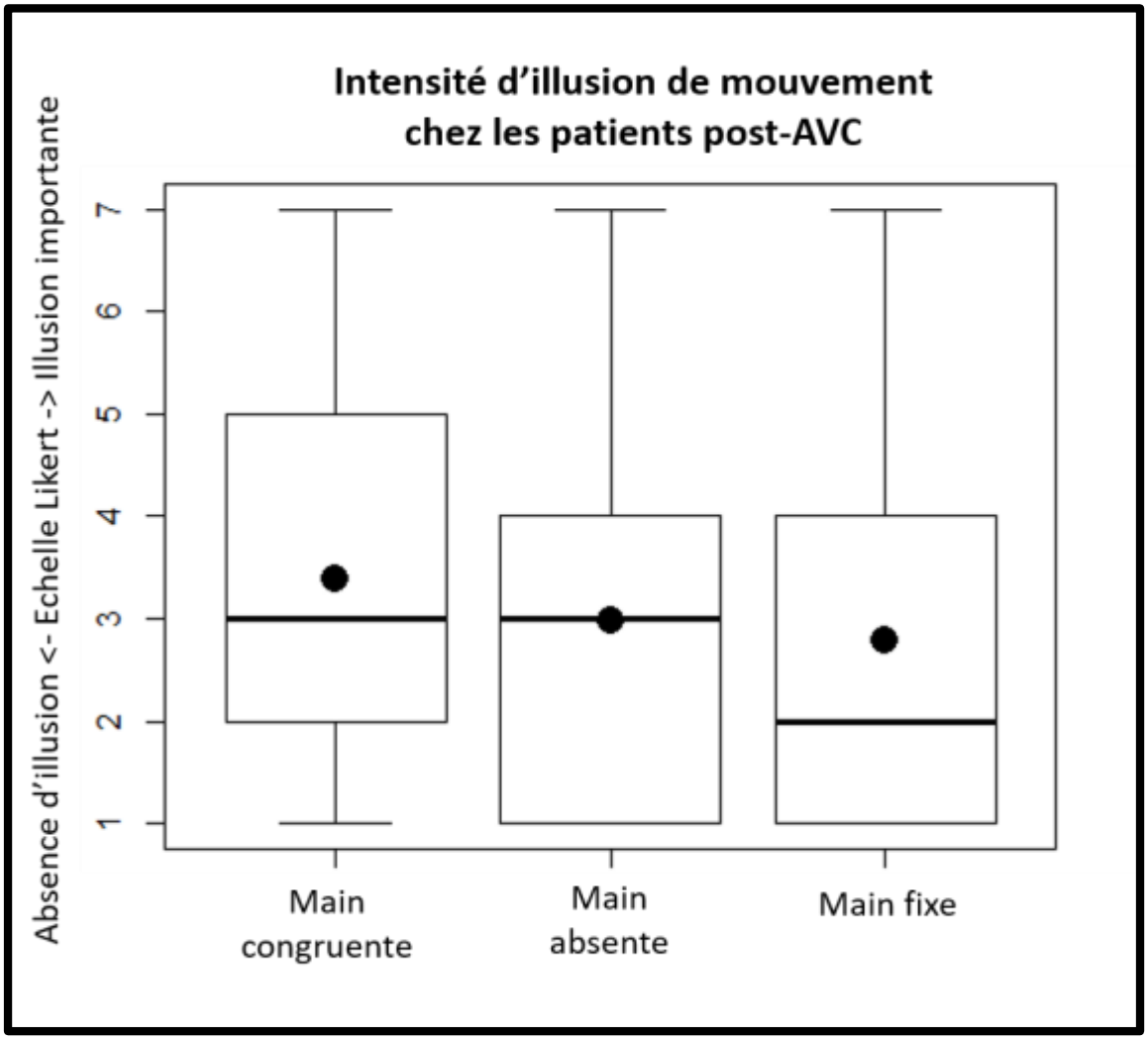


Figure 13 : Histogramme de l'intensité d'illusion de mouvement ressentie
Concernant les participants post-AVC, selon les différentes conditions visuelles

Ces études ont démontré l'intérêt de la RV pour favoriser les illusions de mouvement induites par la vibration tendineuse, dans des populations de sujets sains et post-AVC, afin de valoriser ces illusions, pouvant s'intégrer dans des outils de rééducation et répondre à des objectifs thérapeutiques.

Ces articles ont fait l'objet d'une publication dans le journal « Plos One » en 2020 et « Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation » en 2021.

1.2. Article

1.2.1. Chez sujets sains

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Influence of virtual reality visual feedback on the illusion of movement induced by tendon vibration of wrist in healthy participants

Salome´ Le Franc[1☯*], Mathis Fleury[2,3☯], Me´lanie Cogne[1], Simon Butet[1], Christian Barillot[3†], Anatole Lecuyer[2], Isabelle Bonan[1,3]

1 Rehabilitation Medicine Unit, University Hospital of Rennes, Rennes, France,
2 Inria, Rennes, France,
3 Empenn Unity U1228, Inserm, Inria, University of Rennes, Irisa, Umr Cnrs 6074, Rennes, France

☯ These authors contributed equally to this work.
† Deceased.
* salome.le.franc@hotmail.fr

OPEN ACCESS

Citation: Le Franc S, Fleury M, Cogne M, Butet S, Barillot C, Lecuyer A, et al. (2020) Influence of virtual reality visual feedback on the illusion of movement induced by tendon vibration of wrist in healthy participants. PLoS ONE 15(11): e0242416. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416

Editor: Franc¸ois Tremblay, University of Ottawa, CANADA

Received: February 12, 2020

Accepted: November 2, 2020

Published: November 20, 2020

Copyright:© 2020 Le Franc et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

DataAvailabilityStatement: The data underlying this study has been uploaded to the EASY DANS database and can be accessed at the following DOI: https://doi.org/10.17026/dans-znu-5fyx.

Funding: Funded studies -SLF (first author) -one reward -IPSEN pharmacological group -https:// www.ipsen.com/ -the founders did not play any role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing interests : The authors have declared that no competing interests exist.

Abstract

Introduction

Illusion of movement induced by tendon vibration is an effective approach for motor and sensory rehabilitation in case of neurological impairments. The aim of our study was to investigate which modality of visual feedback in Virtual Reality (VR) associated with tendon vibration of the wrist could induce the best illusion of movement.

Methods

We included 30 healthy participants in the experiment. Tendon vibration inducing illusion of movement (wrist extension, 100Hz) was applied on their wrist during 3 VR visual conditions (10 times each): a moving virtual hand

corresponding to themovement that the participants could feel during the tendon vibration (Moving condition), a static virtual hand (Static condition), or no virtual hand at all (Hidden condition). After each trial, the participants had to quantify the intensity of the illusory movement on a Likert scale, the subjective degree of extension of their wrist and afterwards they answered questionnaire.

Results

There was a significant difference between the 3 visual feedback conditions concerning the Likert scale ranking and the degree of wrist's extension ($p<0.001$). The Moving condition induced a higher intensity of illusion of movement and a higher sensation of wrist's extension than the Hidden condition ($p<0.001$ and $p<0.001$ respectively) than that of the Static condition ($p<0.001$ and $p<0.001$ respectively). The Hidden condition also induced a higher intensity of illusion of movement and a higher sensation of wrist's extension than the Static condition ($p<0.01$ and $p<0.01$ respectively). The preferred condition to facilitate movement's illusion was the Moving condition (63.3%)

Conclusions

This study demonstrated the importance of carefully selecting a visual feedback to improve the illusion of movement induced by tendon vibration, and the increase of illusion by adding VR visual cues congruent to the illusion of movement. Further work will consist in testing the same hypothesis with stroke patients.

Introduction

Vibratory stimulation is used in various medical applications such as pain management [1] or proprioceptive rehabilitation after stroke [2]. Vibratory stimulation has a powerful proprioceptive role [3, 4] and when applied under strict conditions (frequency of 80–100 Hz, tendon target) [5], it can create illusions of movement also named kinesthetic illusions [6] (or tendon vibration inducing illusion) by apparently stimulating the brain motor areas. The neuronal activity in the primary motor area seems to be associated with

the sensation of limb movement during tendon vibration [7]. There is a wide range of haptic stimulations, such as standard vibration, tendon vibration as described here, and pressure stimulation. Each tool has different influences on the sensory stimulation and the brain activity it triggers. In the literature concerning tendon vibration, we know that this kind of vibration could correspond to passive movements in term of cortical excitability in sensorimotor areas [8]. Vibratory sensation applied to a tendon, triggers the activation of local mechanoreceptors, which induces a visible elongation of this tendon. This phenomenon elicits a kinesthetic illusion antagonistic to the vibrated tendon and leads to a higher cortical activity in sensorimotor areas and a reinforcement of activation in the propriomotor loop [9–11]. The main advantage of this propriomotor loop is to be more effective than the visuomotor one, which is slower and less automatic in terms of neuronal activation 12]. It could be helpful for motor rehabilitation of neurological impairments where attention, cognitive and visual disorders can disturb the rehabilitation program rehabilitation of neurological impairments where attention, cognitive and visual disorders can disturb the rehabilitation program.

In the last twenty years, a growing number of studies have taken interest in developing Virtual Reality (VR) tools in various fields, such as social experiment [13], haptic studies [14] and rehabilitation [15–17]. Virtual reality immersion is the perception of being physically present in a non-physical world. The perception is created by surrounding the user with images, sounds or other stimuli that provide an immersive environment. Burdea defined VR as a environment that gathers interactivity, embodiment and imagination [18]. The user can interact with a virtual environment that looks realistic enough to allow a greater feeling of immersion [19]. In this immersive state, the participant is no longer aware of their own physical state. The more immersive the virtual environment is, the more the subject adheres to it. Immersion has a special effect called "embodiment": the subject feels present in the virtual world and interacts with it as if it was real. Embodiment depends on the quality of certain factors such as appearance or point of view in the VR environment [20]. Some studies suggested that the detailed appearance of the body contributed to the construction of the body image in VR [21]. Kim also demonstrated the importance of the correspondence between the properties of the real human body and the adaptation made in VR to obtain the best possible incarnation and therefore the best illusion [22]. The role of embodiment in VR seems valuable to immerse participants in a controlled environment and create kinesthetic illusions in VR seems valuable to immerse participants in a controlled environment and create kinesthetic [23]. Combining VR interface with haptic devices tends to increase the feeling of embodiment described in the literature, by giving a congruent tactile feedback to a visual immersive environment [24].

Rinderknecht also proved that the addition of the virtual reality enhanced the perception of the illusory movement induced by tendon vibration in healthy participants [25]. The aim of the present study is to determine the optimal parameters that can enhance an illusion of movement obtained by using a tendon vibration and VR. If the technical parameters of the vibration are already determined [25–28], the visual conditions facilitating and enhancing the creation of a kinesthetic illusion are not yet known. Some studies tend to show that the kinesthetic illusion is more important when the participant receives a visual cue congruent with the kinesthetic illusion induced by the vibration [29–31] compared to the case of a lack of vision of the concerned target during the vibration period [32–34]. These studies focus on healthy participants with protocols using mainly the "illusion mirror paradigm" [35] without using Virtual Reality tools during tendon vibration. On the other hand, Caola showed that the illusions of ownership and movement were higher when concomitant synchronous visuo-tactile stimulations were provided using VR immersion [36]. Other studies have also demonstrated the interest of using a virtual environment congruent with the movement of our limbs to allow a better illusion and feeling of embodiment [37], or the combination of visuomotor and visuotactile stimulation on the virtual body

ownership illusion [38]. Concerning the rubber hand illusion protocol [39], the illusion decreased when the tools were not congruent with their visual appearance and expected tactile consequences [40].

Our research hypothesis is that a virtual visual condition congruent to the illusion of movement produced by a tendon vibration enhances the intensity of illusion rather than the lack of visual cue or an incongruent cue. Therefore, we tested in healthy participants 3 virtual visual conditions associated with wrist tendon vibration: a moving virtual hand, a static virtual hand and no virtual cue and evaluated the illusion of movement felt in each condition.

Materials and methods

Study design

We conducted in 2019 a monocentric randomized controlled pilot study in the Rehabilitation Unit of Rennes University Hospital in France. The study was promoted by the Rennes University Hospital Center and obtained the approval of the Ethics Committee of Strasbourg University, France, on October 8th, 2019 (record number: 19/62-SI 19.07.05.46737). An information letter was provided to the participants including: the aims of the study, the protocol, the involved risks and insurance notifications. Written consent was obtained from each participant prior to testing. This study has been recorded in Clinical Trials under the following record number NCT04130711. No changes to the study design were made after approval by the ethics committee. The participant in the picture (Fig 1A) in this manuscript has given written informed consent (as outlined in PLOS consent form) to publish these case details.

Participants

Volunteer healthy participants were recruited using a public information in the Department of Rehabilitation unit of Rennes University Hospital and of the Medicine Department of Rennes University. A total of 30 healthy participants (Mean± Standard Deviation): 24.93±3.79 years old, Min = 21, Max = 35 participated to the study, with 22 men (73,33%) and 8 women (26,66%). All healthy participants fulfilled the following inclusion criteria: age between 18 and 80 years old; no previous history of neurological illness. We asked the participants if they had a neurological history such as brain injury, brain surgery, epilepsy. No specific questionnaire was used. Participants deprived of freedom and with a legal incapacity were excluded from the study. Concerning the number of participants, a cohort of 30 participants was sufficient to obtain a good statistical power when using a within design. Furthermore, the corresponding literature motivating the research hypothesis includes studies involving about 11 [29], 13 [31], 3 [33] or 8 participants [34].

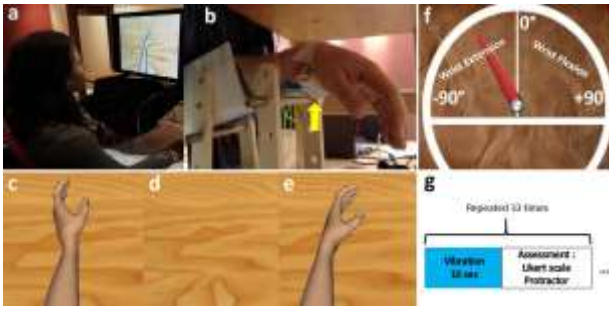


Fig 1. Apparatus used in the experiment (exemple for a right-handed participant). a-b) Set-up of the vibrator. A black curtain covered the forearm of the participant. **c-d-e)** Visualization of the three virtual visual conditions (respectively Moving, Hidden, Static condition). A black arrow (not visible during the experiment) indicates the movement of the wrist in the Moving condition, from flexion to extension. **f)** Measure of sensation of displacement with the protractor. « -90˚ » indicates an extreme wrist extension in the case of a left upper limb. The notes «values of degree» and « wrist extension, wrist flexion » are not visible by the participant during the experiment.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416.g001

Experimental procedure

Procedure

Participants sat in a typical office chair with armrest and adjustment of seat height and backrest inclination in front of a computer screen. Their non-dominant arm was positioned in a shell to keep it on the edge (Fig 1A and 1B), with the hand hidden from view by a black cloth, without support at the top (Fig 1A). Laterality was determined by an Edinburgh questionnaire. A vibrator set on their flexor carpi tendon. Tendon vibration was applied during 10 seconds consecutively at the frequency of 100 Hz in order to induce an illusory movement. For each tendon vibration trial, participants saw random visual conditions on the computer screen in front of them: a virtual hand moving in the same direction as the wrist extension (Moving condition) (corresponding to the movement that the participant could feel if the tendon vibration induced a correct illusory movement); no hand at all with an empty screen (Hidden condition); a static virtual hand (Static condition) (Fig 1C, 1D and 1E). Immediately, after each trial the participants were asked to indicate on a virtual protractor the maximal angle to which the illusion of wrist movement had gone (Fig 1F) and how much they felt the movement illusion by using a Likert scale [41] from 1 to 7 (with 1 = no illusion at all; 4 = moderate intensity of illusion of movement; 7 = strong intensity of illusion of movement). For each participant, 33 trials were conducted i.e. 11 trials per visual condition (Fig 1G). The first three trials were not included in the analysis, and were useful to check on 3 consecutive vibrations if the vibrator was well positioned, and if the evaluation modalities were understood by the participant. At the end of the experiment, participants filled out a questionnaire to determine if the participants had already tried such vibrating devices, get subjective data on vibration comfort, get the preferred visual condition, understand if the intensity of illusion was sufficiently felt. First, we explained orally that the subject would receive bursts of vibration to their wrist, which might give them a feeling of movement. We did not specify which movement it might be (hand, finger...) nor in which direction it would occur. Then we explained to them that during these vibrations, they would see on a screen a virtual hand resembling theirs, which might move or not. Again, we did not describe the direction of the hand's movement on the screen. Then we gave our instructions in writing the same way. We systematically reminded the subjects to concentrate well on their sensations. In this way, we avoided influencing participants on potential outcomes or biased information. We checked that they understood the instructions, and we checked the consistency of the answers on the protractor and the Likert scale on the first trial to be sure that they had understood the guidelines.

Visual feedback

Visual feedback of the performed mental task was given to the participants by using Unity software, and the virtual scene was composed of a homemade neutral and white skin upper limb avatar. The scene was displayed on a 17 inch-LCD monitor, was rendered from the point of view of the virtual avatar and the monitor was positioned in order to match

participant's first perspective. The movement executed by the virtual hand was either: 1) Moving condition (Figs 1C and 2): an extension of the non-dominant wrist with a total displacement of 30 degrees from the resting position, at speed of 3 degrees per second, congruent with the illusory movement which was expected by the application of a flexor carpi tendon vibration [8], or 2) Hidden condition (Fig 1D): an empty surface corresponding to the space occupied by the virtualtual hand or 3) Static condition (Fig 1E): a static virtual hand of the non-dominant wrist in front of the participant. The visual clue was available to represent a left or right hand depending on the laterality of the participant.

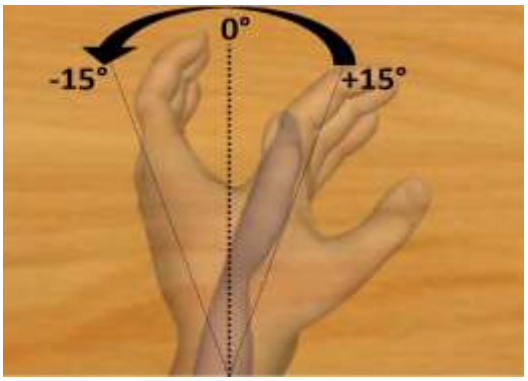


Fig 2. Description of the moving condition. Movement from wrist flexion to wrist extension, with a total displacement of 30 degrees around the rest position. The values and arrow are not visible by the participant during the experiment.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416.g002

Vibratory device

The device used in this work is a UniVibe™ Model 320–105 vibratory unit (Fig 3), which was composed of an actuator with an adjustable position and orientation that can be finely positioned on flexor carpi tendon and maintained on skin with hook-and-loop fastener. We created a sound box by 3D print to protect the skin from the motor and allow a better sensation of vibration. An Arduino*1* controls the vibration motor. Actuation was obtained by using a linear voice-coil, allowing to accurately modulating the frequency patterns required for eliciting the motor illusion. The vibration frequency was determined by the rotation of the mass. The diameter of the skin tactor was 25 mm. In this study, we applied a frequency of 100 Hz, an amplitude of 5G, and voltage of 3.3 V based on the literature [5, 26, 27] to elicit movement illusion.

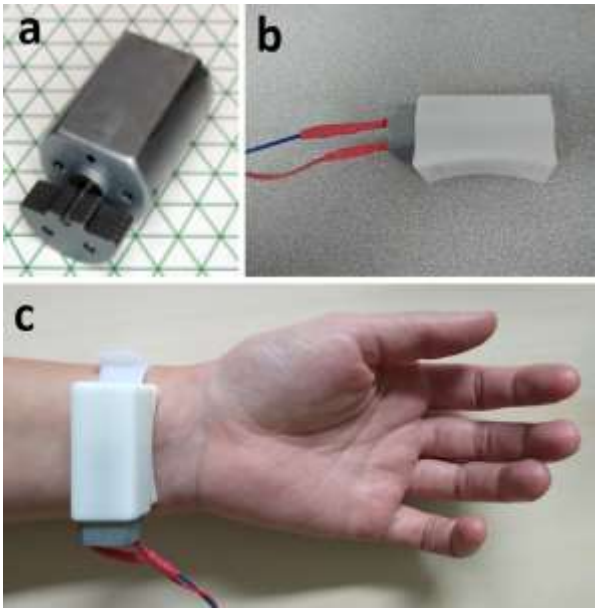


Fig 3. Pictures of the vibratory device UniVibe™. a) Raw vibration motor. **b)** Vibration motor device linked to the Arduino*1* and inside a sound box. **c)** Wrist placement.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416.g003

Collected data

Primary outcome measure was the angle of motion felt in degrees during each vibration. The participants used a computer mouse (with their free hand) which allowed them to move the needle of the protractor. The participants could steer the needle from -90˚ (wrist in extension) to +90˚ (wrist in flexion) with all possible shades of degrees. They noted the direction of illusion of movement they felt on a protractor (Fig 1F). An angle of 0˚ meant no illusion at all (resting position), while negative degrees meant a sensation of wrist's extension up to -90˚ and positive degrees meant a sensation of wrist's flexion up to +90˚. The protractor was available

for right-handed or left-handed subjects, with negative degree values describing a wrist extension. On the screen, the virtual hand moved at an angle of 30˚ from a discreet wrist flexion to a discreet extension (Fig 2). Secondary outcome measures were the intensity of illusion of movement noted on the Likert scale [41] (with 1 = no illusion at all; 4 = moderate intensity of illusion of movement; 7 = strong intensity of illusion of movement) after each vibration and the preferred visual condition. Data was collected in Data Archiving and Networked Services (DANS) database.

Statistical analysis

A descriptive analysis of all variables used in this study were performed. Qualitative variables were described with frequencies and their related percentages. Quantitative variables were divided into two groups:

1. Variables following the normal distribution using the mean ± standard deviation

2. Variables not following the normal distribution using the median and interquartile intervals.

Statistical tests were performed with SPSS Version 22 and R Version 3.6.2 softwares. The repeated measures analysis of variance (ANOVA) has revealed a violation of the assumption of sphericity according to Mauchly's test [42] in particular for one of the main judgment criteria (*i.e.*, the difference in motion illusion in degrees): χ^2 = 113.40, p<0.001. Thus, a non-parametric approach was followed. A within-group analysis comparing the 3 visual virtual conditions (static condition, moving condition, hidden condition) was conducted using Friedman tests and then 2 by 2 conditions using post-hoc tests (Wilcoxon signed rank test) corrected with Bonferroni.

Results

This is the flowchart of the experiment (Fig 4).

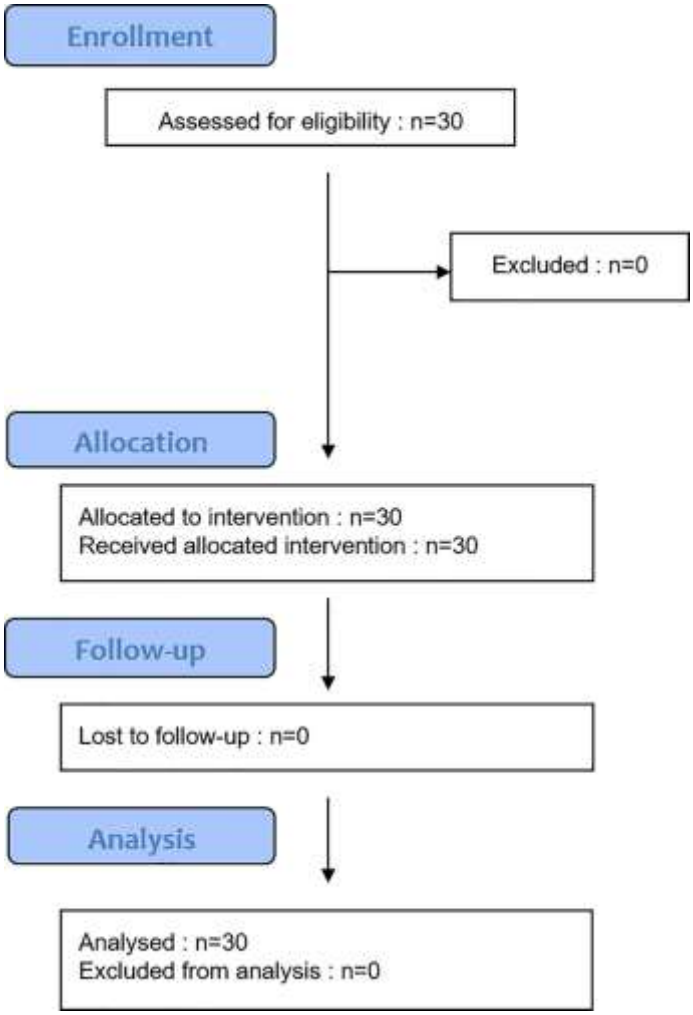


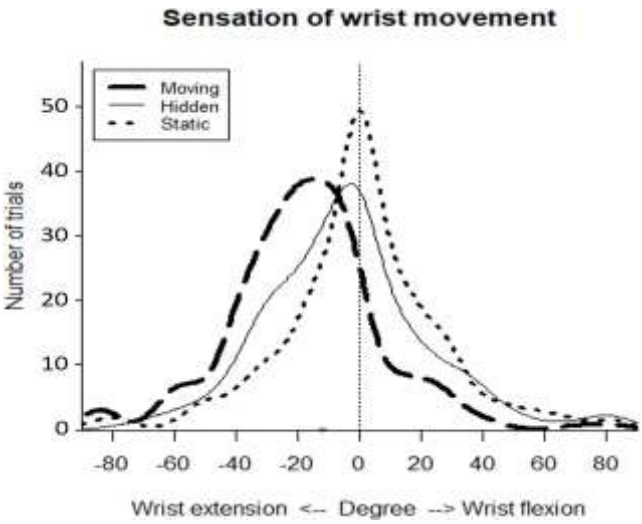
Fig 4. Flowchart of the experiment.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416.g004

Sensation of wrist's extension

The mean (±SD) sensation of wrist's extension was respectively -17.59 (±24.77) for the Moving condition, -4.14 (±27.31) for the Hidden condition and 0.44 (±26.23) for the Static condition (Fig 5). Comparison of the repeated measures was performed using Friedman's test showing a statistically significant difference in the conditions, χ^2 = 113.40, p<0.001). Post-hoc analysis with a Bonferroni correction applied, showed that the Moving condition induced a higher sensation of wrist's extension than the Hidden condition and the Static condition (p<0.001). The Hidden condition also induced a higher sensation of wrist's extension than the Static condition (p<0.01). We then compared results between women and men. There were 8 women and 22 men. We did not find any significant

results between the groups in each condition (Kruskal Wallis test), respectively for the Moving condition (H = 1.35, p = 0.24), the Static condition (H = 0.45, p = 0.50), the Hidden condition (H = 0.51, p = 0.48).



https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416.g005

Fig 5. Frequency of sensation of wrist extension. Smoothed histogram of the frequency of sensation of wrist displacement in each condition averaged in healthy controls. The vertical line represents the zero degree axis.

Intensity of the illusion of movement

The mean (±SD) Likert ranking was respectively 4.70 (±1.56) for the Moving condition, 4.11 (±1.64) for the Hidden condition and 3.76 (±1.70) for the Static condition (Fig 6). Comparison of the repeated measures was performed using Friedman's test showing a statistically significant difference between the 3 visual conditions concerning the Likert scale ranking (χ^2 = 67.93, p<0.001). Post-hoc analysis with a Bonferroni correction applied, showed that the Moving condition induced a higher intensity of illusion of movement than the Hidden condition (p<0.001) and the Static condition (p<0.001). The Hidden condition induced a higher intensity of illusion of movement than the Static condition (p<0.01).

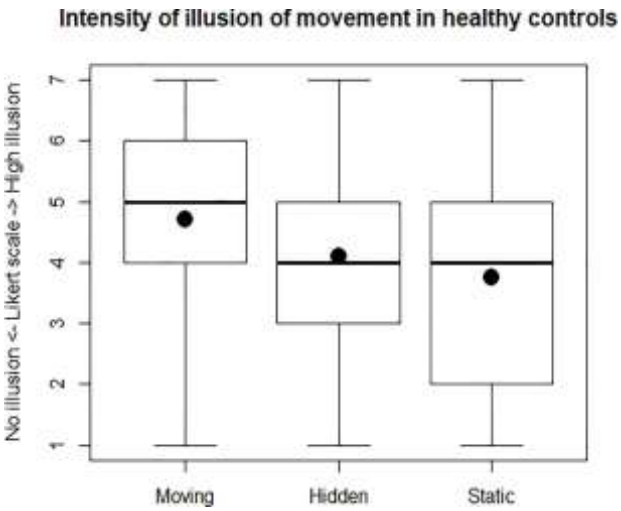


Fig 6. Intensity of illusion of movement. Boxplot about intensity of illusion of movement felt for each condition, averaged in all healthy controls (respectively for Moving, Hidden, Static condition). Likert scale from 1 to 7: 1 means "no illusion", 7 mean "very high intensity of illusion". The dots represent the means.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416.g006

Subjective reports of participants

Among our 30 participants, 27 were right-handed (90%) and 3 were left-handed (10%). Four participants had already had a small experience of illusion of movement induced by tendon vibration (13.3%). The participants' preferred condition to facilitate the illusion of movement was the Moving one (Number of participants (n = 19, 63.33%), then the Hidden condition (n = 6, 20%), then the Static condition (n = 2, 6.67%), and some participants did not prefer any of the 3 conditions (n = 3, 10%). The type of illusion felt by the participants was mainly a wrist extension (n = 16, 53.33%), then a wrist flexion (n = 7, 23.33%), then a wrist supination (n = 6, 20%) and a fingers extension (n = 1, 3.33%). Most participants felt the illusion of movement easily while they experienced the Moving and Hidden conditions compared to the Static one (respectively 83.3% (n = 25), 66.7% (n = 20), and 40% (n = 12)). When participants felt an illusion of movement, it rather appeared at the onset of the vibration period in the Moving condition (n = 15, 50%), or at the middle of the vibration period in the Hidden and Static conditions (respectively n = 13, 43.33% and n

= 12, 40%). The illusion of movement lasted approximatively 10 seconds for the participants in the Moving condition (n = 12, 40%) whereas it lasted less than 5 second in the Hidden and Static condition (respectively n = 12, 40% and n = 14, 46.66%). During the experiment, some participants (n = 3, 10%) experienced a transient uncomfortable feeling of paresthesia or itching on their wrist and/or their hand, without any need to stop the experiment.

Discussion

This study investigated the contribution of virtual visual cues to improve the illusion of movement induced by wrist tendon vibration in healthy participants. The results confirmed our main hypothesis that the illusion of movement was higher when the movement of the virtual hand seen on the screen was congruent to the sensation of illusion felt. The Moving condition was significantly superior to the Hidden and Static condition in terms of sensation of wrist extension (Fig 5), intensity of illusion (Fig 6) and comfort for the participants.

The Hidden condition was also superior to the Static condition in terms of sensation of wrist displacement and intensity of illusion of movement which was expected regarding the existing literature [33, 34, 43]. These results could be explained by the incongruent visual cue given to the participant and disturbing the production of illusory movements. The participants also indicated that the illusion of movement rather started after few seconds and lasted about 5 to 10 seconds when the illusion was good. The onset of the illusion matched with the data found in the literature [27], i.e. approximately 5 seconds. The best duration of the illusion in the literature seemed to be between 10 and 60 seconds [27, 28, 44], which is also consistent with our data.

Surprisingly, we found that the illusion of movement that what felt did not only consist in a wrist extension in all participants, contrary to what is described in the literature [5, 34] when a vibration on the flexor carpi tendon is applied. Indeed, in our experiment, only 4 participants felt exclusively a wrist extension during the entire vibration period. All other participants felt a wrist extension, but also a wrist flexion, even a wrist supination sometimes, without any movement of the participant or the vibratory during the experiment. All these sensations seemed random, not depending on a specific visual condition, except for the Moving condition which more frequently induced a sensation of wrist extension. In this virtual Moving condition, the illusion of movement seemed lower when the participants felt another illusion that wrist extension, because the illusion became incongruent to the visual cue, regarding to the reports of the participant. Nevertheless, even though the goal of tendon vibration was a wrist extension in this study, the illusion of movement was well present in all participants in the Moving condition, and could also be effective in stimulating brain motor areas [8]. In this protocol, the combination of the kinesthetic illusion and the visual index of a corresponding virtual hand can be correlated with action-observation (AO) studies known to stimulate sensori-motor areas [45, 46].

The interest of stimulating the wrist extension was to be close with the aim of motor rehabilitation in stroke patients who suffer from motor control deficiency and often spasticity in their upper limb extremity [47]. It could lead to a closed fist, and one main goal of the rehabilitation care is to open the hand and stretch the wrist in order to avoid vicious deformations [48, 49]. We tested the participants with their non-dominant upper limb. First, we found in the literature that the illusion of movement induced by tendon vibration could be higher on the non-dominant limb [27]. Then, the aim was to match a healthy population with a chronic stroke population. The post-stroke subjects often needed to re-lateralize themselves to use the non-injured upper limb in case of incomplete recovery.

However, our experiment presented some methodological limitations. Above all, the between-design was not applicable here. Each participant had 33 vibration tests (10 in each condition). All the tests were performed in a randomized order, so that the

first vibration tests could be randomly any of the 3 conditions repeated several times in a row. Moreover, as explained below, to feel an illusion of movement induced by tendon vibration, the participants needed to be completely relaxed. Subjects at the beginning of the study tended to not be relaxed due to experiencing new vibrations. It also took them some time to adjust to the virtual world and to immerse themselves into the VR tool. Sometimes, they became distracted by the investigator due to repositioning the vibrator, particularly during the first tests. They also needed some time to understand the measurement system with the Likert scale and the protractor. For all these reasons, it was necessary to remove these initial tests from the main analysis and therefore not do a between-design analysis.

One explanation concerning the unexpected sensation of wrist flexion and supination during tendon vibration could be the complexity of the wrist anatomy. Flexor carpi tendon are numerous in a very little area in the wrist and some of them have several functions as flexion but also supination. The vibratory device used in this experiment conformed with the device found in the literature, with a size including the width of the wrist. This type of device cannot be precise to the point of targeting a single tendon. Further studies would be necessary to develop more precise vibratory devices. Then, during the experiment some participants tended to tense up when they received the vibration, and could develop some Tonic Vibration Reflex (TVR) events inducing flexion illusions [32].

Stroke is the main cause of severe acquired disability in adults in developed countries [50, 51]. It can lead to a severe and persistent upper limb motor damage without recovery of a useful grip in up to 60% of stroke subjects [52]. Because it strongly impacts stroke subjects' daily life autonomy and independence, motor function recovery of the upper limb is a major rehabilitation goal [53].

Vibration therapies seem interested in this field as demonstrated by the large number of studies on the literature [10, 54, 55]. In this context, tendon-vibration inducing illusion of movement appears as an attractive tool in this population to improve cortical excitability, neural plasticity and motor function [56], even if the injured people have no motor function at the onset of the rehabilitation.

Next steps of the study will be to test the same hypothesis with stroke patients to quantify if and how an illusion of movement could be obtained in the same conditions. Chancel et al. [57] tested in elderly the ability to perceive self-hand movements based on multisensory feedback with vibration on thumb. Results showed that the illusion of movement induced by a tendon vibration was slower and weaker to appear in elderly people that in a younger population. Stroke patients are mainly older than our study population [50], thus we can expect a weaker illusion of movement felt with stroke patients. In addition, stroke people often suffer from others symptoms such as attention disorder which can decrease the ability to focus or hypoesthesia. Sensory inputs and sensorimotor integration can be disrupted. The current literature [58, 59] remains unclear about the effectiveness of central integration of peripheral vibration in this population.

In conclusion, our results showed that virtual visual cues congruent to the illusion of expected movement enhanced the illusion of movement induced by tendon vibration. Our study is the first which demonstrates the benefits to use VR cues with tendon vibration to improve the illusion of movement in healthy participants. Moreover, it confirms that congruent visual cues are greater than hidden objects or even static visual cues.

Our results pave the way to the design of new tools in rehabilitation for stroke patients using Virtual Reality associated with haptic stimulation to improve motor recovery in poststroke subjects.

Supporting information

S1 File. (XLSX)
S2 File. (DOCX)
S3 File.(DOCX)

Acknowledgments

We thank University Hospital of Rennes for promoting our study and the direction of research and innovation for helpful discussions and comments. Christian Barillot passed away before the submission of the final version of this manuscript. Salome´ Le Franc accepts responsibility for the integrity and validity of the data collected and analyzed.

Author Contributions

Conceptualization: Salome´ Le Franc, Mathis Fleury, Me´lanie Cogne, Simon Butet, Christian Barillot, Anatole Lecuyer, Isabelle Bonan.

Data curation: Salome´ Le Franc.

Investigation: Salome´ Le Franc, Mathis Fleury, Me´lanie Cogne, Anatole Lecuyer, Isabelle Bonan.

Methodology: Salome´ Le Franc, Mathis Fleury, Me´lanie Cogne, Simon Butet, Christian Barillot, Anatole Lecuyer, Isabelle Bonan.

Software: Mathis Fleury.

Supervision: Me´lanie Cogne, Christian Barillot, Anatole Lecuyer, Isabelle Bonan.

Validation: Salome´ Le Franc, Mathis Fleury, Me´lanie Cogne, Anatole Lecuyer, Isabelle Bonan.

Visualization: Salome´ Le Franc, Mathis Fleury, Me´lanie Cogne, Anatole Lecuyer, Isabelle Bonan.

Writing – original draft: Salome´ Le Franc.

Writing – review & editing: Salome´ Le Franc, Mathis Fleury, Me´lanie Cogne, Simon Butet, Anatole Lecuyer, Isabelle Bonan.

References

1. Imai R, Osumi M, Morioka S. Influence of illusory kinesthesia by vibratory tendon stimulation on acute pain after surgery for distal radius fractures: a quasi-randomized controlled study. Clin Rehabil. juin 2016; 30(6):594–603. https://doi.org/10.1177/0269215515593610 PMID: 26198893
2. Murillo N, Valls-Sole J, Vidal J, Opisso E, Medina J, Kumru H. Focal vibration in neurorehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med. avr 2014; 50(2):231–42. PMID: 24842220
3. Rittweger J. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. Eur J Appl Physiol. mars 2010; 108(5):877–904. https://doi.org/10.1007/s00421-009-1303-3 PMID: 20012646
4. Seo NJ, Lakshminarayanan K, Lauer AW, Ramakrishnan V, Schmit BD, Hanlon CA, et al. Use of imperceptible wrist vibration to modulate sensorimotor cortical activity. Exp Brain Res. mars 2019; 237 (3):805–16. https://doi.org/10.1007/s00221-018-05465-z PMID: 30607471
5. Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PB. Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? Science. 24 mars 1972; 175(4028):1382–4. https://doi.org/10. 1126/science.175.4028.1382 PMID: 4258209
6. Kenzie JM, Ben-Shabat E, Lamp G, Dukelow SP, Carey LM. Illusory limb movements activate different brain networks than imposed limb movements: an ALE meta-analysis. Brain Imaging Behav. aouˆt 2018; 12(4):919–30. https://doi.org/10.1007/s11682-017-9756-1 PMID: 28801769

7. Naito E, Roland PE, Ehrsson HH. I feel my hand moving: a new role of the primary motor cortex in somatic perception of limb movement. Neuron. 5 de´c 2002; 36(5):979–88. https://doi.org/10.1016/ s0896-6273(02)00980-7 PMID: 12467600

8. Naito E, Ehrsson HH, Geyer S, Zilles K, Roland PE. Illusory Arm Movements Activate Cortical Motor Areas: A Positron Emission Tomography Study. J Neurosci. 15 juill 1999; 19(14):6134–44. https://doi. org/10.1523/JNEUROSCI.19-14-06134.1999 PMID: 10407049

9. Romaiguère P, Anton J-L, Roth M, Casini L, Roll J-P. Motor and parietal cortical areas both underlie kinaesthesia. Brain Res Cogn Brain Res. mars 2003; 16(1):74–82. https://doi.org/10.1016/s0926-6410 (02)00221-5 PMID: 12589891

10. Costantino C, Galuppo L, Romiti D. Short-term effect of local muscle vibration treatment versus sham therapy on upper limb in chronic post-stroke patients: a randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. fe´vr 2017; 53(1):32–40. https://doi.org/10.23736/S1973-9087.16.04211-8 PMID: 27598342

11. Mancheva K, Rollnik JD, Wolf W, Dengler R, Kossev A. Vibration-Induced Kinesthetic Illusions and Corticospinal Excitability Changes. J Mot Behav. juin 2017; 49(3):299–305. https://doi.org/10.1080/ 00222895.2016.1204263 PMID: 27588516

12. Botzer L, Karniel A. Feedback and feedforward adaptation to visuomotor delay during reaching and slicing movements. European Journal of Neuroscience. juill 2013; 38(1):2108–23. https://doi.org/10.1111/ ejn.12211 PMID: 23701418

13. Shelstad W, C. Smith D, Chaparro B. Gaming on the Rift: How Virtual Reality Affects Game User Satisfaction. Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting. 1 sept 2017; 61:2072–6.

14. Gonzalez-Franco M, Berger CC. Avatar embodiment enhances haptic confidence on the out-of-body touch illusion. IEEE Trans Haptics. 27 juin 2019; https://doi.org/10.1109/TOH.2019.2925038 PMID: 31251194

15. Laver KE, Lange B, George S, Deutsch JE, Saposnik G, Crotty M. Virtual reality for stroke rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev. 20 2017; 11:CD008349. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349. pub4 PMID: 29156493

16. Perez-Marcos D, Slater M, Sanchez-Vives MV. Inducing a virtual hand ownership illusion through a brain–computer interface: NeuroReport. avr 2009; 20(6):589–94. https://doi.org/10.1097/wnr. 0b013e32832a0a2a PMID: 19938302

17. Perez-Marcos D. Virtual reality experiences, embodiment, videogames and their dimensions in neurorehabilitation. J Neuroeng Rehabil. 26 nov 2018; 15(1):113. https://doi.org/10.1186/s12984-018-0461-0 PMID: 30477527

18. Burdea. La re´alite´ virtuelle: Hermes, 1993—LE BOUQUINISTE [Internet]. 1993 [cite´ 4 nov 2019].

19. Ouramdane N, Otmane S, Mallem M. Interaction 3D en Re´alite´ Virtuelle—Etat de l'art. Technique et Science Informatiques. mars 2009; 28(8):1017–1049.

20. Fribourg R, Argelaguet F, Lecuyer A, Hoyet L. Avatar and Sense of Embodiment: Studying the Relative Preference Between Appearance, Control and Point of View. IEEE Trans Vis Comput Graph. mai 2020; 26(5):2062–72. https://doi.org/10.1109/TVCG.2020.2973077 PMID: 32070975

21. Pyasik M, Tieri G, Pia L. Visual appearance of the virtual hand affects embodiment in the virtual hand illusion. Sci Rep. 25 mars 2020; 10(1):5412. https://doi.org/10.1038/s41598-020-62394-0 PMID: 32214171

22. Kim S-Y, Park H, Jung M, Kim KK. Impact of Body Size Match to an Avatar on the Body Ownership Illusion and User's Subjective Experience. Cyberpsychol Behav Soc Netw. avr 2020; 23(4):234–41. https://doi.org/10.1089/cyber.2019.0136 PMID: 32074457

23. Gonzalez-Franco M, Lanier J. Model of Illusions and Virtual Reality. Front Psychol. 2017; 8:1125. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01125 PMID: 28713323

24. Kim M, Jeon C, Kim J. A Study on Immersion and Presence of a Portable Hand Haptic System for Immersive Virtual Reality. Sensors (Basel). 17 mai 2017; 17(5).

25. Rinderknecht MD, Kim Y, Santos-Carreras L, Bleuler H, Gassert R. Combined tendon vibration and virtual reality for post-stroke hand rehabilitation. In: 2013 World Haptics Conference (WHC). 2013. p. 27782.

26. Leonardis D, Frisoli A, Solazzi M, Bergamasco M. Illusory perception of arm movement induced by visuo-proprioceptive sensory stimulation and controlled by motor imagery. In: 2012 IEEE Haptics Symposium (HAPTICS). 2012. p. 421-4.

27. Tidoni E, Fusco G, Leonardis D, Frisoli A, Bergamasco M, Aglioti SM. Illusory movements induced by tendon vibration in right- and left-handed people. Exp Brain Res. fe´vr 2015; 233(2):375–83. https://doi. org/10.1007/s00221-014-4121-8 PMID: 25294499

28. Fusco G, Tidoni E, Barone N, Pilati C, Aglioti SM. Illusion of arm movement evoked by tendon vibration in patients with spinal cord injury. Restor Neurol Neurosci. 21 2016; 34(5):815–26. https://doi.org/10. 3233/RNN-160660 PMID: 27567757

29. Tardy-Gervet MF, Gilhodes JC, Roll JP. Interactions between visual and muscular information in illusions of limb movement. Behav Brain Res. mai 1986; 20(2):161–74. https://doi.org/10.1016/0166-4328 (86)90001-x PMID: 3730131

30. Guerraz M, Provost S, Narison R, Brugnon A, Virolle S, Bresciani J-P. Integration of visual and proprioceptive afferents in kinesthesia. Neuroscience. 25 oct 2012; 223:258–68. https://doi.org/10.1016/j. neuroscience.2012.07.059 PMID: 22864182

31. Blanchard C, Roll R, Roll J-P, Kavounoudias A. Differential contributions of vision, touch and muscle proprioception to the coding of hand movements. PLoS ONE. 2013; 8(4):e62475. https://doi.org/10. 1371/journal.pone.0062475 PMID: 23626826

32. Roll JP, Gilhodes JC, Tardy-Gervet MF. [Effects of vision on tonic vibration response of a muscle or its antagonists in normal man (author's transl)]. Experientia. 15 janv 1980; 36(1):70–2. https://doi.org/10. 1007/BF02003980 PMID: 6444589

33. Feldman AG, Latash ML. Inversions of vibration-induced senso-motor events caused by supraspinal influences in man. Neurosci Lett. 16 aouˆt 1982; 31(2):147–51. https://doi.org/10.1016/0304-3940(82) 90107-0 PMID: 6982436

34. Lackner JR, Taublieb AB. Influence of vision on vibration-induced illusions of limb movement. Experimental Neurology. juill 1984; 85(1):97–106. https://doi.org/10.1016/0014-4886(84)90164-x PMID: 6734787

35. Metral M, Chancel M, Brun C, Luyat M, Kavounoudias A, Guerraz M. Kinaesthetic mirror illusion and spatial congruence. Exp Brain Res. mai 2015; 233(5):1463–70. https://doi.org/10.1007/s00221-0154220-1 PMID: 25665873

36. Caola B, Montalti M, Zanini A, Leadbetter A, Martini M. The Bodily Illusion in Adverse Conditions: Virtual Arm Ownership During Visuomotor Mismatch. Perception. 1 janv 2018;301006618758211. https://doi. org/10.1177/0301006618758211 PMID: 29471714

37. Sanchez-Vives MV, Spanlang B, Frisoli A, Bergamasco M, Slater M. Virtual hand illusion induced by visuomotor correlations. PLoS ONE. 29 avr 2010; 5(4):e10381. https://doi.org/10.1371/journal.pone. 0010381 PMID: 20454463

38. Kokkinara E, Slater M. Measuring the effects through time of the influence of visuomotor and visuotactile synchronous stimulation on a virtual body ownership illusion. Perception. 2014; 43(1):43–58. https:// doi.org/10.1068/p7545 PMID: 24689131

39. Kammers MPM, de Vignemont F, Verhagen L, Dijkerman HC. The rubber hand illusion in action. Neuropsychologia. janv 2009; 47(1):204–11. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.028 PMID: 18762203

40. Ward J, Mensah A, Ju¨nemann K. The rubber hand illusion depends on the tactile congruency of the observed and felt touch. J Exp Psychol Hum Percept Perform. oct 2015; 41(5):1203–8. https://doi.org/ 10.1037/xhp0000088 PMID: 26191614

41. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the « laws » of statistics. Adv Health Sci Educ Theory Pract. de´c 2010; 15(5):625–32. https://doi.org/10.1007/s10459-010-9222-y PMID: 20146096

42. Mauchly JW. Significance Test for Sphericity of a Normal n-Variate Distribution. Ann Math Statist. juin 1940; 11(2):204–9.

43. Hagura N, Takei T, Hirose S, Aramaki Y, Matsumura M, Sadato N, et al. Activity in the Posterior Parietal Cortex Mediates Visual Dominance over Kinesthesia. J Neurosci. 27 juin

2007; 27(26):7047–53. https:// doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0970-07.2007 PMID: 17596454

44. Barsotti M, Leonardis D, Vanello N, Bergamasco M, Frisoli A. Effects of Continuous Kinaesthetic Feedback Based on Tendon Vibration on Motor Imagery BCI Performance. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2018; 26(1):105–14. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2017.2739244 PMID: 28809705

45. Nojima I, Koganemaru S, Kawamata T, Fukuyama H, Mima T. Action observation with kinesthetic illusion can produce human motor plasticity. Eur J Neurosci. juin 2015; 41(12):1614–23. https://doi.org/10. 1111/ejn.12921 PMID: 25892447

46. Bisio A, Avanzino L, Biggio M, Ruggeri P, Bove M. Motor training and the combination of action observation and peripheral nerve stimulation reciprocally interfere with the plastic changes induced in primary motor cortex excitability. Neuroscience. 21 2017; 348:33–40. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience. 2017.02.018 PMID: 28214579

47. Sunnerhagen KS, Opheim A, Alt Murphy M. Onset, time course and prediction of spasticity after stroke or traumatic brain injury. Ann Phys Rehabil Med. 16 mai 2018; https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.04. 004 PMID: 29753889

48. Sheean G. The pathophysiology of spasticity. European Journal of Neurology. 1 mai 2002; 9:3–9. https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1003.x PMID: 11918643

49. Raghavan P. Upper Limb Motor Impairment Post Stroke. Phys Med Rehabil Clin N Am. nov 2015; 26 (4):599–610. https://doi.org/10.1016/j.pmr.2015.06.008 PMID: 26522900

50. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. Stroke. 2017; 48(11):2939–45. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017640 PMID: 28970279

51. Schnitzler A, Woimant F, Tuppin P, de Peretti C. Prevalence of Self-Reported Stroke and Disability in the French Adult Population: A Transversal Study. PLoS One. 18 de´c 2014; 9(12). https://doi.org/10. 1371/journal.pone.0115375 PMID: 25521057

52. van Delden ALEQ, Peper CLE, Harlaar J, Daffertshofer A, Zijp NI, Nienhuys K, et al. Comparing unilateral and bilateral upper limb training: the ULTRA-stroke program design. BMC Neurol. 6 nov 2009; 9:57. https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-57 PMID: 19895679

53. Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson HC, Sunnerhagen KS. Early prediction of long-term upper limb spasticity after stroke: part of the SALGOT study. Neurology. 8 sept 2015; 85(10):873–80. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001908 PMID: 26276377

54. Oliveira M da CB, Silva DRC, Cortez BV, Coêlho CK da S, Silva FM de SE, de Oliveira GBVP, et al. Mirror and Vibration Therapies Effects on the Upper Limbs of Hemiparetic Patients after Stroke: A Pilot Study. Rehabil Res Pract. 2018; 2018:6183654. https://doi.org/10.1155/2018/6183654 PMID: 30519490

55. Tavernese E, Paoloni M, Mangone M, Mandic V, Sale P, Franceschini M, et al. Segmental muscle vibration improves reaching movement in patients with chronic stroke. A randomized controlled trial. NeuroRehabilitation. 2013; 32(3):591–9. https://doi.org/10.3233/NRE-130881 PMID: 23648613

56. Conrad MO, Scheidt RA, Schmit BD. Effects of Wrist Tendon Vibration on Targeted Upper-Arm Movements in Poststroke Hemiparesis. Neurorehabil Neural Repair. 1 janv 2011; 25(1):61–70. https://doi. org/10.1177/1545968310378507 PMID: 20921324

57. Chancel M, Landelle C, Blanchard C, Felician O, Guerraz M, Kavounoudias A. Hand movement illusions show changes in sensory reliance and preservation of multisensory integration with age for kinaesthesia. Neuropsychologia. 2018; 119:45–58. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018. 07.027 PMID: 30063911

58. Edwards LL. Putting the “Sensory” Into Sensorimotor Control: The Role of Sensorimotor Integration in Goal-Directed Hand Movements After Stroke. 2019.

59. Brown KE. Sensorimotor integration in chronic stroke: Baseline differences and response to sensory training.—PubMed—NCBI. 2018.

1.2.2. Chez sujet post-AVC

Le Franc et al. J NeuroEngineering Rehabil (2021) 18:156
https://doi.org/10.1186/s12984-021-00948-7
Le Franc *et al. J NeuroEngineering Rehabil (2021) 18:156*

Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation

RESEARCH Open Access

Visual feedback improves movement illusions induced by tendon vibration after chronic stroke

Salomé Le Franc[1,2*], Isabelle Bonan[1,3], Mathis Fleury[2,3], Simon Butet[1,3], Christian Barillot[3†], Anatole Lécuyer[2] and Mélanie Cogné[1,2]

Abstract

Background: Illusion of movement induced by tendon vibration is commonly used in rehabilitation and seems valuable for motor rehabilitation after stroke, by playing a role in cerebral plasticity. The aim was to study if congruent visual cues using Virtual Reality (VR) could enhance the illusion of movement induced by tendon vibration of the wrist among participants with stroke.

Methods: We included 20 chronic stroke participants. They experienced tendon vibration of their wrist (100 Hz, 30 times) inducing illusion of movement. Three VR visual conditions were added to the vibration: a congruent moving virtual hand (Moving condition); a static virtual hand (Static condition); or no virtual hand at all (Hidden condition). The participants evaluated for each visual condition the intensity of the illusory movement using a Likert scale, the sensation of wrist's movement using a degree scale and they answered a questionnaire about their preferred condition.

Results: The Moving condition was significantly superior to the Hidden condition and to the Static condition in terms of illusion of movement ($p < 0.001$) and the wrist's extension ($p < 0.001$). There was no significant difference between the Hidden and the Static condition for these 2 criteria. The Moving condition was considered the best one to increase the illusion of movement (in 70% of the participants). Two participants did not feel any illusion of movement.

Conclusions: This study showed the interest of using congruent cues in VR in order to enhance the consistency of the illusion of movement induced by tendon vibration among participants after stroke, regardless of their clinical severity. By stimulating the brain motor areas, this visuo-proprioceptive feedback could be an interesting tool in motor rehabilitation.

Record number in Clinical Trials: NCT04130711, registered on October 17th 2019 (https:// clini caltr ials. gov/ ct2/ show/ NCT04 130711? id= NCT04 13071 1& draw= 2& rank=1).

Keywords: Stroke, Rehabilitation, Tendon vibration, Illusory movement, Virtual reality

Introduction

Stroke is a public health problem and the leading cause of severe acquired disability in adults in developed coun tries. [1]. More than 60% of the stroke subjects present, severe and constant upper limb motor injury without useful grip. [2]. Due to the loss of autonomy in daily life

*Correspondence: salome.le.franc@hotmail.

†Christian Barillot fr Deceased
Rehabilitation Medicine Unit, CHU de Rennes, University Hospital of Rennes, 2, rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http:// creat iveco mmons. org/ licen ses/ by/4. 0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http:// creat iveco mmons. org/ publi cdoma in/ zero/1. 0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

activities [3], the upper limb motor function recovery remains a major rehabilitation goal.

Tendon vibration inducing illusion of movement is an interesting tool to develop cortical excitability, neural plasticity and motor function after stroke [4]. The vibration can induce a powerful proprioceptive stimulation [5, 6] and create kinesthetic illusions [7] (i.e. some illusions of movement) probably by stimulating the brain motor areas [8] when accurate parameters are chosen (frequency around 80 Hz, tendon target) [9]. In motor rehabilitation, when the symptoms such as attention, cognitive and visual disorders are present, tendon vibration could be an attractive tool with the traditional rehabilitation.

We found in the literature that the illusory movement induced by tendon vibration could be increased by virtual visual cues [10]. A visual cue, congruent with the illusion of movement induced by tendon vibration, led to a higher kinesthetic illusion [11–13] compared to the absence of visual cues during the vibration period [14]. These studies targeted protocols using the "illusion mirror paradigm" [15] without VR interface and were conducted in healthy participants.

In a previous protocol, we studied the influence of congruent virtual visual cues on the illusion of movement induced by tendon vibration among healthy participants [16]. We determined that congruent visual virtual cues could significantly enhance the wrist illusion of movement during tendon vibration.

The aim of the present study was to test whether visual cues could improve the illusion of movement induced by tendon vibration among participants with chronic stroke. Knowing that participants who have had a stroke with upper limb paresis present brain lesions in the sensorimotor areas of their brain, we would like to explore whether illusions of movement induced by tendon vibration could be felt and whether visual cues may influence these illusions in participants with modified sensory inputs. Our research hypothesis was that visual feedback congruent to the illusion of movement would be also helpful for participants after chronic stroke, whatever the severity of the motor and sensory deficits nor the spasticity.

Materials and methods

Study design

We planned a monocentric randomized controlled pilot study in the Rehabilitation Unit of Rennes University Hospital in France. The Rennes University Hospital Center promoted the study and the Ethics Committee of Strasbourg University, France approved it on October 8th, 2019 (record number: 19/62-SI 19.07.05.46737). The participants received an information letter and each signed a written consent prior to testing. This study has been recorded in Clinical Trials under the record number NCT04130711, registered on October 17th 2019 (https:// clini caltr ials. gov/ ct2/ show/ NCT04 130711? id= NCT04 13071 1& draw= 2& rank=1).

Participants

The participants were recruited in the Rehabilitation unit of Rennes University Hospital, France. A total of 20 participants with a mean age (± Standard Deviation) of 58.70 (± 12.57) years old (Min = 35, Max = 78) participated to the study, including 6 women (30%). All the participants fulfilled the following inclusion criteria: age between 18 and 80 years old, first unilateral ischemic or hemorrhagic hemispheric cerebral stroke, stroke occurring more than 6 months prior to enrollment (considered to be a period in which there is less expected recovery of the upper limb from conventional rehabilitation), mild to

severe upper limb deficiency with Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity (FMA-UE) score ≤ 60. Non-inclusion criteria were: ischemic or hemorrhagic damage to the posterior fossae, complete motor deficit of the upper limb, epicritical or proprioceptive anesthesia, comprehension disorders limiting participation in the study; participants deprived of freedom and with a legal incapacity were also excluded from this study.

Experimental procedure

Procedure

Before the experiment, we asked the participants about their laterality before and since the stroke by using an Edinburgh questionnaire. We also recorded several clinical aspects: pain in the disabled arm, articular limitation, epicritical and proprioceptive sensibility, arm spasticity, visual field, and motor function which was evaluated by using the FMA-UE [17]. The participants sat in an office chair in front of a computer screen. They placed their paretic arm on a cylindrical arm-holder (Fig. 1a, b), and their hand was covered with a black cloth, to not see it, with a vibrator applied on their flexor carpi tendon. (Fig. 1a). We applied tendon vibration during 10 s at the frequency of 100 Hz to induce some illusions of movement. For each vibration trial, one visual virtual cue among three was shown to the participants on the computer screen in a randomized order. The virtual cues could be: (1) a virtual hand moving in the same direction as the wrist extension (Moving condition) (corresponding to the expected feeling of illusion induced by the tendon vibration); (2) no hand at all with an empty screen (Hidden condition); (3) a static virtual hand (Static condition) (Fig. 1c–e). The participants answered two questions after each vibration trial: the intensity of illusion felt by using a Likert scale [18] from 1 to 7 (with 1 = no illusion at all; 4 = moderate intensity of illusion of movement; 7 = strong intensity of illusion of movement); the sensation of wrist movement in degrees by using a virtual protractor (Fig. 1f). Each participants tested 33 vibration trials (Fig. 1g), but the first three trials were not included in the analysis, considering the participants needed some time to focus on the vibration to feel illusions of movement and to make sure they had well understood the evaluation modalities. The participants were asked to fill out a questionnaire at the end of the protocol to get some information about their preferred visual conditions and subjective data on vibration comfort and feeling. Concerning the instructions, we explained orally to the participants the vibration modalities, without specifying which movement they could feel (hand, finger) nor in which direction it would occur. Then, we gave the same written instructions. We reminded the participants to focus on their upper limb sensations during the experiment.

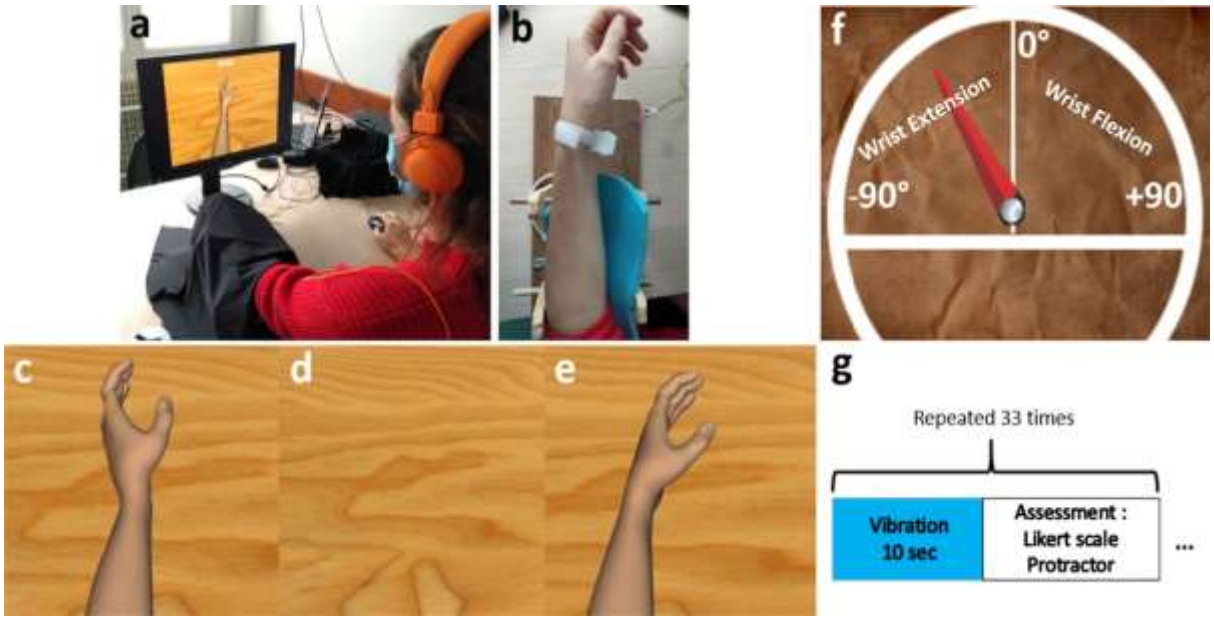


Fig. 1 Illustrations of the equipment (example of the positioning of a left arm with a paresis after right stroke). **a**, **b** Installation of the vibrator. The forearm was covered with a cloth. **c**–**e** Presentation of the 3 virtual visual conditions (respectively Moving, Hidden, Static condition). The arrow is not visible during the experiment. **f** Protractor to measure the sensation of wrist's displacement. « -90°» signifies a maximal wrist extension for the left upper limb. The description «values of degree» and « wrist extension, wrist flexion» are not seen by the participant during the trial. **g** Chronology of the trial

Visual feedback

The visual cues were displayed on a 17 inch-LCD monitor by using Unity software. The virtual hand appeared as natural generic skin upper limb avatar, in order to correspond to the participants' own perspective. The virtual scene depended of the condition: (1) an extension of the non-dominant wrist at speed of 3 degrees per second, congruent with the illusory movement expected by the vibration on the flexor carpi tendon [8](Moving condition) (Fig. 1c); (2) an empty surface (Hidden condition) (Fig. 1d); a static hand (Static condition) (Fig. 1e). The device was available for both hands depending on the deficient side after the stroke.

Vibratory device

The vibratory unit was a UniVibe™ Model 320–105 (Fig. 2). The device was composed of an actuator positioned on the flexor carpi tendon and was kept with an hook-and-loop fastener on the skin. The vibrator was inserted in a homemade sound box created by 3D print to protect the skin from the motor and to enhance the sensation of vibration. An Arduino® controlled the vibration motor. The vibration frequency was determined by the rotation of the mass. The diameter of the skin tactor was 25 mm. The parameters used were: frequency of 100 Hz, amplitude of 5G, voltage of 3.3 V [9, 19, 20] in order to elicit movement's illusion.

Collection of the data

Main measure consisted of the intensity of illusion of movement using the Likert scale [18] after each trial. Secondary outcome criteria were: the extent of movement experienced in degrees during each trial and their chosen visual condition. For the angle of motion, the

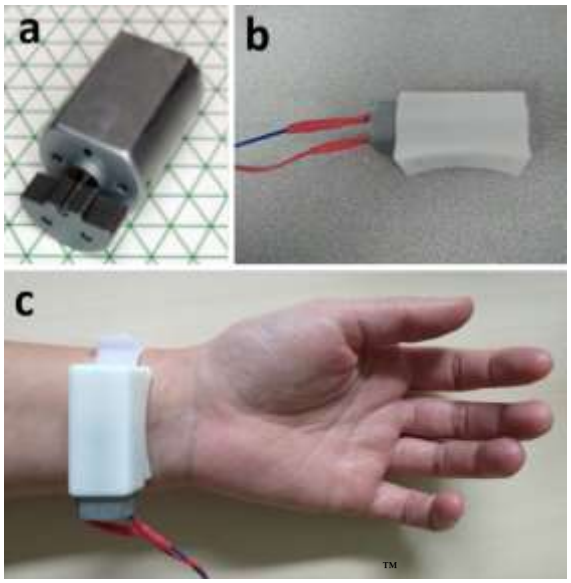


Fig. 2 Pictures of the vibratory device ®UniVibe. **a** Vibration motor. **b** Vibration device linked to the Arduinoand sound isolated.**c** Wrist positioning

participants could steer the needle of the protractor by using a computer mouse with their free functional hand. They positioned the needle from -90° to + 90° with all possible shades of degrees (Fig. 1f). If there was no illusions, they steered the needle on 0° (resting position). The protractor was available for both side. Due to the study design, we examined only the short-term effect in this study, and not the long-term effect. Data was collected in Data Archiving and Networked Services (DANS) database.

Statistical analysis

We performed a descriptive analysis of all variables used in the study. We described qualitative variables with frequencies and their related percentages, as well as quantitative variables using the mean ± standard deviation.

The R software version 3.6.2 performed statistical tests. A non-parametric approach was used due to the repeated measures analysis of variance (ANOVA) which did not violate the assumption of sphericity according to Mauchly's test for the main judgment criterion (*i.e.*, the difference in intensity of illusion of movement: $\chi^2 = 45.37$, $p < 0.001$). We conducted a within-group analysis based on the Friedman tests comparing the 3 visual conditions and then we used the 2 by 2 conditions based on post-hoc tests (Wilcoxon signed rank test) corrected with Bonferroni. A Mann–Whitney test was used to perform others between-group comparisons.

Results

The details of the flowchart of the experiment are presented in Fig. 3.

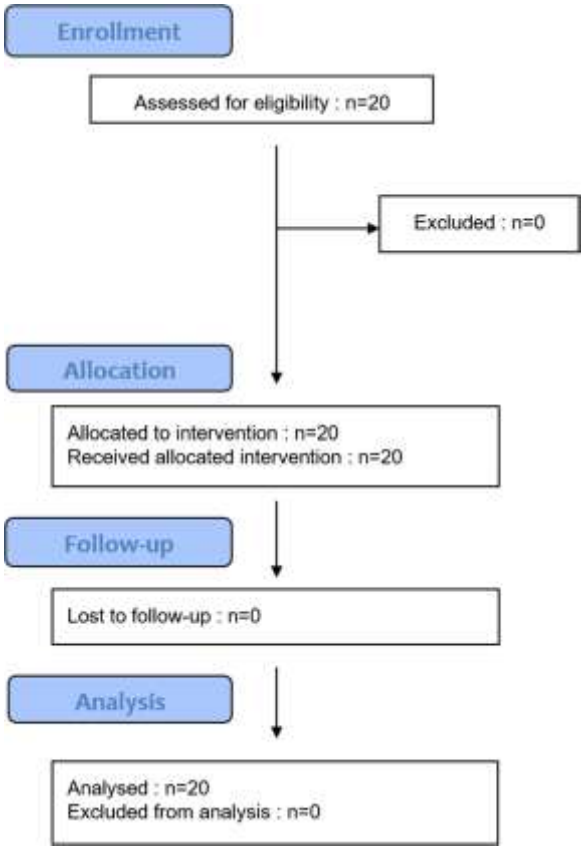


Fig. 3 Flowchart of the experiment

The clinical description of the population is detailed in Table 1.

Intensity of the illusion of movement

The mean (± SD) Likert ranking was respectively 3.40 (± 1.67) for the Moving condition, 2.98 (± 1.78) for the Hidden condition and 2.79 (± 1.70) for the Static condition (Fig. 4), averaged in all participants. A Friedman test showed a statistically significant difference between the 3 visual conditions concerning the Likert scale ranking (χ^2 = 45.37, $p < 0.001$). Post-hoc analysis showed that the Moving condition induced a higher intensity of illusion of movement than the Hidden condition ($p < 0.001$) and the Static condition ($p < 0.001$). We did not find any difference between the Hidden condition and the Static condition ($p = 0.06$).

Table 1 Clinical description of the participants
M male, *F* female, *I* ischemic, *H* hemorrhagic, Age in years old, Time since stroke in days. Stroke side: *R* right hemisphere, *L* left hemisphere
FMA-UE Fugl-Meyer assessment upper extremity, motor item (66 points)
Sensibility item: *N* normal, *SN* subnormal, *M* moderate disorder, *S* severe disorder
Spasticity item: *N* no, *Y* yes, * = severe spasticity with joint deformation

	Sex	Age	Time since stroke	Stroke	Side	FMA-UE	Sensibility	Spasticity
P1	M	63	483	I	R	58	N	N
P2	F	54	773	H	L	14	SN	Y*
P3	M	40	223	H	L	50	S	N
P4	F	61	3656	H	R	16	S	Y*
P5	F	40	303	I	L	47	SN	Y
P6	M	56	1040	I	R	53	SN	N
P7	M	47	896	H	L	56	S	Y
P8	M	59	837	H	R	59	S	Y
P9	M	41	1378	H	R	60	S	N
P10	M	66	1979	I	L	8	N	Y*
P11	M	68	315	I	L	49	SN	N
P12	M	52	403	H	L	26	M	Y*
P13	M	78	2122	I	L	6	SN	Y*
P14	M	35	2854	H	R	31	S	Y*
P15	M	69	837	I	L	49	M	N
P16	M	65	320	H	R	22	SN	Y
P17	F	69	1354	H	L	5	M	Y*
P18	M	74	437	I	R	43	M	N
P19	F	67	1122	I	R	60	M	N
P20	F	70	370	I	L	8	M	Y

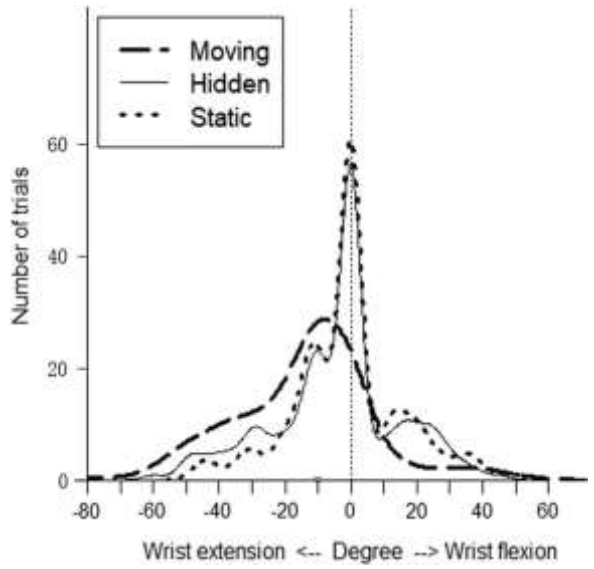


Fig. 4 Boxplot representing the intensity of illusion of movement. Intensity of illusion of movement experienced in each condition, averaged across all participants (respectively for Moving, Hidden, Static condition). The mean is indicated by dots

Then we used a Mann–Whitney test to make other between-group comparisons. We split the group in two, depending on their upper limb dysfunction (severe or moderate dysfunction), and we compared the data concerning the intensity of the illusion of movement (in the Moving condition). We did not find any significant difference between the group with severe motor function disability (FMA-UE ≤ 30, n = 8, FMA-UE mean = 13.13) compared to that with moderate motor function disability (FMA > 30, n = 12, FMA-UE mean = 51.25) (p = 0.99). Then, by separating right- and left-hemispheric stroke (right: n = 9), we found a significant difference concerning the intensity of illusion of movement (p < 0.01) with higher illusions in the right stroke group. Further analysis showed that the upper limb motor function (measured by FMA-UE) was better in the right stroke group (FMA-UE mean = 44) compared to that of the left one (FMA-UE mean = 28).

We did not find higher illusions of movement among participants with normal to moderate sensibility disorders compared to those with severe disorders (n = 14 and n = 6 respectively) (p = 0.31).

Concerning the effect of spasticity, there was no significant difference between participants with severe spasticity (n = 12) and weak to moderate spasticity (n = 8) concerning the intensity of illusion of movement (p = 0.83).

Sensation of wrist's extension

The mean value (± SD) of the sensation of wrist's extension of the participants in degrees was respectively -13.80 (± 20.91) for the Moving condition, -4.40 (± 19.18) for the Hidden condition and -1.02 (± 17.12) for the Static condition, averaged in all participants (Fig. 5). A Friedman test showed a statistically

significant difference between the three conditions (χ^2 = 69.90, p < 0.001). Posthoc analysis showed that the Moving condition induced a higher sensation of wrist's extension than the Hidden condition and the Static condition (p < 0.001). There was no significant difference between the Hidden condition and the Static condition concerning the sensation of wrist's movement (p = 0.08). We performed a Spearman correlation between the intensity of illusion of movement and the sensation of wrist's extension. We found a moderate significant negative correlation between these 2 parameters for the Training condition (Spearman's correlation coefficient rho = -0.61, p < 0.001).

Subjective reports of the participants

At the end of the protocol, the participants answered a questionnaire. Among the 20 participants included, 6 of them (30%) had already had a small experience of illusion of movement induced by neck muscle vibrations (used in clinical practice for reducing unilateral neglect). The Moving condition was the participants' preferred condition to enhance the illusion of movement (n = 14, 70%), then the Hidden one (n = 1, 5%). Some participants did not prefer any of the 3 conditions (n = 5, 25%) and no participants preferred the Static condition. Concerning the type of illusion of movement, they mainly felt a wrist's extension (n = 7, 39%), then a wrist's supination (n = 4, 22%), then a wrist's flexion (n = 3, 17%) or an ulnar's deviation (n = 3, 17%) and a fingers' extension (n = 1, 6%). Two participants (P11 and P15) did not feel any illusion of movement at all. During the experiment, all the participants reported a correct feeling of vibration (n = 20, 100%), and no participants declared any uncomfortable feeling of paresthesia or itching.

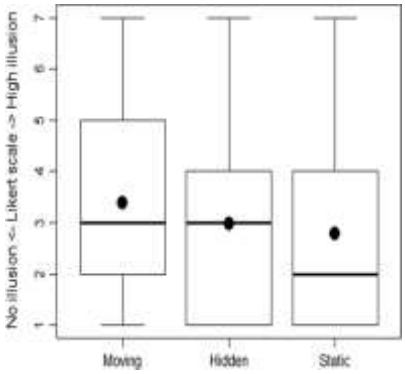


Fig. 5 Frequency of sensation of wrist extension. The histogram depicting the frequency of sensation of wrist each condition averaged across the participants. The zero- is represented by the vertical line (no illusion). The figure the distribution of the values from the protractor, with degrees for wrist extension and positive degrees for wrist

Discussion

Our experiment studied whether visual cues could improve the illusion of movement induced by tendon vibration among participants with chronic stroke. We found that the illusion of movement was higher in participants with chronic stroke when the visual cues were congruent to the illusion induced by the tendon vibration, compared to incongruent cues. The results highlighted that the Moving condition significantly increased the intensity of illusion of movement (Fig. 4), sensation of wrist movement (Fig. 5) and visual comfort for the participants compared to the Hidden and Static condition. We also found a correlation between the intensity of illusion of movement and the sensation of wrist's extension.

Contrary to the literature and the results of a similar previous study with healthy participants [16, 21, 22], the Hidden and the Static conditions were comparable in terms of sensation of wrist displacement and procured a weak intensity of illusion of movements in the participants. We considered that the Static condition was an "incongruent" stimuli, whereas the Hidden condition was a "neutral" stimuli and the Moving condition a "congruent" stimuli. In the literature, we found

that a tendon vibration during blindness could allow illusion of movement [21]. We compared in a previous study including healthy participants a neutral stimuli (corresponding to blindness) to congruent or incongruent stimuli [16]. We found that a congruent condition (i.e. a moving condition) was significantly higher than a neutral condition (i.e. a hidden condition) and an incongruent condition (i.e. a static condition). The neutral condition was also significantly higher than the incongruent condition in term of illusion of movement. The results in healthy participants differed that those that we present in the current study. These results can be due to the small sample size and a lack of power in our study. However, our sample size of 20 was higher than the protocols found in the literature which was around 15 participants. Moreover, among the participants, several trials in the Hidden and Static conditions did not induce any illusion of movement at all. We know that stroke can cause motor and sensibility disorders, with a decrease in the ability to produce illusions of movement [23], similar to neurological diseases such as cerebral palsy or dystonia [24, 25]. Few studies focused on the evaluation of the illusion of movement induced by tendon vibration in stroke patients. Beaulieu et al. (2020) tested a procedure to evaluate the illusion of movement induced by tendon vibration in healthy participants and some chronic stroke patients. They showed that the perceived illusion of movement was significantly decreased on paretic side in stroke subjects compared to the non-paretic side or compared to healthy participants. This study focused on ankle vibration but without visual support [23]. Another study from Beaulieu et al. (2017) showed that tendon vibration combined with other proprioceptive stimulation used in a population of chronic stroke subjects may influence the motor cortical areas plasticity injured after stroke [26].

The illusions of movement seemed weaker in the stroke population compared with healthy participants of our previous study. In healthy subjects, the kinesthetic illusions seems to enhance the cortical activity in sensorimotor areas and the propriomotor loop [27, 28]. The participants in the study had undergone motor cortical or subcortical lesions, which can cause low illusions of movement.

Our results showed the advantages of using congruent visual cues in a population of participants with stroke to enhance their illusions of movement, when tendon vibration with no visual cues (corresponding to Hidden condition) or incongruent cues (corresponding to Static condition) did not allow a sufficient illusion of movement (Fig. 4). The literature proved the importance of the embodiment to feel the best illusion, requiring a good correspondence between the visual or VR environment and the properties of the real human body [29, 30].

Interestingly, concerning the population studied, we found that the illusion of movement was felt regardless of the severity of the upper limb's characteristics of the participants in terms of motor function, sensibility and spasticity (Figs. 4, 5, Table 1). We divided the stroke patients into "mild group" and "moderate or severe group" by their FMA scores. We choose 30 FMA points cut-off to classify the severity of the upper limb deficiency, without official reference. In clinical practice, a FMA-UE score < 30 reflects a non-functional upper limb, that we considered as a severe deficiency. Beyond this score, the subjects can partially use their upper limb for some useful movements in daily-life activities. Even among the most severe profiles of disability, illusions of movement were present. We can now consider the association of tendon vibration and congruent visual cue as a useful tool to stimulate stretching, proprioception and brain plasticity among this population of

subjects after chronic stroke with moderate to severe disabilities.

Subjects with a right hemispheric stroke can develop attentional disorders that can induce difficulties in feeling body illusions. Surprisingly, we found that the participants' subgroup with a right hemispheric stroke felt higher illusions of movement that the subgroup with a left hemispheric stroke. We found in the literature robust results concerning the role of the right hemisphere in kinesthetic processing and perception of limb movement. Naito and al. (2005, 2007) proved the dominance of the right hemisphere activation during tendon vibration in left and right upper limb among healthy participants [31, 32]. During illusions of movement, the activated structures are larger and more intense in the right hemisphere than in the left hemisphere. These findings can explain the preservation of movement illusions after a right hemispheric stroke when several other brain structures involved in the integration of kinesthetic information can be activated. On the contrary, only a small area of structures are involved in the left hemisphere during movement illusions [27], which could all be easily injured after a stroke.

Among the participants, two (P11 and P15) did not feel any illusion of movement. Their clinical presentation was rather similar, around 70 years old, moderate upper limb motor disability and sensibility disorders without spasticity (Table 1). They both suffered from an ischemic left stroke, in the cerebral anterior area (P11) or at the junction between cerebral anterior and middle cerebral artery (P15). We found in the literature that prefrontal medial regions could be involved in the awareness of illusory movements, and that they could have been altered after stroke in these participants [33, 34]. Other studies found equal results concerning the lack of illusions of movement among patients after stroke and even in healthy participants [23, 35].

We did not focus on the after effect in our experiment. However, some participants mentioned spontaneously the existence of an after effect sensation during the experiment after the vibration.

Our study is part of a broad project to study the interest of the proprioceptive stimulation included in a Neurofeedback protocol to upper limb motor rehabilitation in post-stroke population. The results of the current study allowed us to use the tendon vibration tool with a congruent visual cue for future studies. Further developments will combine the upper limb tendon vibration associated with congruent visual cues as feedback in EEG Neurofeedback study for motor rehabilitation (Additional file 1: Table S2).

Study limitations

We did not perform a power calculation, which can induce discussion about the statistical results. It was a pilot study including more patients that the other protocols on the same topic [23]. We made a withindesign analysis, and the between-design was not applicable. Ten trials were analyzed in each condition for all the participants and it was not sufficient to make a between-design. Another limit is that the outcomes are restricted to subjective clinical data alone.

Then, we may have underestimated the illusions of movement among the participants. The virtual protractor was designed to describe wrist extension or flexion. Sometimes, the participants felt other kinds of movement illusions, not corresponding to extension or flexion, and the participants answered "0°" on the protractor, not being able to describe any other movement. We only assessed in this current study the ability to the stroke participants to feel illusion of movement,

whatever the kind of illusion, depending of the visual conditions. In Fig. 5, some vibration trials released wrist flexion sensation in the Moving and Hidden condition. It could be due to the tonic vibe reflection. We observed this effect in participants with spasticity but also participants without spasticity in our experiment. Nevertheless, we did not quantify the tonic vibe reflection in this sense.

Finally, we also must take into account the population studied here, i.e. participants after stroke, who in addition to motor deficits, may present some visuospatial and cognitive disorders making the analysis of movement and its direction more difficult than in healthy participants.

Conclusion

Our perspective was to determine the more efficient combination of VR and tendon vibration for obtaining illusion of movement in order to further develop new tools to motor post-stroke rehabilitation. In conclusion, the results highlighted that visual virtual cues could improve the illusion of movement induced by tendon vibration when they appeared congruent to the tactile stimulation among participants with stroke. It demonstrates the importance of the embodiment using visuo-proprioceptive stimulation. Moreover, it suggests that most stroke participants, even with severe profiles in terms of motor function, sensory impairments and spasticity could use this visuo-proprioceptive tool in rehabilitation.

Clinical messages

- TV with congruent visual cues can be combined to increase the feeling of illusion of movement
- These tools can be used in stroke rehabilitation

Abbreviations

ANOVA: Analysis of variance; FMA-UE: Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity; VR: Virtual Reality.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at https:// doi. org/ 10. 1186/ s12984- 021- 00948-7.

Additional file 1: Table S2. Summary of data for each patient.

Acknowledgements

We thank the University Hospital of Rennes for promoting our study and the Direction of Research and Innovation of the University Hospital of Rennes for helpful discussions and comments. We thank Anna Moraitis for her proofreading in English.

Authors' contributions

SLF: Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Writing—original draft, IB: Conceptualization, Supervision, Writing— review. MF: Software, Resources, Writing—review. SB: Writing—review. CB: Conceptualization. AL: Conceptualization, Supervision, Writing—review. MC: Conceptualization, Supervision, Writing—review. All authors have read and agreed to the manuscript as written.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Availability of data and materials

Data of the study are available in DANS repository: https:// easy. dans. knaw. nl/ ui/ datas ets/ id/ easy- datas et: 198452.

Declarations

Ethical approval and consent to participate

This study was approved by the Ethics Committee of Strasbourg University (record number: 19/62-SI 19.07.05.46737) and patient consent forms have been collected.

Consent for publication

All the Authors have agreed to be included as Authors on the manuscript.

Competing interests

The Authors declare that there is no conflict of interest.

Author details

[1] Rehabilitation Medicine Unit, CHU de Rennes, University Hospital of Rennes, 2, rue Henri Le Guilloux, 35000 Rennes, France.

[2] Hybrid Unity, Inria, University of Rennes, Irisa, 6074 Umr Cnrs, Rennes, France.

[3] Empenn Unity U1228, Inserm, Inria, University of Rennes, Irisa, 6074 Umr Cnrs, Rennes, France.

Received: 20 April 2021 Accepted: 13 October 2021

Published online: 30 October 2021

References

1. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National trends in patients hospitalized for stroke and stroke mortality in France, 2008 to 2014. Stroke. 2017;48(11):2939–45.
2. Nakayama H, Jørgensen HS, Raaschou HO, Olsen TS. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil avr. 1994;75(4):394–8.
3. Broussy S, Saillour-Glenisson F, García-Lorenzo B, Rouanet F, Lesaine E, Maugeais M, et al. Sequelae and quality of life in patients living at home 1 year after a stroke managed in stroke units. Front Neurol. 2019;10:907.
4. Mortaza N, Abou-Setta AM, Zarychanski R, Loewen H, Rabbani R, Glazebrook CM. Upper limb tendon/muscle vibration in persons with subacute and chronic stroke: a systematic review and meta-analysis. Eur J Phys Rehabil Med. 2019;55(5):558–69.
5. Rittweger J. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. Eur J Appl Physiol mars. 2010;108(5):877–904.
6. Seo NJ, Lakshminarayanan K, Lauer AW, Ramakrishnan V, Schmit BD, Hanlon CA, et al. Use of imperceptible wrist vibration to modulate sensorimotor cortical activity. Exp Brain Res mars. 2019;237(3):805–16.
7. Kenzie JM, Ben-Shabat E, Lamp G, Dukelow SP, Carey LM. Illusory limb movements activate different brain networks than imposed limb movements: an ALE meta-analysis. Brain Imaging Behav août. 2018;12(4):919–30.
8. Naito E, Ehrsson HH, Geyer S, Zilles K, Roland PE. Illusory arm movements activate cortical motor areas: a positron emission tomography study. J Neurosci. 1999;19(14):6134–44.
9. Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PB. Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? Science. 1972;175(4028):1382–4.
10. Rinderknecht MD, Kim Y, Santos-Carreras L, Bleuler H, Gassert R. Combined tendon vibration and virtual reality for post-stroke hand rehabilitation. In: 2013 World Haptics Conference (WHC). 2013. p. 277-82.
11. Tardy-Gervet MF, Gilhodes JC, Roll JP. Interactions between visual and muscular information in illusions of limb movement. Behav Brain Res mai. 1986;20(2):161–74.
12. Guerraz M, Provost S, Narison R, Brugnon A, Virolle S, Bresciani J-P. Integration of visual and proprioceptive afferents in kinesthesia. Neuroscience. 2012;25(223):258–68.
13. Blanchard C, Roll R, Roll J-P, Kavounoudias A. Differential contributions of vision, touch and muscle proprioception to the coding of hand movements. PLoS ONE. 2013;8(4):e62475.
14. Roll JP, Gilhodes JC, Tardy-Gervet MF. Effects of vision on tonic vibration response of a muscle or its antagonists in normal man (author's transl). Experientia. 1980;36(1):70–2.
15. Metral M, Chancel M, Brun C, Luyat M, Kavounoudias A, Guerraz M. Kinaesthetic mirror illusion and spatial congruence. Exp Brain Res mai. 2015;233(5):1463–70.
16. Le Franc S, Fleury M, Cogne M, Butet S, Barillot C, Lecuyer A, et al. Influence of virtual reality visual feedback on the illusion of movement induced by tendon vibration of wrist in healthy participants. PLOS ONE. 20 nov 2020;15(11):e0242416.
17. Gladstone DJ, Danells CJ, Black SE. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. Neurorehabil Neural Repair sept. 2002;16(3):232–40.
18. Norman G. Likert scales, levels of measurement and the « laws » of statistics. Adv Health Sci Educ Theory Pract. 2010;15(5):625–32.
19. Leonardis D, Frisoli A, Solazzi M, Bergamasco M. Illusory perception of arm movement induced by visuo-proprioceptive sensory stimulation and controlled by motor imagery. In: 2012 IEEE Haptics Symposium (HAPTICS). 2012. p. 421-4.
20. Tidoni E, Fusco G, Leonardis D, Frisoli A, Bergamasco M, Aglioti SM. Illusory movements induced by tendon vibration in right- and left-handed people. Exp Brain Res févr. 2015;233(2):375–83.
21. Lackner JR, Taublieb AB. Influence of vision on vibration-induced illusions of limb movement. Experimental Neurology juill. 1984;85(1):97–106. 22. Hagura N, Takei T, Hirose S, Aramaki Y, Matsumura M, Sadato N, et al. Activity in the posterior parietal cortex mediates visual dominance over kinesthesia. J Neurosci. 2007;27(26):7047–53.
23. Beaulieu L-D, Schneider C, Massé-Alarie H, Ribot-Ciscar E. A new method to elicit and measure movement illusions in stroke by means of muscle tendon vibration: the Standardized Kinesthetic Illusion Procedure (SKIP). Somatosens Mot Res mars. 2020;37(1):28–36.
24. Tardieu G, Tardieu C, Lesparogot A, Roby A, Bret M. Can vibration-induced illusions be used as a muscle perception test for normal and cerebralpalsied children? - PubMed [Internet]. 1984. https:// pubmed- ncbi- nlm- nih- gov. passe relle. univ- renne s1. fr/ 64794 64/. Accessed 15 Oct 2020.
25. Rome S, Grünewald R. Abnormal perception of vibration-induced illusion of movement in dystonia - PubMed [Internet]. 1999. https:// pubmed- ncbi- nlm- nih- gov. passe relle. univ- renne s1. fr/ 10563 630/. Accessed 15 Oct 2020.
26. Beaulieu L-D, Massé-Alarie H, Camiré-Bernier S, Ribot-Ciscar É, Schneider C. After-effects of peripheral neurostimulation on brain plasticity and ankle function in chronic stroke: the role of afferents recruited. Neurophysiol Clin sept. 2017;47(4):275–91.
27. Romaiguère P, Anton J-L, Roth M, Casini L, Roll J-P. Motor and parietal cortical areas both underlie kinaesthesia. Brain Res Cogn Brain Res mars. 2003;16(1):74–82.
28. Mancheva K, Rollnik JD, Wolf W, Dengler R, Kossev A. Vibration-induced kinesthetic illusions and corticospinal excitability changes. J Mot Behav juin. 2017;49(3):299–305.
29. Kim S-Y, Park H, Jung M, Kim KK. Impact of body size match to an avatar on the body ownership illusion and user's subjective experience. Cyberpsychol Behav Soc Netw avr. 2020;23(4):234–41.
30. Seizova-Cajic T, Azzi R. Conflict with vision diminishes proprioceptive adaptation to muscle vibration. Exp Brain Res juin. 2011;211(2):169–75.
31. Naito E, Roland PE, Grefkes C, Choi HJ, Eickhoff S, Geyer S, et al. Dominance of the right hemisphere and role of area 2 in human kinesthesia. J Neurophysiol févr. 2005;93(2):1020–34.
32. Naito E, Nakashima T, Kito T, Aramaki Y, Okada T, Sadato N. Human limbspecific and non-limb-specific brain representations during kinesthetic illusory movements of the upper and lower extremities: Human kinesthesia for the four extremities. Eur J Neurosci. 2007;25(11):3476–87.
33. Cignetti F, Vaugoyeau M, Nazarian B, Roth M, Anton J-L, Assaiante C. Boosted activation of right inferior frontoparietal network: a basis for illusory movement awareness. Hum Brain Mapp. 2014;35(10):5166–78.
34. Balconi M, Crivelli D, Bove M. 'Eppur si move': the association between electrophysiological and psychophysical signatures of perceived movement illusions. J Motor Behav. 2018;50(1):37–50.
35. Goble DJ, Coxon JP, Van Impe A, Geurts M, Doumas M, Wenderoth N, et al. Brain activity during ankle proprioceptive stimulation predicts balance performance in young and older adults. J Neurosci. 2011;31(45):16344–52.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

2. CHAPITRE 2 : *Impact des feedbacks en EEG*

Excitabilité corticale après stimulation visuo-proprioceptive et imagerie mentale du membre supérieur

2.1. Résumé

Faisant suite aux hypothèses confirmées par les travaux précédents ***(PARTIE 3 – CHAPITRE 1)***, nous avons fait l'hypothèse qu'une stimulation visuo-proprioceptive optimale (c'est-à-dire congruente entre les informations d'entrées visuelle et proprioceptive) et de l'imagerie mentale (qui est une technique de stimulation des régions cérébrales motrices) pouvait augmenter et potentialiser l'activité dans les régions sensori-motrices, en réalisant une synergie d'action.

L'objectif était d'analyser en EEG le niveau d'activation et d'excitabilité corticale des régions motrices cérébrales dans des conditions de stimulations différentes : imagerie mentale (IM) seule, stimulation visuo-proprioceptive (issu des résultats de ***PARTIE 3 - CHAPITRE 1***), et la combinaison des 2 (stimulation visuo-proprioceptive et IM).

Nous avons étudié ces niveaux d'excitabilité en EEG chez 20 sujets sains droitiers stimulés sur le membre supérieur gauche. Les participants étaient installés devant un écran d'ordinateur, avec leur membre supérieur caché de leur vue par un drap, un vibreur étant positionné sur la face antérieure du carpe sur les tendons des fléchisseurs. L'enregistrement EEG de l'activité corticale des régions motrices se faisait selon 3 conditions de stimulation différente : condition d'IM seule, condition de stimulation visuo-proprioceptive, condition combinée (stimulation visuo-proprioceptive et imagerie mentale simultanée). Les conditions étaient réalisées selon un ordre randomisé, chaque condition durant 3 minutes répétées 3 fois. Chaque enregistrement de 3 minutes était découpé selon des temps de pause pour reconnaître l'activité corticale de repos, et des temps de « tâche » où le sujet recevait soit la stimulation visuo-proprioceptive, soit l'indication de faire de l'imagerie mentale de son membre supérieur, soit l'indication de faire de l'IM pendant la stimulation visuo-proprioceptive. Les consignes de réalisation d'IM étaient expliquées au sujet avant le début du protocole. La stimulation visuo-proprioceptive utilisée était celle découlant de l'étude présentée en ***PARTIE 3 – CHAPITRE***

1, c'est-à-dire la main congruente aux illusions de mouvement induite par la vibration tendineuse pour déclencher les meilleures illusions de mouvement possible ***(Figure 14)***.

Figure 14 : Illustration de l'installation de l'étude
Enregistrement EEG pendant une stimulation visuo-proprioceptive du carpe gauche du sujet

- Nous avons démontré de manière significative une augmentation du niveau d'excitabilité corticale en EEG dans les régions motrices visées par les stimulations combinées versus l'IM seule et stimulation visuo-proprioceptive seule versus IM seule ***(Figure 15)***.

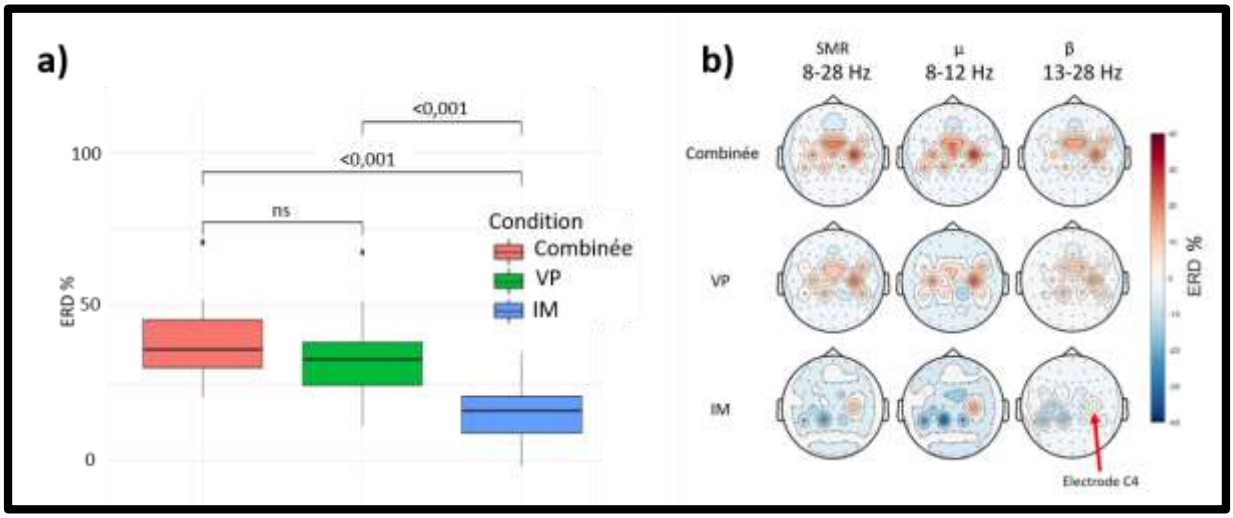


Figure 15 : Graphique des résultats EEG
A) Boxplot des pourcentages d'ERD mesurés dans chaque condition dans les bandes 8-28 Hz, dans la condition combinée, visuo-proprioceptive (VP), imagerie mentale (IM). NS : non significatif
B) Topoplots des pourcentages d'ERD mesurés dans chaque condition pour l'ensemble des sujets, selon les bandes power étudiées et les conditions (combinée, visuo-proprioceptive (VP), imagerie mentale (IM)). Flèche rouge : électrode C4. Intensité de rouge : ERD ; intensité de bleu : ERS

- Les résultats montraient aussi des données intéressantes sur la synergie potentielle de la stimulation visuo-proprioceptive avec l'IM sur le niveau d'excitabilité corticale, bien que ces résultats n'étaient pas significatifs dans l'étude. Ces données révèlent néanmoins la possibilité d'étudier en EEG l'activité corticale générée par ces deux évenements, qui *pourraient* se potentialiser afin de majorer le niveau d'excitabilité corticale.

- Les résultats ci-dessus nous permettent d'étudier la faisabilité d'un protocole en NFB-EEG utilisant des feedbacks visuo-proprioceptifs avec vibration sans artéfacts liés aux conditions d'analyses.

Cet article a fait l'objet d'une publication dans le journal « Plos One » en 2021.

2.2. Article

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Influence of the visuo-proprioceptive illusion of movement and motor imagery of the wrist on EEG cortical excitability among healthy participants

Salome´ Le Franc [1,2☯]*, Mathis Fleury[2,3☯], Camille Jeunet [4], Simon Butet [1,3], Christian Barillot[3†], Isabelle Bonan[1,3], Me´lanie Cogne´[1,2], Anatole Le´cuyer[2]

1 Rehabilitation Medicine Unit, University Hospital of Rennes, Rennes, France, **2** Hybrid Team, Inria, University of Rennes, Irisa, UMR CNRS 6074, Rennes, France, **3** Empenn Unit U1228, Inserm, Inria, University of Rennes, Irisa, UMR CNRS 6074, Rennes, France, **4** CLLE Lab, CNRS, Univ. Toulouse Jean Jaurès, Toulouse, France

☯ These authors contributed equally to this work.

† Deceased.

* salome.le.franc@hotmail.fr

OPEN ACCESS

Citation: Le Franc S, Fleury M, Jeunet C, Butet S, Barillot C, Bonan I, et al. (2021) Influence of the visuo-proprioceptive illusion of movement and motor imagery of the wrist on EEG cortical excitability among healthy participants. PLoS ONE 16(9): e0256723. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723

Editor: Jane Elizabeth Aspell, Anglia Ruskin University, UNITED KINGDOM

Received: August 30, 2020

Accepted: August 13, 2021

Published: September 2, 2021

Copyright: © 2021 Le Franc et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All the EEG data files are available from the DANS (Data Archiving Networkes Service) database https://easy.dans.knaw.nl/ui/datasets/id/easy-dataset:192851.

Funding: The authors received no specific funding for this study.

Competing interests: The authors have read the journal's policy, and the authors of this manuscript have the following competing interests to declare: Unrelated to the present study, IPSEN pharmacological group (https://www.ipsen.com/) awarded SLF a personal financial aid during the completion of her Master degree. The funding was given from November 2018 until October 2019, whereas the present study was carried out in October and November 2019. Consequently, this aid was not used directly for the framework of the study. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials. There are no patents, products in development or marketed products associated with this research to declare.

Abstract

Introduction

Motor Imagery (MI) is a powerful tool to stimulate sensorimotor brain areas and is currently used in motor rehabilitation after a stroke. The aim of our study was to evaluate whether an illusion of movement induced by visuo-proprioceptive immersion (VPI) including tendon vibration (TV) and Virtual moving hand (VR) combined with MI tasks could be more efficient than VPI alone or MI alone on cortical excitability assessed using Electroencephalography (EEG).

Methods

We recorded EEG signals in 20 healthy participants in 3 different conditions: MI tasks involv- ing their non-dominant wrist (MI condition); VPI condition; and VPI with MI tasks (combined condition). Each condition lasted 3 minutes, and was repeated 3 times in randomized order. Our main judgment criterion was the Event-Related De-synchronization (ERD) threshold in sensori-motor areas in each condition in the brain motor area.

Results

The combined condition induced a greater change in the ERD percentage than the MI condi- tion alone, but no significant difference was found between the combined and the VPI condi- tion ($p = 0.07$) and between the VPI and MI condition ($p = 0.20$).

Conclusion

This study demonstrated the interest of using a visuo-proprioceptive immersion with MI rather than MI alone in order to increase excitability in motor areas of the brain. Further studies could test this hypothesis among patients with stroke to provide new perspectives for motor rehabilitation in this population.

Introduction

Vibratory stimulation is already used in various medical applications, such as pain manage- ment or proprioceptive rehabilitation after stroke [1,2]. It has a powerful proprioceptive role [3] and when applied under strict conditions (frequency of 80–100 Hz, tendon target) [4], it can create illusions of movement also named kinesthetic illusions (or tendon vibration-induc- ing illusion) [5] by apparently stimulating the brain motor areas [6]. There is a wide range of haptic stimulations, such as standard vibration, tendon vibration as described here, and pres- sure stimulation. Each tool has different effects on the sensory stimulation and the brain activ- ity it triggers. In the literature on tendon vibration, we know that this kind of vibration could correspond to passive movements in terms of cortical excitability in sensorimotor areas [7]. Vibratory sensation applied to a tendon triggers the activation of local mechano-receptors, which induces a visible elongation of the tendon. This phenomenon elicits a kinesthetic illu- sion antagonistic to the vibrated tendon and leads to greater cortical activity in the sensorimo- tor motor areas and a reinforcement of activation in the propriomotor loop [8–10]. The main advantage of this propriomotor loop is that it is more effective than the visuomotor loop, which is slower and less automatic in terms of neuronal activation [11]. This vibratory mode presents 3 main advantages in the area of motor rehabilitation: the production of a kinesthetic illusion (probably through the stimulation of the motor areas), the strengthening of the senso- rimotor loop, and a faster action than the visuomotor loop. It could be helpful for motor reha- bilitation after neurological impairments where attention, cognitive and visual disorders can disturb the rehabilitation program.

In the last twenty years, a growing number of studies have taken an interest in developing Virtual Reality tools (VR) in various fields, such as social psychology [12], haptic technologies [13] and rehabilitation [14,15]. Virtual reality immersion is the perception of being physically present in a non-physical world. The user can interact with a virtual environment that looks realistic enough to enable a feeling of immersion [16]. The role of embodiment in VR seems valuable to immerse participants in a controlled environment and create kinesthetic illusions [17]. Combining a VR interface with haptic devices tends to increase the feeling of embodi- ment described in the literature, by giving a congruent tactile feedback from a visual immer- sive environment [18]. Rinderknecht and al. (2013) also proved that the addition of VR enhanced the perception of the illusory movement induced by tendon vibration among healthy participants [19]. Other studies have demonstrated the interest of using a virtual envi- ronment congruent with the movement of the limb to enable a better illusion and feeling of embodiment [20,21], or have demonstrated the effect of the combination of visuomotor and visuotactile stimulation on the illusion of ownership of the virtual body [22].

Another tool that can be used to stimulate motor areas of the brain is Motor Imagery (MI), which consists in imagining moving the limb without performing any actual movement. MI is already used for upper or lower limb rehabilitation in motor rehabilitation after neurological impairments [23,24]. It is now well known that MI triggers brain structures sharing similar neural networks with motor execution, including the premotor, supplementary motor, cingu- late, and parietal cortical areas, the basal ganglia, and the cerebellum [25,26]. There are 2 main types of MI: the so-called visual MI (observing another person) or the so-called kinesthetic MI (observing oneself). Kinesthetic MI consists in performing the task mentally with the sensation

of movement (motor and sensory). However, this kind of MI is more difficult to elaborate than visual MI. It has however been shown to activate the same neural networks as real move- ments in functional imagery [27] and is therefore preferred in rehabilitation. Associated with MI or used alone, Action Observation (AO) tasks have also shown their interest for activating the motor areas of the brain [28,29]. These articles prove that watching one's own limb or another person's limb can improve motor learning and motor skills among both healthy par- ticipants and neurological patients.

In the literature, cortical activations have been evidenced using functional imaging and electroencephalography (EEG) recordings. EEG activity can be recorded during MI or tendon vibration from electrodes placed in the motor areas of the brain. It is then processed to extract relevant features from the recorded signals. Sensory-Motor Rhythms (SMRs) consist in brain wave oscillations generated by the somatosensory and motor cortices and recorded, mainly, from the C3 (left motor area) and C4 (right motor area) electrodes. SMRs are detectable at fre- quencies of 8–28 Hz [30,31]. SMR rhythms are represented by Event-Related Desynchroniza- tions (ERD) and Event Related Synchronizations (ERS), which correspond to the attenuation or increase of the strength of spontaneous EEG signals in the μ band (8–13 Hz) and β band (13–28 Hz), observed around the motor cortex in synchrony with the intention and/or execu- tion of a MI task [32]. To summarize, SMRs are modified when performing passive and active motor movements as well as when preparing and imagining the movement [33].

The effects of the combined association of illusion of movement and MI to stimulate cere- bral motor areas have not been clearly described to date. The literature suggests some hypothe- ses, such as the fact that proprioceptive illusions and MI could share the same neural underlying mechanisms [34]. Chatterjee and al. (2007) in a Brain-Computer Interface (BCI) study, found some interesting results on an enhancement of μ rhythm desynchronization when a vibratory actuator was applied simultaneously to the upper limb concerned by the MI, but this study did not concern vibrations with illusion of movement [35]. Recently, Yao and al. (2015) in a study on healthy participants demonstrated that tendon vibration inducing an illu- sion of movement significantly increased the detection accuracy of MI tasks when the vibra- tion was applied just before the MI [36]. Finally, Barsotti and al. (2018) demonstrated that MI combined with tendon vibration seemed to increase the ERD threshold in the motor areas in the context of BCI training among healthy participants [37]. We used tendon vibration associ- ated with a VR environment in our research: first to obtain a potentiation of the illusion, and second because the observation of a motor task plays a role in motor activations in the brain.

We hypothesized that a visuo-proprioceptive stimulation (including tendon vibration with illusion of movement and VR visual environment) combined with MI could increase the corti- cal excitability of brain motor areas compared to MI or visuo-proprioceptive stimulation taken separately, by the production of a virtuous closed-loop feedback. Improving and reaching the best possible cortical excitability could enable optimal brain plasticity and could thus be an efficient means of neuro-rehabilitation for patients.

The aim of our study was therefore, using EEG, to evaluate whether a visuo-proprioceptive immersion (VPI) including tendon vibration (TV) and Virtual hand movement (VR–virtual reality) combined with MI tasks could be more efficient than VPI alone or MI alone, in terms of cortical excitability of motor areas of the brain among healthy participants.

Materials and methods

Study design

From October to November 2019, we conducted a single-centre randomized controlled pilot study in the Rehabilitation Unit of Rennes University Hospital in France. The study was

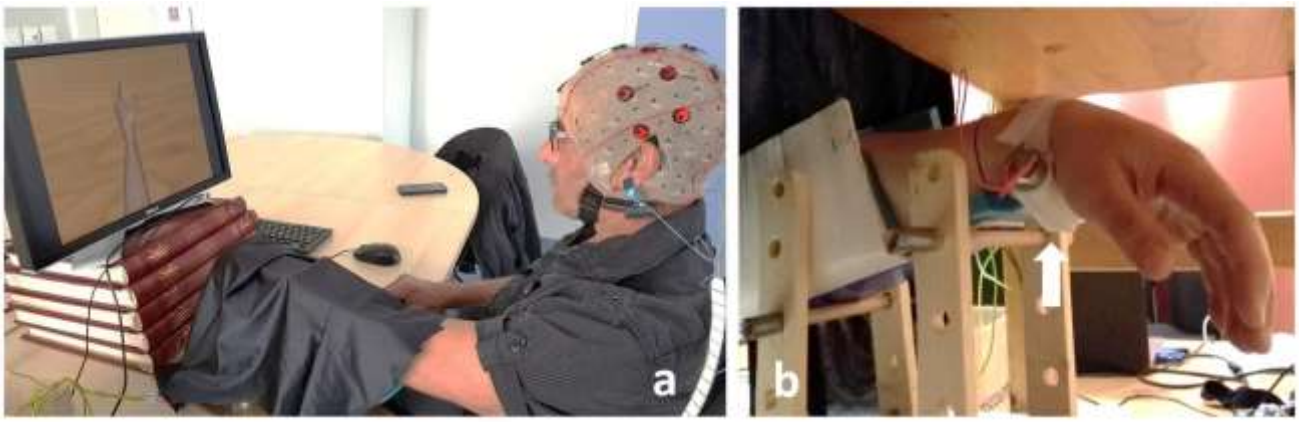


Fig 1. Apparatus used in the experiment. a) Positioning of the participant during EEG recording. The vibrator was positioned on the left, non-dominant wrist, hidden from view by the participant with a black cloth. b) Set-up of the vibrator on the flexor carpi tendon. The forearm was positioned in a shell. The white arrow indicates the vibrator.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723.g001

promoted by the Rennes University Hospital Center and obtained the approval of the Ethics Committee of Strasbourg University, France, on October 8th, 2019 (registration number: 19/ 62-SI 19.07.05.46737). An information letter was issued to the participants including: the aims of the study, the protocol, the risks involved and insurance details. Written consent was obtained from each participant prior to testing. This study was recorded in Clinical Trials under the following registration number NCT04130711. No changes to the study design were made after approval by the ethics committee. The individual pictured (in Fig 1a) has provided written informed consent (as outlined in PLOS consent form) to publish their image alongside the manuscript.

Participants

Volunteering healthy participants were recruited using a public advertising strategy in the Department of Rehabilitation unit of Rennes University Hospital and of the Medicine Depart- ment of Rennes University. A total of 20 healthy participants (Mean± Standard Deviation): 31.30±9.86 years old, Median = 30, Min = 22, Max = 61, Q1 = 24.75, Q3 = 33.25 participated in the study, with 11 males (55%) and 9 females (45%). All healthy participants met the follow- ing inclusion criteria: age between 18 and 80 years; no previous history of neurological illness (brain injury, brain surgery, epilepsy), right-handed. Participants deprived of freedom and with a legal incapacity were excluded from the study. We made this protocol as a pilot study. Concerning the number of participants, the corresponding literature motivating the research hypothesis includes studies involving 15 [29] or 16 participants [37].

Experimental procedure

The participants sat in a typical office chair in front of a computer screen in a quiet room. The EEG cap was positioned on their scalp and the vibratory mechanism on the flexor carpi tendon of their non-dominant arm (left arm), positioned in a shell and hidden from view (Fig 1a and 1b). This experiment was performed on the non-dominant left limb, because the findings of a previous study showed that the illusion of movement was greater when the tendon vibration was applied to the non-dominant limb [38]. Laterality was determined verbally and then checked using the Edinburgh questionnaire. This experiment was composed of 3x3 random- ized conditions of 3 minutes 20 seconds each, and we recorded the EEG signals of the

participant in each session of 3'20 minutes without any additional feedback. The first condi- tion consisted of MI tasks (MI condition). The second condition (VPI condition) consisted of applying a wrist tendon vibration to the wrist of the non-dominant arm of the participant while he was seeing a virtual moving hand, the movement of which was congruent with the illusion of movement induced by the vibrator. The third condition combined the MI condition with the VPI condition (Combined condition) (Figs 2a and 3). Each set of MI tasks or VPI lasted 10 seconds and was separated from the next one by 10 seconds of rest. Each set was repeated 10 times to complete one session of 3 minutes and 20 seconds (Fig 2b). In the condi- tion with MI, the instructions given to the participants were to imagine a movement similar to the one they had seen on the screen.

After the MI tasks (in combined or MI condition), a Likert scale from 1 to 7 (1 = easy, 7 = difficult) appeared on screen for the participant to quantify the difficulty in performing the MI tasks. At the end of the experiment, all the participants completed a questionnaire to deter- mine whether they had already tried vibrating devices or MI of this type, to obtain subjective data on vibration comfort, and to obtain information about the illusion of movement felt. We then analysed the ERD values for each condition in order to determine which one was the best

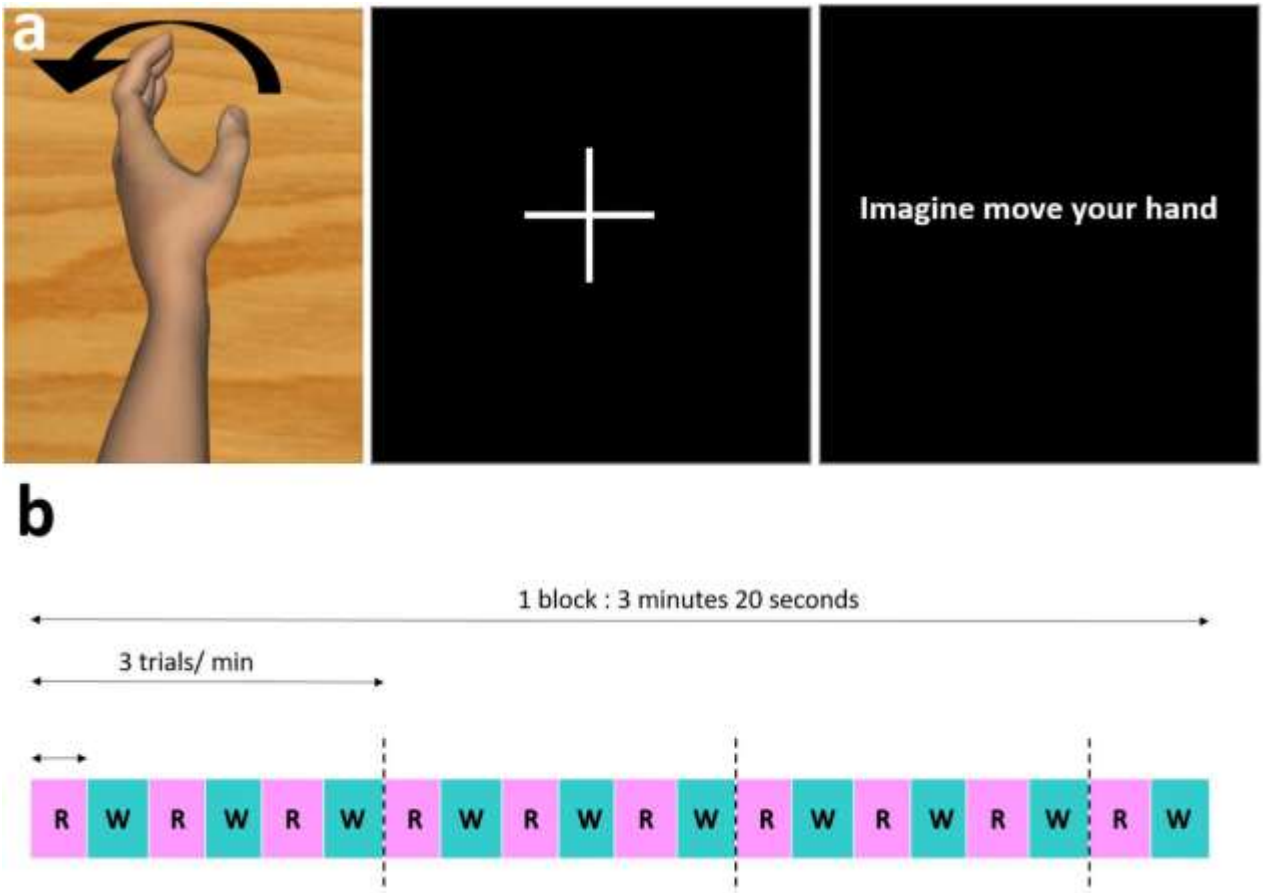


Fig 2. Description of the recorded sessions. a) Visualization of the condition on the screen: a virtual moving hand during vibration (combined condition and VPI condition), or a cross on the screen for a resting period, or a visual instruction on the screen to perform motor imagery tasks (MI condition). **b)** Descriptive diagram of one round. "R » means resting period and "W" means indifferently visuo-proprioceptive stimulation, Motor Imagery or combined stimulation.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723.g002

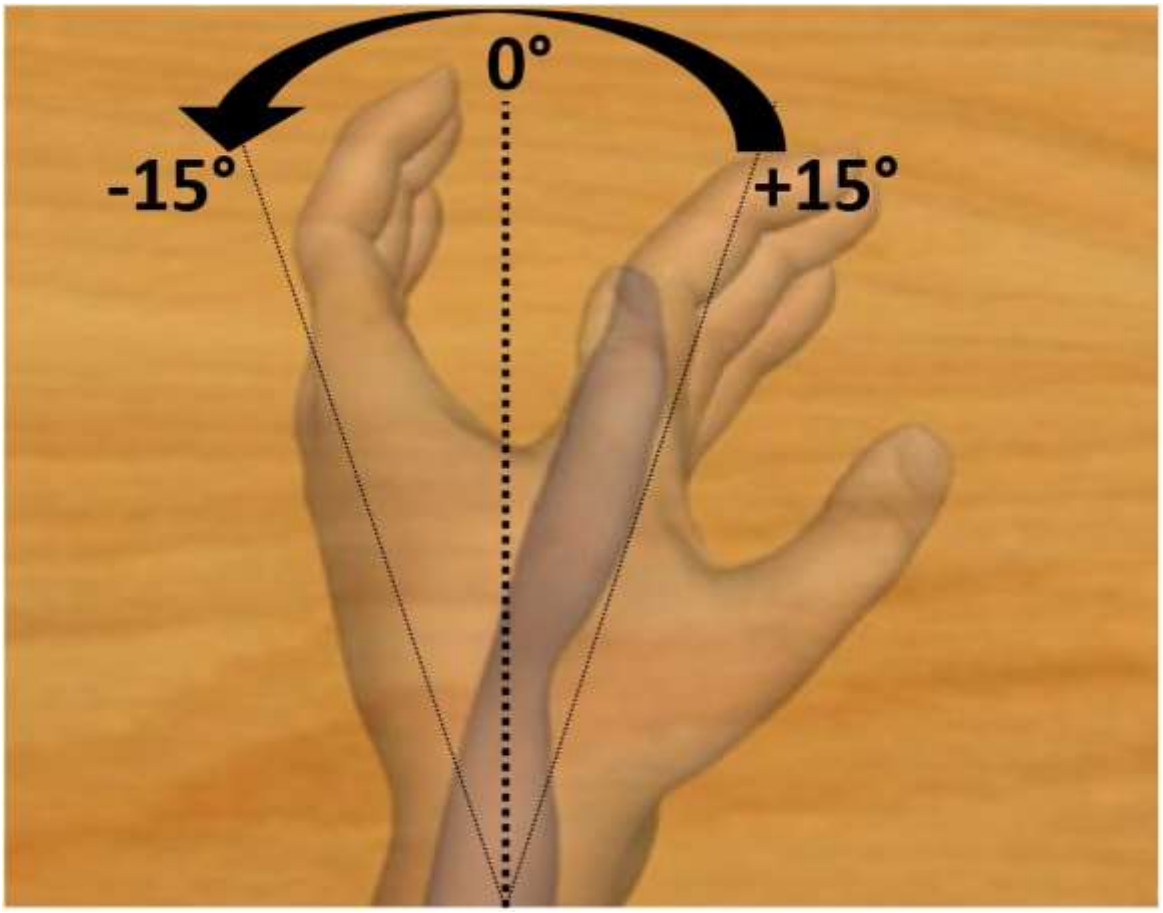


Fig 3. Description of the virtual cue. Virtual movements from wrist flexion to wrist extension, with a total displacement of 30 degrees around the resting position. The values and arrows were not visible to the participant during the experiment. https://doi.org/10.1371/ journal.pone.0242416.g002.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723.g003

to improve cortical excitability and whether visuo-proprioceptive stimulation could trigger motor area activation during MI.

After VPI or the combined condition, a Likert scale from 1 to 7 appeared on screen for the participant to quantify the intensity of the illusion (1 = no illusion at all; 4 = moderate intensity of illusion of movement; 7 = strong intensity of illusion of movement).

Visual scene

The virtual scene was shown to the participants by using Unity 3.5 software and was composed of a moving, homemade, neutral, white-skinned hand avatar. The scene was displayed on a 17 inch-LCD monitor, the angle of view was that of the virtual avatar and the monitor was posi- tioned in order to match the participant's first perspective. The movement executed by the vir- tual hand was an extension of the non-dominant wrist with a total displacement of 30 degrees from resting position, at a speed of 3 degrees per second, congruent with the illusory move- ment that was expected by the application of a flexor carpi tendon vibration (Figs 2a and 3) [7]. This movement matched with the illusory sensation of felt from the vibration.

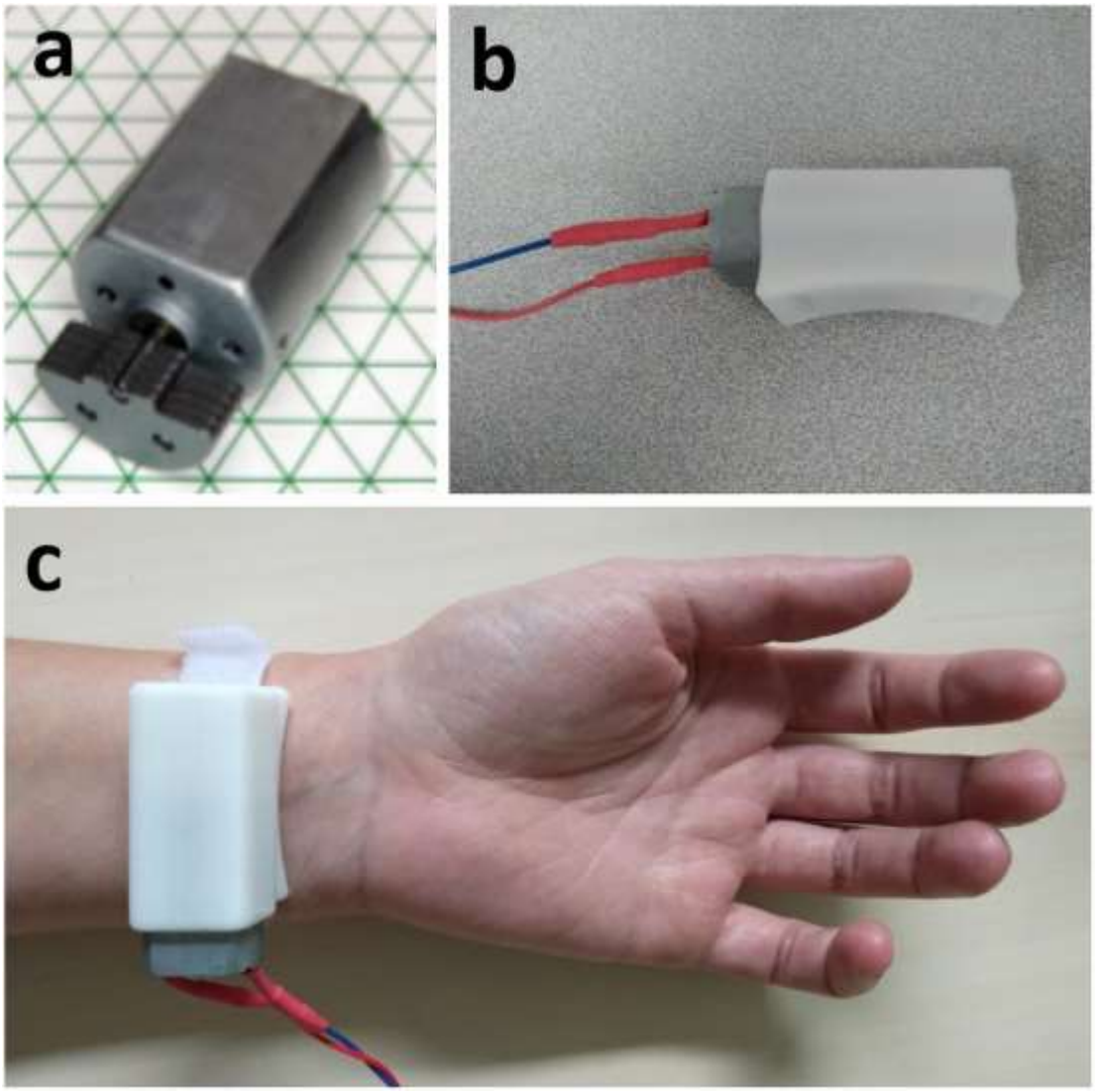


Fig 4. Images of the UniVibe™ vibratory device. a) Raw vibration motor. **b)** Vibration motor device linked to the Arduino[1] and inside a sound box. **c)** Wrist placement. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416.g003.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723.g004

Vibratory device

The device used in this work was a UniVibe™ Model 320–105 vibratory unit (Fig 4), which is composed of an actuator with an adjustable position and orientation that can be finely posi- tioned on the flexor carpi tendon and maintained on the skin with hook-and-loop fastener. We created a sound box by 3D printer to protect the skin from the motor and to enhance the sensation of vibration. An Arduino[1] controlled the vibration motor. The vibration frequency is determined by the rotation of the mass. The diameter of the skin actuator is 25 mm. In this study, we applied a frequency of 100 Hz, an amplitude of 5G, and voltage of 3.3 V on the basis of [4,38,39] to elicit an illusion of movement. We explained orally to the participants that they would receive bursts of vibration on their wrist, which might give them a feeling of movement. We did not specify what movement it might be (hand, finger. . .) nor in which direction it would occur.

EEG data acquisition

We recorded EEG data in an extended 10–20 system with g.Tec[1] cap and g.Amp amplifier. The data were processed using a customised processing algorithm on OpenViBE software. A pattern of 16 electrodes was placed over the scalp: Fpz, Fz, Cz, Pz, Fc1, Fc2, Fc5, Fc6, C3, C4, T7, T8, Cp1, Cp2, Cp5, Cp6. The ground electrode was placed on AFz and all channels were referenced to the right ear lobe electrode.

EEG data analysis

The EEG analysis was performed on electrodes Cz, Fc1, Fc2, Fc5, Fc6, C3, C4, Cp1, Cp2, Cp5, Cp6 (relating to the motor areas). EEG recordings were band-pass filtered from 0.5 to 40 Hz and then digitally converted with a sample frequency of 512 Hz (using a Butterworth zero phase filter with a 48 dB slope). All EEG recordings were inspected visually and electrodes with too high impedance (>30 kHz) or poor signal quality were excluded from further analysis. Concerning the 20 subjects in the study, 16 of them have intact sessions and 4 of them have one session deleted (one third of a condition). Imagined movement in sensorimotor rhythm paradigms causes ERD in μ (8–13 Hz) and β (13–28 Hz) rhythms, known to be involved in imagining movement, task preparation or active tasks, and observed in the primary motor cor- tex, contra-lateral to the limb involved in the task, mainly related to C3 and C4 electrodes [30]. The ERDs were extracted at a Riemannian distance [40]. We did not include a spatial filter in the analysis, instead we directly observed the entire signal strength of the electrodes. This rela- tive power change is calculated according to:

$$\%Power_E = \frac{task_E - rest_E}{rest_E}$$

With $task_E$ and $rest_E$ denoting the average power in the frequency range of electrode E dur- ing the task condition and at rest, respectively. Positive power changes in strength will be referred to as ERS whereas negative changes will be referred to as ERD. ERD and ERS are per- centage values, the reference value being calculated according to the remaining tasks. Results were visualized for the alpha (8–13 Hz) and beta (13–28 Hz) bands as topoplot maps.

Data collected

The primary outcome measure was the ERD values measured in μ and β bands on the C4 elec- trodes in each condition (MI condition, VPI condition, combined condition). We used C4 electrode as primary outcome because it was estimated that the most important information would come from the right brain motor areas. We then examined other electrodes near C4.

The secondary outcome measures were: a) the intensity of the illusion of movement felt during tendon vibration scored on a Likert scale (from 1 to 7 with 1 = no illusion at all; 4 = moderate intensity of illusion of movement; 7 = strong intensity of illusion of movement) and b) the dif- ficulty in performing MI tasks (from 1 to 7 with 1 = easy to 7 = difficult). The participants had a computer mouse (with their free right hand) which enabled them to respond on the Likert scale on the screen after each set. The data were collected in the Data Archiving and Net- worked Services (DANS) databases.

Software and statistical analysis

Data processing and signal analysis were performed using MATLAB R2017a (MathWorks, Inc., Natick, MA, United States). The results for the spatial activation patterns are given as the relative power change from baseline ± standard deviation (SD). Topographical plots were

created using a customised MATLAB function. We used percentages to describe qualitative variables, and mean ± standard deviation to describe quantitative variables for parametric data. We also used median and interquartile intervals to describe non-parametric data. All data were analyzed by statistical tests using R and MATLAB software. According to the Sha- piro-Wilk test, our data followed a normal distribution ($p = 0.25$, $p = 0.73$, $p = 0.11$ respectively for the combined condition, for the VPI condition and for the MI condition). According to Mauchly's Test of Sphericity, our data set violated the assumption of sphericity, for the main judgment criterion: $\chi^2 = 24.47$, $p<0.001$. We therefore used a non-parametric approach (Friedman test and then Wilcoxon signed rank test) to compare mean ERDs on C3 and C4 electrode across condition. We used a two-way repeated ANOVA to compare each conditions (MI condition, VPI condition, combined condition) in each band frequency (μ band, ß band, μ + ß bands) for all the participants and we tested for an interaction between condition and frequency, then we used a Kruskal-Wallis test to compare the mean ERDs according to sub- groups. We also used a Wilcoxon rank sum test to compare data between two conditions. P- values <0.05 were considered statistically significant.

Results

This is the flowchart of the experiment (Fig 5).

EEG data

The mean ERD (C4 electrode) values in percentages ± Standard Deviation were 38.00±10.08 for the combined condition, 33.04±9.93 for the VPI condition and 13.34±12.08 for the MI con- dition (Fig 6a). Using a Friedman test, there were significant differences across the 3 condi- tions ($\chi^2 = 24.47$, $p<0.001$) according to the ERD percentage. There was no significant difference between the combined condition and the VPI condition ($p = 0.59$), but there was a significant difference between the combined condition and the MI condition ($p<0.001$) and between the VPI condition and the MI condition ($p<0.001$).

The mean ERD (on C3 electrode) values were 19.88±12.16 for the combined condition, 7.06±23.88 for the VPI condition and -3.67±28.89 for the MI condition. Using a Friedman test, there were significant differences across the 3 conditions ($\chi^2 = 17.20$, $p<0.001$) according to the ERD percentage. There was a significant difference between the combined condition and the VPI condition ($p<0.01$), between the combined condition and the MI condition ($p<0.001$) but there was no significant difference between the VPI condition and the MI con- dition ($p = 0.06$).

We then performed analyses using a two-way repeated ANOVA in order to consider the different conditions and each frequency band. We found that the combined condition was sig- nificantly superior to the MI condition ($F = 14.84$, $p<0.01$) and we also found a significant result depending on the frequency band ($F = 10.05$, $p<0.01$). Nevertheless, we did not find sig- nificant differences by comparing the VPI and MI condition on C4 electrode using this method ($F = 1.83$, $p = 0.20$ and $F = 0.34$, $p = 0.57$) for the conditions analysis nor for the fre- quencies analysis. We have also tested for an interaction between frequency and condition. We performed the test by comparing each condition to the others (i.e, MI and VPI condition, MI and combined condition, VPI and combined condition). There was no significant differ- ence in the results: between the MI condition and VPI condition (Anova, $F = 1.93$, $p = 0.19$), between the MI condition and combined condition (Anova, $F = 0.19$, $p = 0.67$), between the VPI condition and combined condition (Anova, $F = 2.66$, $p = 0.13$). Then, by using a Kruskal- Wallis test, we found that the combined condition was significantly superior to the MI

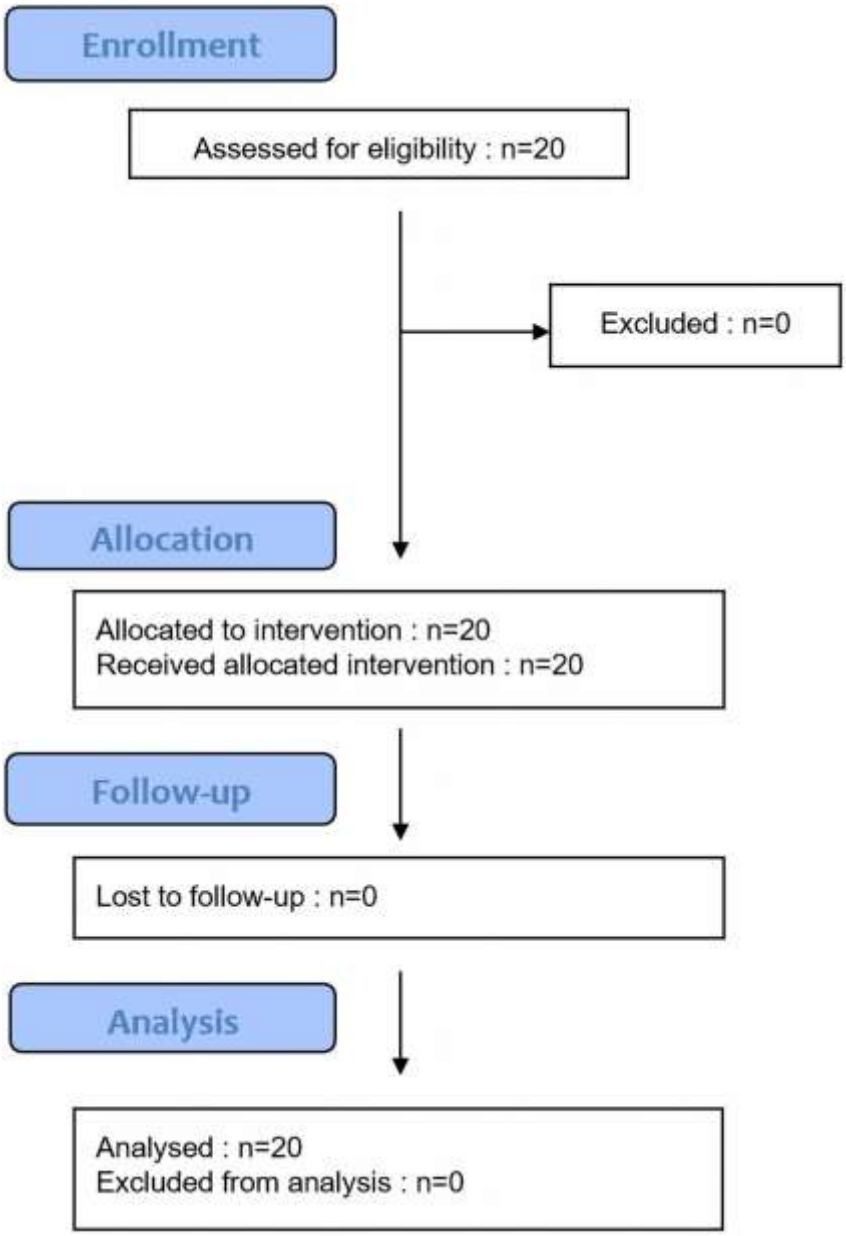


Fig 5. Flowchart of the experiment.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723.g005

condition in the μ band, ß band and μ + ß band for all the brain motor electrodes (C4, CP2, FC2, CP6, FC6). Comparing the VPI and MI condition, we found only a significant difference concerning the FC2 electrode. Similarly to our previous analyses, we did not find any signifi- cant difference between the combined condition and the VPI condition.

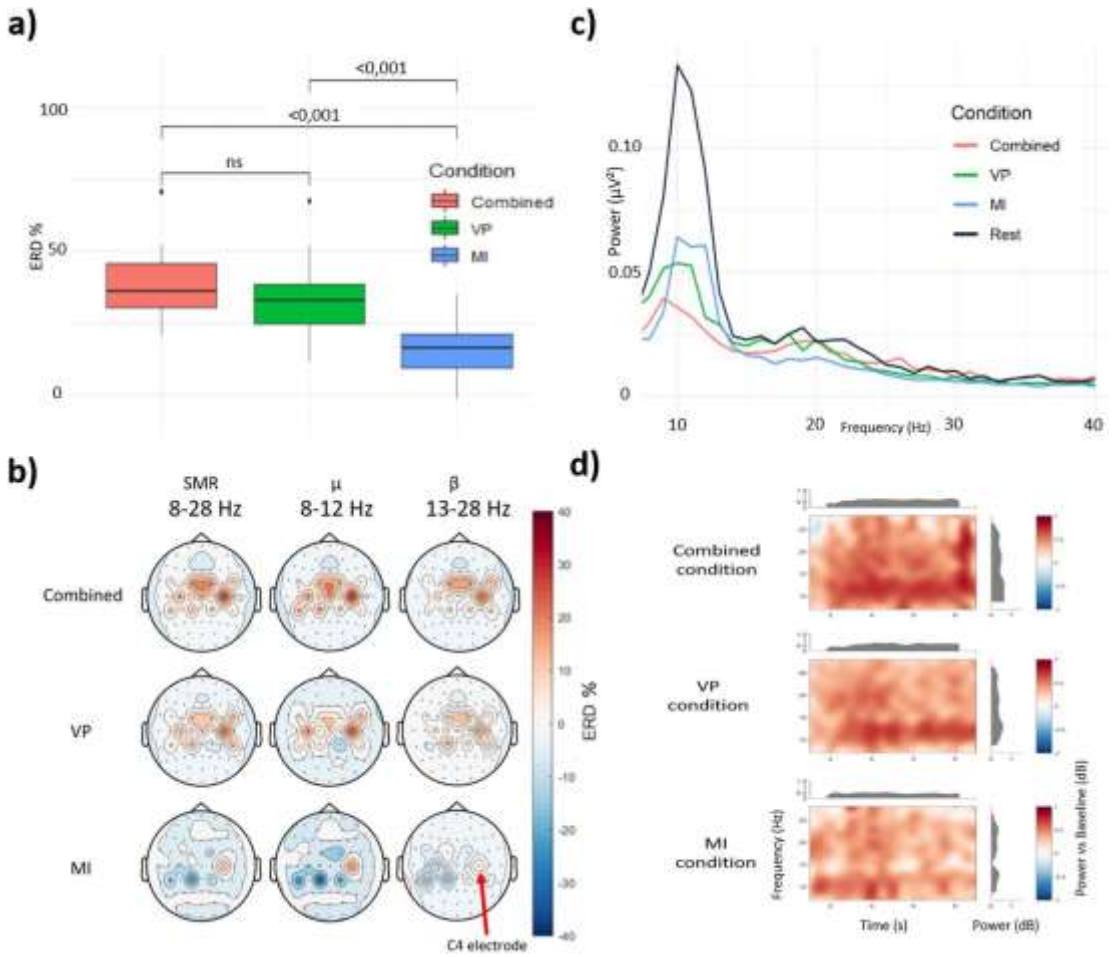


Fig 6. EEG results. ***a) Boxplot of ERD percentages measured in each condition in the 8–28 Hz bands***. The left boxplot represents the ERD percentage on the average of the μ and β frequencies in the combined condition ("Combined"), the second boxplot concerns the VPI condition (VP), the right boxplot concerns the MI condition (M). The crosses represent the means for ERD. NS means "non significant". ***b) Topoplots of ERD percentages measured in each condition***. The topoplots were averaged across all the participants. They are separated into rows, according to each condition tested (combined condition, VPI condition (VP), motor imagery condition (MI)), and in columns for 8-28Hz (μ-β bands), 8-13Hz (μ bands), and 13-28Hz (β bands). The red arrow locates the position of the C4 electrode. Red represents ERD; blue represents ERS. ***c) Power spectrum density analysis***. Representation of each condition as a function of the signal power in the 8–28 Hz frequency bands on the C4 electrode. Each line represents one condition. Black: Resting state, red: combined condition, green: VPI condition (VP), blue: MI condition. ***d) Time frequency analysis***. Representation of signal power as a function of task completion time (10 seconds) in the 8–28 Hz frequency bands under each condition. From top to bottom: combined condition, VPI condition (VP), MI condition. The red colour represents a greater decrease in signal power.

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723.g006

According to the data, the topoplots represented the power of ERD measured in the 8–28 Hz bands (μ and β bands) around the scalp averaged across all the participants in the study (Fig 6b).

Concerning C4 electrode, among the participants who preferred to perform the MI tasks during vibration (n = 9), the ERD average value was 41.85% ± 11.11, while in the population of participants who found MI more difficult to perform when visuo-proprioceptive stimulation was present at the same time (n = 11), the result was 34.86% ± 8.41. There was no significant difference between the two groups (Wilcoxon rank sum test, W = 63, p = 0.33). The groups were defined following the subjective reports. The participants evaluated the difficulty to

perform MI during tendon vibration by using a Likert scale from 1 (very difficult) to 5 (easy to perform).
Among the 5 participants who had previously performed MI tasks (see subjective reports), the ERD value was 5.82% ± 27.45 in the MI condition, differing from the other participants who had never performed it before 16.05% ± 6.94. There was no significant difference between the groups (Wilcoxon rank sum test, W = 40, p = 0.87).
We did not find any correlation between the intensity of the illusion of movement felt by the participants and the level of cortical activation represented by the ERD in the VPI condi- tion (Pearson's test, r = -0.08, p = 0.72) or in the combined condition (r = -0.07, p = 0.77).
A power spectrum density (PSD) analysis showed the evolution of the signal power accord- ing to the frequency bands of interest in the 8–28 Hz range on the C4 electrode, according to each condition and in comparison with the resting state (Fig 6c). There were significant differ- ences across the 3 conditions (χ^2 = 12.77, p<0.01) according to the PSD values. There was no significant difference between the combined condition and the VPI condition (p = 0.24), but there was a significant difference between the combined condition and the MI condition (p<0.01) and between the VPI condition and the MI condition (p<0.001). We compared the values in each condition between the task and the corresponding resting period: we found a significant difference in each condition: Combined condition, VPI condition and MI condi- tion (p<0.001).
A time-frequency analysis was performed for each condition, with the average results of all study participants averaged over the 10-second period of stimulation in the 8 to 28 Hz fre- quency bands (Fig 6d).

Intensity of the illusion of movement

The median (Q1, Q3) for Likert ratings was respectively 6 (4, 6) for the VPI condition and 5 (4, 6) for the combined condition. There was no significant difference across conditions (Wil- coxon signed rank test, p = 0.85, W = 501).
The intensity of illusion of movement was also measured across time according to the Likert ratings. For each condition, we analyzed the Likert scores measured at the start of the experiment compared to the values at the end of the experiment. The median (Q1, Q3) was 5 (3, 6) (in session 1 of the condition i.e. the first 3 recorded minutes) and then 6 (4.75, 6) (in ses- sion 3 of the condition i.e. the last 3 recorded minutes) for the VPI condition. There was no significant difference between sessions 1 and 3 (Wilcoxon signed rank test, p = 0.30,
W = 47.5). The median (Q1, Q3) was 5 (4, 6) (in session 1 i.e. the first 3 recorded minutes) and then 5 (4, 6) (in session 3 i.e. the last 3 recorded minutes) for the combined condition (Fig 7). There was no significant difference between sessions 1 and 3 (Wilcoxon signed rank test,
p = 0.67, W = 59.5).

Perceived ability to perform the MI tasks

The median (Q1, Q3) Likert ratings were respectively 4 (3, 5) for the MI condition and 4 (3, 5) for the combined condition. There was no significant difference across conditions (Wilcoxon signed rank test, p = 0.16, W = 665).
The perceived aptitude to perform the MI tasks was also measured according to time fol- lowing the Likert rating. For each condition, we analyzed the Likert ratings measured at the start of the experiment compared to the values at the end of the experiment. The median (Q1, Q3) was 4.5(3, 5) (in session 1 of the condition i.e. the first 3 recorded minutes) and then 4 (3, 5) (in session 3 of the condition i.e. the last 3 recorded minutes) for the MI condition. There was no significant difference between sessions 1 and 3 (Wilcoxon signed rank test, p = 0.31,

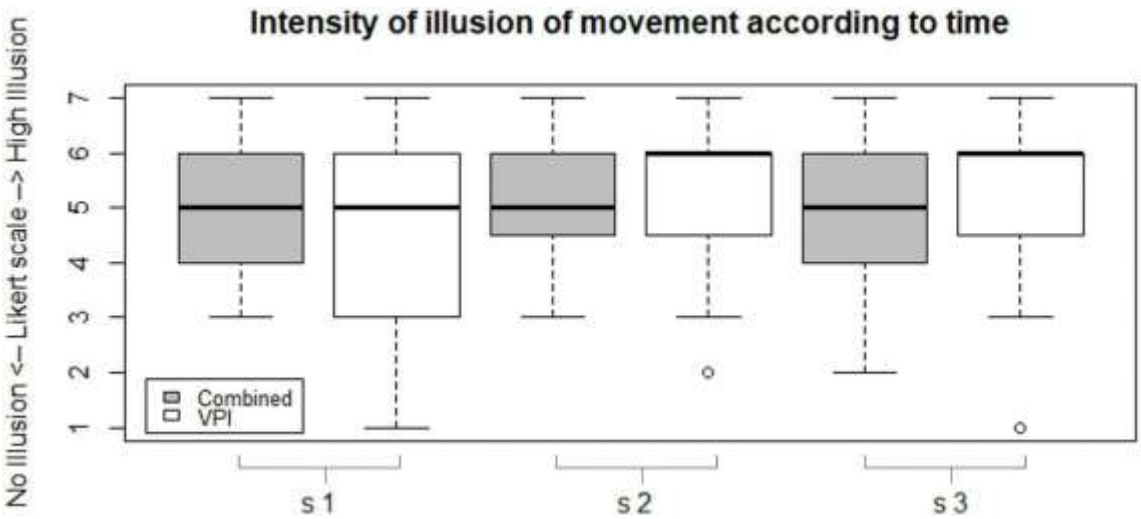


Fig 7. Intensity of illusion of movement according to time. Boxplot representations of the intensity of illusion of movement in combined condition (grey boxplot) and in VPI condition (white boxplot) according to time (session 1 (s1) to 3 (s3)).

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723.g007

W = 69). The median (Q1, Q3) was 5 (3, 5.2) (in session 1 i.e. the first 3 recorded minutes) and then 4 (2, 5) (in session 3 i.e. the last 3 recorded minutes) for the combined condition (Fig 8). There was no significant difference between sessions 1 and 3 (Wilcoxon signed rank test,
p = 0.19, W = 83.5).

Subjective reports by participants

Among our 20 participants, 5 participants (25%) had already performed MI tasks at least once. Most of our participants felt tired at the end of the experiment (n = 13, 65%), but 16 partici- pants (80%) thought that there was sufficient resting time during the protocol. Nine

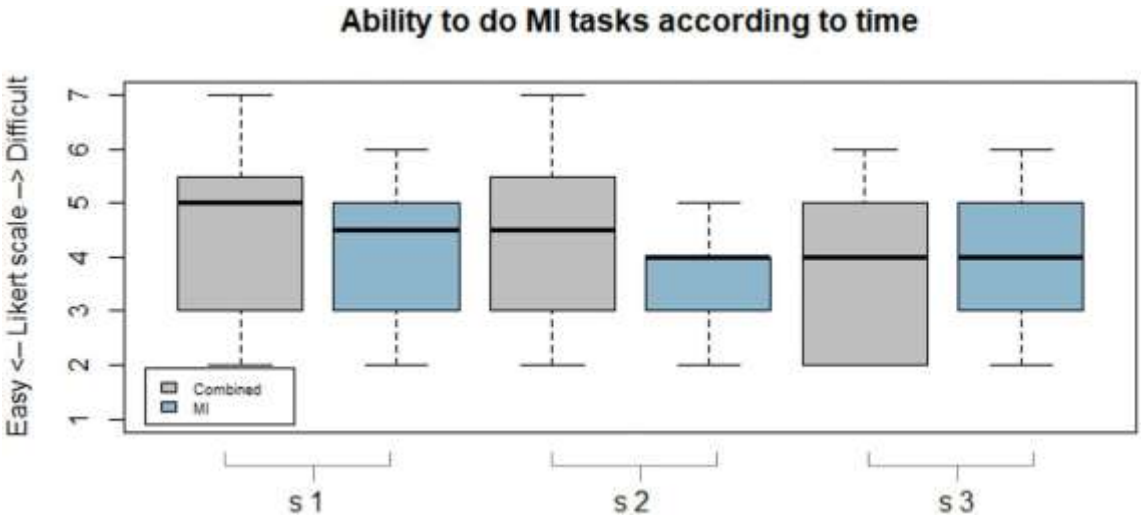


Fig 8. Perceived ability to perform motor imagery tasks according to time. Boxplot representation of the perceived ability to perform motor imagery tasks in combined condition (grey boxplot) and MI condition (blue boxplot) according to time (session 1 (s1) to 3 (s3)).

https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723.g008

participants (45%) thought that their MI performance was better and easier when the tendon vibration was applied simultaneously.

Discussion

The main aim of our experiment was to evaluate whether a visuo-proprioceptive stimulation including an illusion of movement induced by tendon vibration, a VR environment and MI tasks could be more efficient in terms of cortical excitability in sensorimotor areas than either MI tasks or visuo-proprioceptive stimulation alone.

First, the results demonstrated that the combined condition was significantly better than the MI condition in terms of ERD values for motor area of the brain. However, we did not find any significant difference between the combined condition and the VPI condition, and between the VPI condition and the MI condition, considering the two-way repeated ANOVA. In time-frequency analyses, we observed greater ERD peaks in the combined con- dition than in the other conditions, in the μ bands (8–13 Hz), within the stimulation time (Fig 6d). In power spectrum density graphs, we also found a greater decrease in ERD power in the combined condition than in the other conditions and relative to the resting state (Fig 6c). We could therefore hypothesize a partial synergy of the VPI and MI compared to MI alone. These results could provide interesting arguments in favour of using these tools in rehabilitation. It could be useful to use external stimulation, such as vibration, to generate greater cortical responses. The visual and proprioceptive immersion enables both sensory- motor and visuo-motor loop reinforcement. Nevertheless, an inner stimulation such as men- tal imagery, generated by the subject, which is introspective, controlled and more "active", is a more dynamic mode from a rehabilitative point of view. Although they are two different techniques, MI and tendon vibration (involving illusions of movement) share certain com- mon neural substrates. Several studies using functional brain imaging have shown that simi- lar areas were activated by these two techniques [8,23]. Other studies have also showed that one tool could interact with the other to improve it. For example, Shibata and al. (2017) dem- onstrated that the velocity of perceived movement was significantly greater when the partici- pant performed MI at the same time as a vibration stimulation than with vibration stimulation alone [41].

One hypothesis that could explain the lack of evidence of superiority of the combined con- dition compared to the VPI condition is the possible absence of physical accumulation of ERD from different origins, and the difference in the behaviour modulation of ERD/ERS. Rimbert et al. showed that combined MI and electrical stimulation modulated the generation of ERD and ERS differently from MI alone or electrical stimulation alone. The ERDs did not seem to accumulate whereas the ERS were significantly amplified in the same condition [42]. The work by Rimbert et al. work also suggested that ERD and ERS produced by MI tasks were modulated according to the time allocated to the tasks. The MI was either "continuous" (repeti- tive for 4 seconds) or "discrete" (once 1000 ms). It appeared that detectable ERD/ERS in the category of discrete MI were more consistent and more easily detected than continuous MI, with ERD found to be markedly lower in continuous MI [43]. This phenomenon suggests that the ERD and ERS components overlapped over time in continuous MI [44]. We could deduce from this study that the detection of ERDs under MI conditions was not optimized by the overlapping of these repeated ERD/ERS phenomena in our study. Our ERDs were recorded from the time the starting-point was given and for a duration of 10 seconds. However, the combined condition could not have been achieved over shorter durations, since the illusion of motion induced by the vibration generally requires more than 5 seconds to appear and more than 10 seconds to be optimal [38].

In the vibration condition (Fig 6b), we found bilateral activations (ERD) over the parietal areas that were more intense on the contralateral side of the vibration. These results are in line with the literature, which has already described bilateral activations of the parietal operculum [7] and bilateral activations at the start of the execution of movement [45]. The ERD activity related to the pre-frontal cortex (FC1-FC2 electrodes) seemed to increase in both vibratory conditions. This could be explained by the stimulation of prefrontal medial regions involved in the awareness of illusory movements as described in the literature [46,47]. We also found significant ERS values over the left (ipsilateral) hemisphere due to the MI task hand. ERSs were detectable in both μ and β rhythms, in line with the current literature which reports sig- nificant ERSs on the ipsilateral side in the 5 seconds after the start of the exercise [31].

In our study, 9 participants (45%) thought that their MI performance was better and easier when the VPI was applied simultaneously with their MI tasks, while the others felt that it was disturbing. This subjective result could be explained by the positive effect of repeated tendon vibrations inducing illusory movement while the participant were performing MI tasks to enhance their MI performance, as noted by Yao and al. (2015) [36]. In this study, the partici- pants improved their MI performances and accuracy, evaluated using EEG, by repeated ten- don vibration inducing an illusion during the MI tasks. However, the ERD values were not higher for the participants who experienced facilitated MI during tendon vibration than for those who felt disturbed by tendon vibration. This could mean that the perceived ability to per- form MI tasks is very subjective and cannot predict the modulation of ERD values. Our results also demonstrated the subjective difficulty of performing MI tasks for naive users (Fig 8).

These data are generally in line with the literature on the topic. The participants needed to practice MI tasks many times to complete the exercise more easily [48–50].

We found that the sensation of illusion induced by tendon vibration was constant through- out the time of the experiment, without any habituation among the participants (Fig 7). By using short periods of tendon vibration in our protocol (10 seconds for each trial, repeated 60 times), we were in accordance with the current literature where short periods of vibration (10– 60 sec) to induce a marked sensation of illusion of movement over the entire period tested, without habituation effect, were described [38,51].

However, our study presents some methodological limitations. First, we included a small population of 20 healthy participants. We only found in the existing literature 2 studies with a similar topic and methodology and none of them seemed to perform a power calculation [29,37]. We conceived this research as a pilot study but did not clearly explain in the first place in our manuscript how the protocol had been built. We have now made the appropriate changes in the manuscript. We used a 16-electrode cap which is still common practice in MI analysis [52] enabling an easier set-up. In the future, it might be interesting to use a cap with more electrodes enabling a more precise analysis of the sensory-motor and frontal areas.

It could be interesting in further studies to test the same hypothesis for patients with stroke to see if similar results are obtained. This population is often older [53] than the healthy partic- ipants included in our study. The elderly have more difficulty perceiving illusion of movement induced by tendon vibration [54] and we can expect a poorer illusion of movement felt by patients with stroke because some of them will also present cognitive difficulties such as atten- tional or sensory disorders. The current literature [55,56] remains unclear about the effective- ness of central integration of peripheral vibrations in this population.

BCI studies can use MI as a substrate, and there is a wide corpus of literature on the haptic feedback used [57]. Vibratory haptic feedback can generate artefacts in signal interpretation and it is necessary to understand how to use this feedback for more effective results and to dif- ferentiate between cortical activity from vibration and that from MI in the BCI system.

In conclusion, we found that visuo-proprioceptive stimulation and MI could be efficient to stimulate brain motor areas. VPI is an attractive and interesting tool to use in BCI systems, with MI. Overall, our results pave the way for the design of new tools in rehabilitation using VR and haptic stimulation associated with a brain-computer interface.

Supporting information

S1 Checklist. TREND statement checklist.(DOCX)

Acknowledgments

We thank the University Hospital of Rennes for promoting our study and the Direction of research and innovation for helpful discussions and comments. Christian Barillot passed away before the submission of the final version of this manuscript. Salome´ Le Franc accepts respon- sibility for the integrity and validity of the data collected and analyzed. Mrs Angela Verdier (depending on the direction of research and innovation department of University Hospital of Rennes) allowed a complete proofreading in English of this article.

Author Contributions

Conceptualization: Salomé Le Franc, Mathis Fleury, Isabelle Bonan, Mélanie Cogné, Anatole Lécuyer.
Data curation: Salomé Le Franc, Mathis Fleury.
Formal analysis: Salomé Le Franc, Mathis Fleury. **Funding acquisition**: Salomé Le Franc.
I**nvestigation**: Salomé Le Franc, Isabelle Bonan, Mélanie Cogné.
Methodology: Salomé Le Franc, Mathis Fleury, Camille Jeunet, Isabelle Bonan, Mélanie Cogné, Anatole Lécuyer.
Project administration: Salomé Le Franc, Isabelle Bonan, Mélanie Cogné.
Software: Salomé Le Franc, Mathis Fleury, Anatole Lécuyer.
Supervision: Mathis Fleury, Simon Butet, Christian Barillot, Isabelle Bonan, Mélanie Cogné, Anatole Lécuyer.
Validation: Salomé Le Franc, Mathis Fleury, Camille Jeunet, Christian Barillot, Isabelle Bonan, Mélanie Cogné, Anatole Lécuyer.
Visualization: Salomé Le Franc, Mathis Fleury, Camille Jeunet, Simon Butet, Isabelle Bonan, Mélanie Cogné, Anatole Lécuyer.
Writing – original draft: Salomé Le Franc.
Writing – review & editing: Salomé Le Franc, Mathis Fleury, Camille Jeunet, Simon Butet, Isabelle Bonan, Mélanie Cogné, Anatole Lécuyer.

References

1. Rittweger J. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. Eur J Appl Physiol. mars 2010; 108(5):877–904. https://doi.org/10.1007/s00421-009-1303-3 PMID: 20012646

2. Murillo N, Valls-Sole J, Vidal J, Opisso E, Medina J, Kumru H. Focal vibration in neurorehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med. avr 2014; 50(2):231–42. PMID: 24842220

3. Seo NJ, Lakshminarayanan K, Lauer AW, Ramakrishnan V, Schmit BD, Hanlon CA, et al. Use of imperceptible wrist vibration to modulate sensorimotor cortical activity. Exp Brain Res. mars 2019; 237(3):805–16. https://doi.org/10.1007/s00221-018-05465-z PMID: 30607471

4. Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PB. Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contri- bution by muscle spindles to perception? Science. 24 mars 1972; 175(4028):1382–4.

5. Kenzie JM, Ben-Shabat E, Lamp G, Dukelow SP, Carey LM. Illusory limb movements activate different brain networks than imposed limb movements: an ALE meta-analysis. Brain Imaging Behav. aouˆt 2018; 12(4):919–30. https://doi.org/10.1007/s11682-017-9756-1 PMID: 28801769

6. Naito E, Roland PE, Ehrsson HH. I feel my hand moving: a new role of the primary motor cortex in somatic perception of limb movement. Neuron. 5 de´c 2002; 36(5):979–88. https://doi.org/10.1016/ s0896-6273(02)00980-7 PMID: 12467600

7. Naito E, Ehrsson HH, Geyer S, Zilles K, Roland PE. Illusory Arm Movements Activate Cortical Motor Areas: A Positron Emission Tomography Study. J Neurosci. 15 juill 1999; 19(14):6134–44. https://doi. org/10.1523/JNEUROSCI.19-14-06134.1999 PMID: 10407049

8. Romaiguère P, Anton J-L, Roth M, Casini L, Roll J-P. Motor and parietal cortical areas both underlie kinaesthesia. Brain Res Cogn Brain Res. mars 2003; 16(1):74–82. https://doi.org/10.1016/s0926-6410 (02)00221-5 PMID: 12589891

9. Costantino C, Galuppo L, Romiti D. Short-term effect of local muscle vibration treatment versus sham therapy on upper limb in chronic post-stroke patients: a randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med. fe´vr 2017; 53(1):32–40. https://doi.org/10.23736/S1973-9087.16.04211-8 PMID: 27598342

10. Mancheva K, Rollnik JD, Wolf W, Dengler R, Kossev A. Vibration-Induced Kinesthetic Illusions and Cor- ticospinal Excitability Changes. J Mot Behav. juin 2017; 49(3):299–305. https://doi.org/10.1080/ 00222895.2016.1204263 PMID: 27588516

11. Botzer L, Karniel A. Feedback and feedforward adaptation to visuomotor delay during reaching and slic- ing movements. European Journal of Neuroscience. juill 2013; 38(1):2108–23. https://doi.org/10.1111/ ejn.12211 PMID: 23701418

12. Shelstad W, Smith DC, Chaparro B. Gaming on the Rift: How Virtual Reality Affects Game User Satis- faction. Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting. 1 sept 2017; 61:2072–6.

13. Gonzalez-Franco M, Berger CC. Avatar embodiment enhances haptic confidence on the out-of-body touch illusion. IEEE Trans Haptics. 27 juin 2019. https://doi.org/10.1109/TOH.2019.2925038 PMID: 31251194

14. Perez-Marcos D, Slater M, Sanchez-Vives MV. Inducing a virtual hand ownership illusion through a brain–computer interface: NeuroReport. avr 2009; 20(6):589–94. https://doi.org/10.1097/wnr. 0b013e32832a0a2a PMID: 19938302

15. Perez-Marcos D. Virtual reality experiences, embodiment, videogames and their dimensions in neuror- ehabilitation. J Neuroeng Rehabil. 26 nov 2018; 15(1):113. https://doi.org/10.1186/s12984-018-0461-0 PMID: 30477527

16. Ouramdane N, Otmane S, Mallem M. Interaction 3D en Re´alite´ Virtuelle—Etat de l'art. Technique et Science Informatiques. mars 2009; 28(8):1017–49.

17. Gonzalez-Franco M, Lanier J. Model of Illusions and Virtual Reality. Front Psychol. 2017; 8:1125. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01125 PMID: 28713323

18. Kim M, Jeon C, Kim J. A Study on Immersion and Presence of a Portable Hand Haptic System for Immersive Virtual Reality. Sensors (Basel). 17 mai 2017; 17(5).

19. Rinderknecht MD, Kim Y, Santos-Carreras L, Bleuler H, Gassert R. Combined tendon vibration and vir- tual reality for post-stroke hand rehabilitation. In: 2013 World Haptics Conference (WHC). 2013. p. 277– 82.

20. Le Franc S, Fleury M, Cogne M, Butet S, Barillot C, Lecuyer A, et al. Influence of virtual reality visual feedback on the illusion of movement induced by tendon vibration of wrist in healthy participants. PLOS ONE. 20 nov 2020; 15(11):e0242416. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416 PMID: 33216756

21. Sanchez-Vives MV, Spanlang B, Frisoli A, Bergamasco M, Slater M. Virtual hand illusion induced by visuomotor correlations. PLoS ONE. 29 avr 2010; 5(4):e10381. https://doi.org/10.1371/journal.pone. 0010381 PMID: 20454463

22. Kokkinara E, Slater M. Measuring the effects through time of the influence of visuomotor and visuotac- tile synchronous stimulation on a virtual body ownership illusion. Perception. 2014; 43(1):43–58. https://doi.org/10.1068/p7545 PMID: 24689101

23. Mulder T. Motor imagery and action observation: cognitive tools for rehabilitation. J Neural Transm (Vienna). 2007; 114(10):1265–78. https://doi.org/10.1007/s00702-007-0763-z PMID: 17579805

24. Machado TC, Carregosa AA, Santos MS, da S Ribeiro NM, Melo A. Efficacy of motor imagery additional to motor-based therapy in the recovery of motor function of the upper limb in post-stroke individuals: a systematic review. Top Stroke Rehabil. oct 2019; 26(7):548–53. https://doi.org/10.1080/10749357. 2019.1627716 PMID: 31264520

25. Decety J. The neurophysiological basis of motor imagery. Behav Brain Res. mai 1996; 77(1–2):45–52. https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00225-1 PMID: 8762158

26. Kilintari. Brain activation profiles during kinesthetic and visual imagery: an fMRI study [Internet]. Brain activation profiles during kinesthetic and visual imagery: an fMRI study. 2016 [cite´ 2 oct 2019]. http:// discovery.ucl.ac.uk/1500198/1/Kilintari_Kilintari_etal_Manuscript.pdf.

27. Chholak P, Niso G, Maksimenko VA, Kurkin SA, Frolov NS, Pitsik EN, et al. Visual and kinesthetic modes affect motor imagery classification in untrained subjects. Sci Rep [Internet]. 8 juill 2019 [cite´ 23 mars 2020]; 9. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6614413/. https://doi.org/10.1038/ s41598-019-46310-9 PMID: 31285468

28. Giovanni Buccino. Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation [Internet]. 2014 [cite´ 16 nov 2019]. https://www-ncbi-nlm-nih-gov.passerelle.univ-rennes1.fr/pmc/articles/PMC4006186/.

29. Nagai H, Tanaka T. Action Observation of Own Hand Movement Enhances Event-Related Desynchro- nization. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 27 mai 2019. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2019. 2919194 PMID: 31144639

30. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. Clin Neurophysiol. nov 1999; 110(11):1842–57. https://doi.org/10.1016/s1388-2457 (99)00141-8 PMID: 10576479

31. Neuper C, Pfurtscheller G. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. International Journal of Psychophysiology. 1 de´c 2001; 43(1):41–58. https://doi. org/10.1016/s0167-8760(01)00178-7 PMID: 11742684

32. Lotte F. A Tutorial on EEG Signal-processing Techniques for Mental-state Recognition in Brain–Com- puter Interfaces. In: Miranda ER, Castet J, e´diteurs. Guide to Brain-Computer Music Interfacing [Inter- net]. London: Springer London; 2014 [cite´ 17 janv 2019]. p. 133–61. http://link.springer.com/10.1007/ 978-1-4471-6584-2_7.

33. Lotze M, Montoya P, Erb M, Hu¨ lsmann E, Flor H, Klose U, et al. Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. J Cogn Neurosci. sept 1999; 11(5):491–501. https://doi.org/10.1162/089892999563553 PMID: 10511638

34. Thyrion C, Roll J-P. Perceptual Integration of Illusory and Imagined Kinesthetic Images. J Neurosci. 1 juill 2009; 29(26):8483–92. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0683-09.2009 PMID: 19571139

35. Chatterjee A, Aggarwal V, Ramos A, Acharya S, Thakor NV. A brain-computer interface with vibrotactile biofeedback for haptic information. J Neuroeng Rehabil. 17 oct 2007; 4:40. https://doi.org/10.1186/ 1743-0003-4-40 PMID: 17941986

36. Yao L, Meng J, Sheng X, Zhang D, Zhu X. A novel calibration and task guidance framework for motor imagery BCI via a tendon vibration induced sensation with kinesthesia illusion. J Neural Eng. fe´vr 2015; 12(1):016005. https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/1/016005 PMID: 25461477

37. Barsotti M, Leonardis D, Vanello N, Bergamasco M, Frisoli A. Effects of Continuous Kinaesthetic Feed- back Based on Tendon Vibration on Motor Imagery BCI Performance. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. 2018; 26(1):105–14. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2017.2739244 PMID: 28809705

38. Tidoni E, Fusco G, Leonardis D, Frisoli A, Bergamasco M, Aglioti SM. Illusory movements induced by tendon vibration in right- and left-handed people. Exp Brain Res. fe´vr 2015; 233(2):375–83. https://doi. org/10.1007/s00221-014-4121-8 PMID: 25294499

39. Leonardis D, Frisoli A, Solazzi M, Bergamasco M. Illusory perception of arm movement induced by visuo-proprioceptive sensory stimulation and controlled by motor imagery. In: 2012 IEEE Haptics Sym- posium (HAPTICS). 2012. p. 421–4.

40. Fo¨ rstner W, Moonen B. A Metric for Covariance Matrices. In: Grafarend EW, Krumm FW, Schwarze VS, e´diteurs. Geodesy-The Challenge of the 3rd Millennium [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Ber- lin Heidelberg; 2003 [cite´ 20 mars 2020]. p. 299–309. http://link.springer.com/10.1007/978-3-662- 05296-9_31.

41. Shibata E, Kaneko F, Katayose M. Muscular responses appear to be associated with existence of kin- esthetic perception during combination of tendon co-vibration and motor imagery. Exp Brain Res. 2017; 235(11):3417–25. https://doi.org/10.1007/s00221-017-5057-6 PMID: 28823036

42. Rimbert S, Riff P, Gayraud N, Schmartz D, Bougrain L. Median Nerve Stimulation Based BCI: A New Approach to Detect Intraoperative Awareness During General Anesthesia. Front Neurosci [Internet].

2019 [cite´ 24 mars 2020]; 13. Disponible sur: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2019.

00622/full PMID: 31275105

43. Rimbert S, Avilov O, Bougrain L. Discrete motor imageries can be used to allow a faster detection. In 2017 [cite´ 24 mars 2020]. https://hal.inria.fr/hal-01512407.

44. Rimbert S, Lindig-Leo´n C, Fedotenkova M, Bougrain L. Modulation of beta power in EEG during dis- crete and continuous motor imageries. In: 8th International IEEE EMBS Conference On Neural Engi- neering [Internet]. Shanghai, China; 2017 [cite´ 24 mars 2020]. https://hal.archives-ouvertes.fr/hal- 01484503.

45. Lopes da Silva F. Neural mechanisms underlying brain waves: from neural membranes to networks. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. aouˆt 1991; 79(2):81–93. https://doi.org/10.1016/0013-4694(91) 90044-5 PMID: 1713832

46. Cignetti F, Vaugoyeau M, Nazarian B, Roth M, Anton J-L, Assaiante C. Boosted activation of right infe- rior frontoparietal network: a basis for illusory movement awareness. Hum Brain Mapp. oct 2014; 35(10):5166–78. https://doi.org/10.1002/hbm.22541 PMID: 24798824

47. Balconi M, Crivelli D, Bove M. 'Eppur si move': The Association Between Electrophysiological and Psy- chophysical Signatures of Perceived Movement Illusions. Journal of Motor Behavior. 2 janv 2018; 50 (1):37–50. https://doi.org/10.1080/00222895.2016.1271305 PMID: 28287928

48. Ahn M, Jun SC. Performance variation in motor imagery brain–computer interface: A brief review. Jour- nal of Neuroscience Methods. 30 mars 2015; 243:103–10. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01. 033 PMID: 25668430

49. Jeunet C, Vi C, Spelmezan D, N'Kaoua B, Lotte F, Subramanian S. Continuous Tactile Feedback for Motor-Imagery Based Brain-Computer Interaction in a Multitasking Context. In: Abascal J, Barbosa S, Fetter M, Gross T, Palanque P, Winckler M, e´diteurs. Human-Computer Interaction–INTERACT 2015 [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cite´ 14 avr 2018]. p. 488–505. http://link. springer.com/10.1007/978-3-319-22701-6_36.

50. Marchesotti S, Bassolino M, Serino A, Bleuler H, Blanke O. Quantifying the role of motor imagery in brain-machine interfaces. Sci Rep. 7 avr 2016; 6:24076.

51. Kito T, Hashimoto T, Yoneda T, Katamoto S, Naito E. Sensory processing during kinesthetic aftereffect following illusory hand movement elicited by tendon vibration. Brain Research. 9 oct 2006; 1114(1):75– 84.

52. Remsik AB, Williams L, Gjini K, Dodd K, Thoma J, Jacobson T, et al. Ipsilesional Mu Rhythm Desyn- chronization and Changes in Motor Behavior Following Post Stroke BCI Intervention for Motor Rehabili- tation. Front Neurosci. 2019; 13:53. https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00053 PMID: 30899211

53. Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. Stroke. 2017; 48(11):2939–45. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017640 PMID: 28970279

54. Chancel M, Landelle C, Blanchard C, Felician O, Guerraz M, Kavounoudias A. Hand movement illu- sions show changes in sensory reliance and preservation of multisensory integration with age for kinaesthesia. Neuropsychologia. 2018; 119:45–58. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018. 07.027 PMID: 30063911

55. Brown KE. Sensorimotor integration in chronic stroke: Baseline differences and response to sensory training.—PubMed—NCBI. 2018.

56. Edwards LL. Putting the "Sensory" Into Sensorimotor Control: The Role of Sensorimotor Integration in Goal-Directed Hand Movements After Stroke. 2019.

57. Fleury M, Lioi G, Barillot C, Le´cuyer A. A Survey on the Use of Haptic Feedback for Brain-Computer Interfaces and Neurofeedback. Front Neurosci. 2020; 14:528. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00528 PMID: 32655347

3. CHAPITRE 3 : *Etude en Neurofeedback*

Etude du neurofeedback avec retour visuo-proprioceptif pour la rééducation post-AVC *(Etude en cours)*

3.1. Objectifs de l'étude

D'après les résultats précédents de la ***PARTIE 3 – CHAPITRE 1,2***, nous avons pu mettre en évidence que des dispositifs de stimulation visuo-proprioceptive et de l'IM avaient le potentiel :

- D'améliorer l'excitabilité corticale des régions motrices des sujets
- D'être analysable sans artéfact majeur en EEG
- D'être combinable ensemble
- D'être bien toléré par l'utilisateur

Ces résultats nous amènent à réaliser étude en NFB-EEG utilisant des feedbacks visuo-proprioceptifs puissants et motivants, complétant la boucle d'activation corticale induite par la production d'imagerie mentale de l'utilisateur.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation par Neurofeedback avec feedback visuo-proprioceptif <u>sur la modulation des rythmes sensori-moteurs</u> dans les zones cérébrales motrices chez des sujets à la phase chronique de l'AVC par rapport au Neurofeedback avec feedback visuel.

L'objectif secondaire de l'étude est d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation par Neurofeedback avec feedback visuo-proprioceptif <u>sur la motricité et la fonction du membre supérieur</u> chez des sujets à la phase chronique de l'AVC par rapport au Neurofeedback avec feedback visuel.

3.2. Plateforme technique

La description est réalisée en ***PARTIE 2 : CHAPITRE 2 p114***.

3.3. Critère d'inclusion et de non inclusion

Les participants inclus dans le protocole présentent les critères d'inclusion suivant :

- Majeur (âge supérieur ou égal à 18 ans) et de moins de 80 ans
- Atteinte ischémique ou hémorragique hémisphérique cérébrale unilatérale
- AVC datant de plus de 6 mois (considéré comme un délai où la récupération du membre supérieur à attendre est moindre avec de la rééducation classique)
- Déficit léger à sévère du membre supérieur : score de FMA-UE ≤ 60
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le patient ou un membre de son entourage (dans le cas d'un patient apte à comprendre l'information et à manifester son consentement mais présentant des difficultés motrices entraînant une signature non valide)

Et les critères de non inclusion suivant :

- Atteinte ischémique ou hémorragique de fosse postérieure (tronc cérébral, cervelet)
- Déficit moteur complet du membre supérieur
- Anesthésie épicritique et proprioceptive
- Troubles de compréhension limitant la participation à l'étude
- Personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle), personnes privées de liberté

3.4. Design d'étude

Le design général de l'étude est construit comme expliqué ci-dessous ***(*Figure *16)***. En pratique, j'ai réalisé toutes les étapes de ce protocole.

<u>Visite 1</u> :

- Evaluation de la fonction motrice du membre supérieur et de la capacité à réaliser de l'imagerie mentale (FMA, ARAT, MAL, NHPT, Finger Tapping test, MIQRS). Ces évaluations consistent en des échelles cliniques largement utilisées en pratique courante dans le domaine de la rééducation motrice et dans le domaine de la recherche (Gladstone et al., 2002; Pike et al., 2018)
- Randomisation : feedback visuel ou feedback visuo-proprioceptif

<u>Semaine 1 – Semaine 5</u> : 12 séances de NFB

Visite 2 & Visite 3 :

- Evaluation de la fonction motrice du membre supérieur et de la capacité à réaliser de l'imagerie mentale (FMA, ARAT, MAL, NHPT, Finger Tapping test)
- Questionnaire de satisfaction

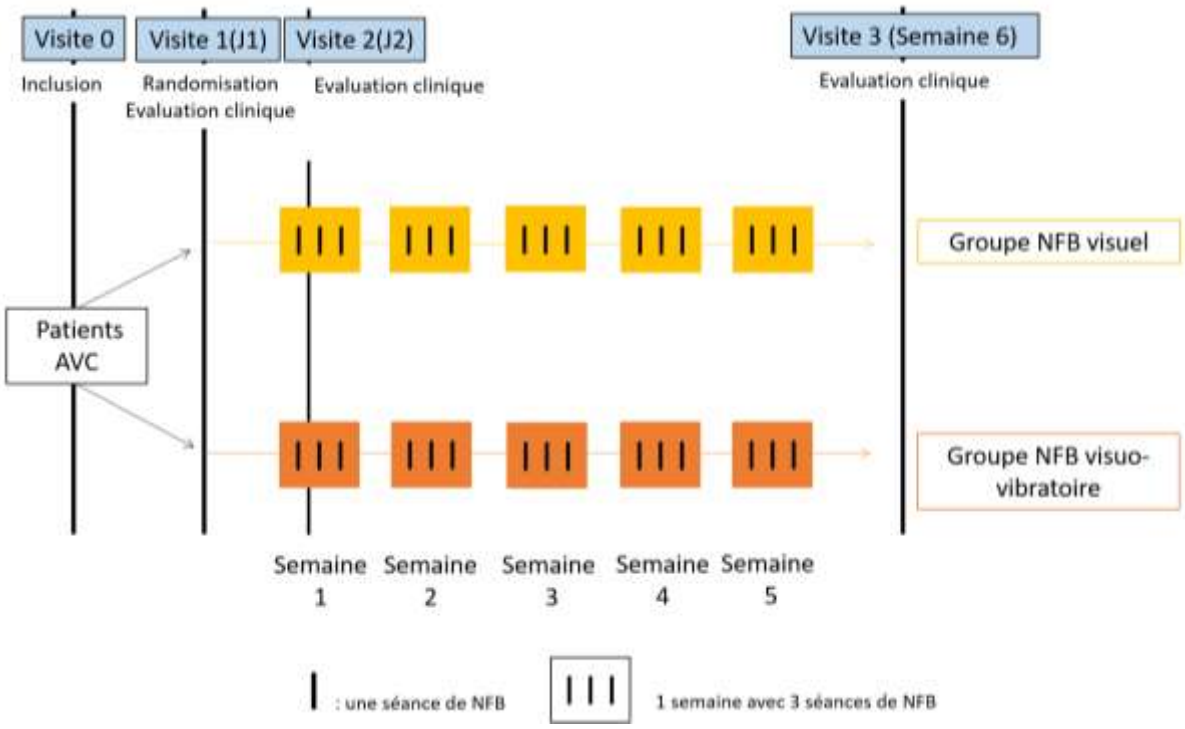


Figure 16 : Design d'étude

Le participant suit son programme de rééducation traditionnelle de référence si l'indication s'y prête.

Ci-dessous est présenté le tableau résumant les actes de pratique courante et ajoutés à la recherche dans le protocole ***(Tableau 5)***.

Actions	Visite 0 Inclusion	Visite 1 (J1)		Semaine 1 à 5		Visite 2 (J2)		Visite 3 (Semaine 5)	
		AR	PC	AR	PC	AR	PC	AR	PC
Consentement éclairé		X							
Vérification des critères d'inclusion	X								
Renseignements complémentaires		X							
Score clinique : FMA-UE, ARAT, MAL, NHPT, Finger Tapping Test		X				X		X	
MIQRS		X							
Latéralité selon score d'Edinburgh		X							
Questionnaire de satisfaction								X	
Neurofeedback				X					
Rééducation traditionnelle hospitalière ou ambulatoire					X				

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des actes de recherche et de pratique courante dans le protocole
PC : pratique courante ; AR : acte ajouté à la recherche

Installation pendant la séance de NFB* ***(Figure 17)*** : Le participant est installé dans une pièce isolée, au calme. Il est assis confortablement face à un écran d'ordinateur, sur son fauteuil roulant habituel ou un fauteuil de bureau. Le membre supérieur cible du programme

(droit ou gauche en fonction du sujet) est installé en position de pronation à 90° maintenu dans une gouttière en mousse. La main est dissimulée de la vue par un drap. Un investigateur (moi-même) installe le casque EEG et met en place du gel dans les électrodes (x 32), puis on effectue le branchement de l'amplificateur et de l'interface, on vérifie le bon positionnement et le contact des électrodes (par impédancemétrie sur eego™software). Le vibreur est installé sur le fléchisseur du carpe, et est maintenu par un bracelet-scratch. Le temps d'installation est d'environ 20 minutes et la durée d'une séance au total (avec l'installation, le paramétrage et le travail en NFB) de 45 minutes.

*L'installation décrit la situation des participants dans le groupe visuo-vibratoire. Les participants dans le groupe visuel ne sont pas concernés par l'installation du vibreur.

Figure 17 : Installation pendant la séance de NFB*
A) Feedback visuel
B) Feedback visuo-vibratoire
C) Installation du vibreur
* Le membre supérieur est délibérément visible pour la compréhension de l'installation sur la photographie

<u>Consigne pour la séance de NFB :</u> effectuer un exercice d'imagerie mentale du membre supérieur déficitaire. Le sujet doit produire des tâches d'IM qui permettent de générer le plus de récompense en feedback. La consigne donnée au sujet est d'imaginer des mouvements des doigts, du carpe, de l'avant-bras, du coude et/ou de l'épaule dans toutes les directions, de façon libre ou pouvant être intégrés à des mouvements dits « fonctionnels ». (Ex : tourner une clé dans une serrure). Le mouvement imaginaire doit être visualisé par le sujet et « ressenti » pour

favoriser l'imagerie mentale kinesthésique qui est plus efficace. Progressivement le sujet apprendra grâce au retour visuel ou visuo-vibratoire en NFB à moduler son activité cérébrale. Un investigateur formé (moi-même) reste en permanence avec le sujet pour s'assurer du bon déroulement du protocole, de l'absence de difficultés techniques et afin de coacher le sujet en exercice.

Déroulement de la séance de NFB (après installation) : ***(*Figure *18)***

Séance 1 : 1 bloc de calibration + 3 blocs de NFB

Séance 2-12 : 3 blocs de NFB

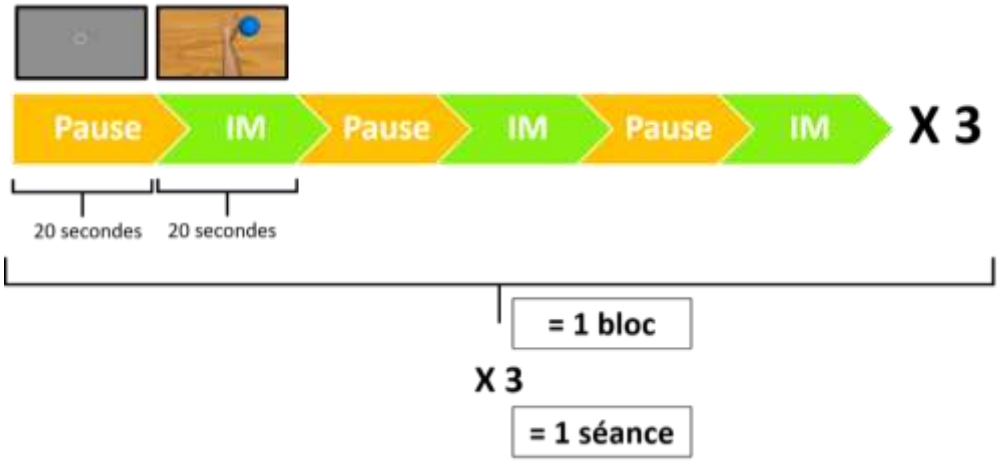


Figure 18 : Schéma descriptif du déroulement des blocs de NFB

Calibration (***Voir PARTIE 2, Section 2 p73***) : Durant 6 minutes, le participant a pour consigne de réaliser de l'IM par tranche de 20 secondes, entrecoupées de 20 secondes de pause. Devant lui, l'utilisateur peut voir soit une main virtuelle immobile qui lui désigne le temps d'IM, soit un écran gris qui lui désigne le temps de repos.

NFB : 1 bloc de NFB dure 6 minutes. La construction du bloc est la même que pour la phase de calibration, c'est-à-dire une alternance de 20 secondes de pause et 20 secondes d'IM, soit 9 périodes de pause et 9 périodes d'IM. Le bloc commence par la pause. Devant lui, l'utilisateur voit un écran gris pendant la pause, et une main virtuelle correspondante à son membre supérieur à rééduquer pendant l'IM ***(*Figure *19)***.

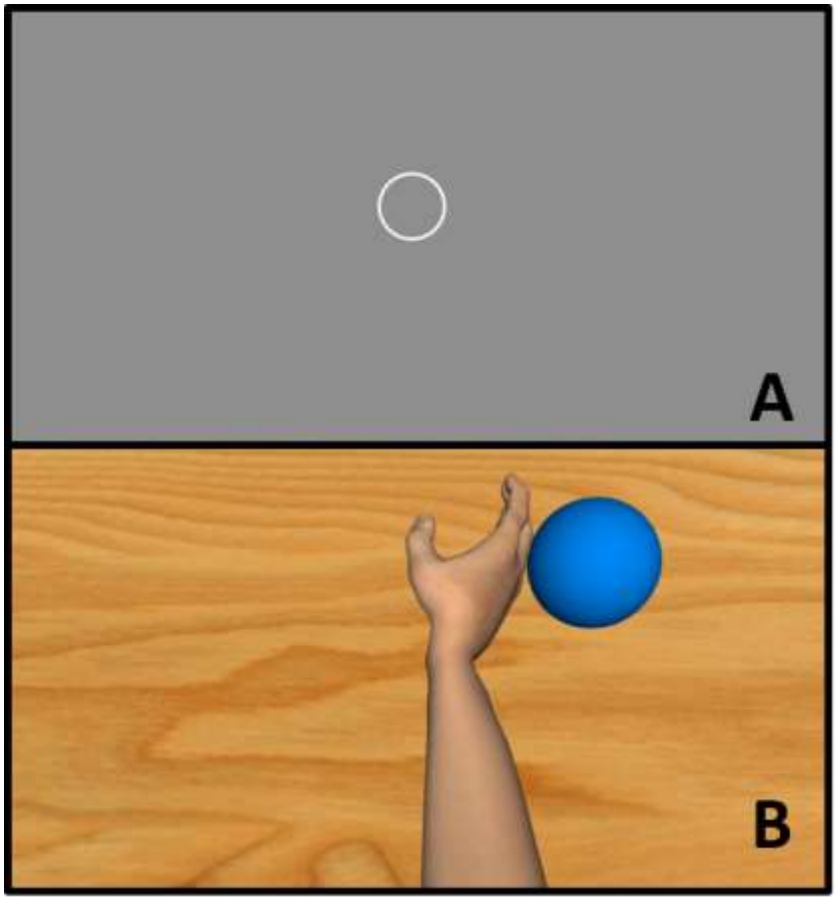


Figure 19 : Affichage sur l'écran des périodes de pause et de tâche d'imagerie mentale à réaliser
A) Temps de pause – écran gris
B) Temps de tâche d'imagerie mentale – main virtuelle (+/- vibreur) donnant le feedback

3.5. Calcul du nombre de sujets nécessaire

Le nombre de sujets nécessaire à l'étude a été estimé à 26. Il a été calculé avec l'aide d'une biostatisticienne, en attendant un changement unilatéral, avec un risque α à 0.05 et une puissance à 0.8.

3.6. Résultats

3.6.1. Description de la population

A ce jour, nous avons inclus 3 participants (P1 à P3) dont voici le détail de la description clinique *(***Tableau *6)***.

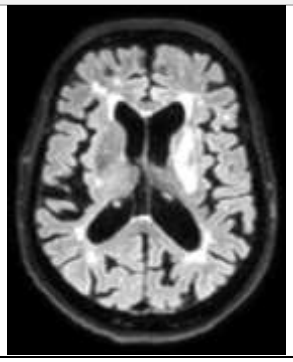
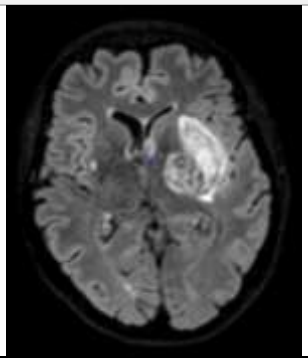
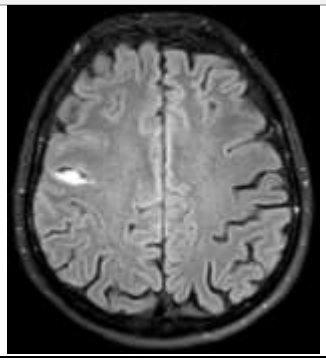
	P1	**P2**	**P3**
Feedback	Visuel	Visuo-vibratoire	Visuo-vibratoire
Genre	F	F	F
Age	72	57	62
Délai post-AVC (mois)	28.7	45.6	15.5
Type d'AVC	I	H	H
Localisation	Sylvien gauche	Capsulaire gauche	Fronto pariétal droit
Etiologie	Cardio-embolique	Hypertension artérielle	Indéterminée
Latéralité avant/après AVC	D/G	D/G	D/D
NIHSS initial	11	18	3
Atteinte du membre inférieur	Oui	Oui	Non
Spasticité	Oui, sévère	Oui, sévère	Oui
Sensibilité	Hypoesthésie diffuse modérée, trouble proprioceptif discret	Hypoesthésie distale, trouble proprioceptif discret	Hypoesthésie 1-2è dgt, proprioception normale
Etat cognitif (MoCA)	26	30	30
Champ visuel	Normal	Normal	Normal
Négligence visuo-spatiale	Non	Non	Non
Imagerie IRM, séquence flair			

Tableau 6 : Description clinique des participants inclus dans l'étude
D : droitier ; *G* : gaucher *; F* : féminin *; H* : hémorragique ; *I* : ischémique ; *IRM* : imagerie par résonnance magnétique ; *NIHSS* : national institutes of health stroke scale

3.6.2. Analyses statistiques

Nous avons effectué des analyses descriptives pour les variables de notre protocole. Les variables qualitatives ont été représentées par des nombres et des pourcentages, et les variables quantitatives par des moyennes (écarts types) si les données étaient paramétriques, et par la médiane, le premier et le troisième interquartile [Q1 ; Q3] dans le cas contraire. Nous n'avons pas réalisé d'analyses analytiques devant le faible effectif recruté à ce jour et les inclusions non terminées.

3.6.3. Diagramme de flux

Nous avons représenté ci-dessous les étapes du protocole ***(Figure 20)***.

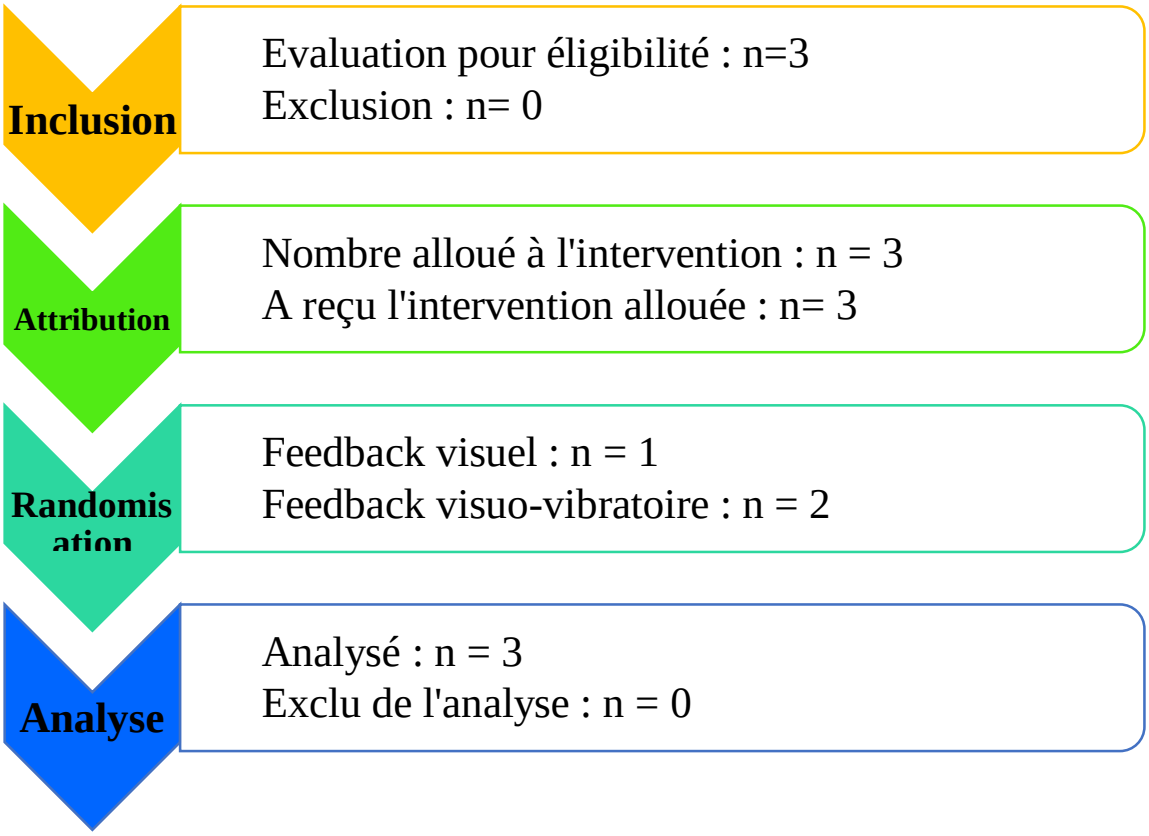


Figure 20 : Diagramme de flux de l'étude

3.6.4. Données électroencéphalographiques

Les analyses ont été réalisées chez les 3 participants de l'étude. Les 3 participants ont suivi la totalité du protocole (12 séances de NFB, 3 blocs d'enregistrement par séance) excepté P1 qui n'a pu réaliser que 1 bloc à la séance N°5 en lien avec un problème technique externe (coupure de courant dans le bâtiment).

3.6.4.1. Evolution des ERDs

Les ERDs moyens par bloc centrés sur les électrodes d'intérêt pour chaque session sont montrés ci-dessous ***(Figure 21)***. La moyenne ± Standard Deviation (SD) des ERDs pendant le protocole était de -17.05±9.15 chez P1, -15.20±6.25 chez P2 et -24.99±7.81 chez P3.

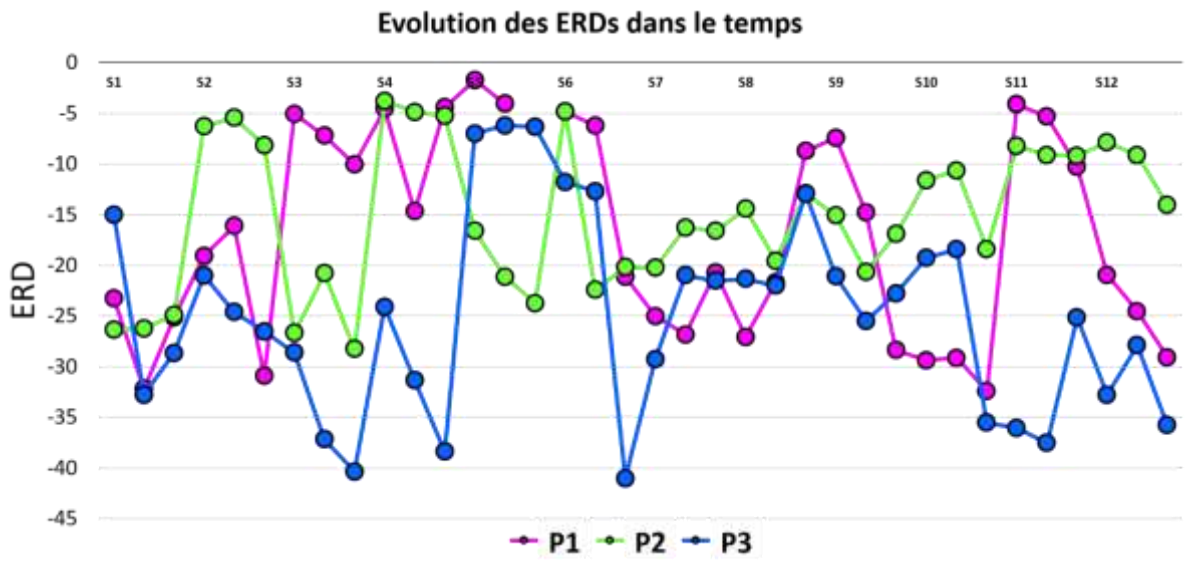


Figure 21 : Evolution des ERDs dans le temps chez chaque participant
Courbe d'évolution des ERDs au cours du temps, pour chaque séance de S1 à S12

3.6.5. Résultats cliniques

Les résultats figurent dans le **Tableau *7.***

	FMA-UE (partie motrice)		**ARAT**		**NHPG (sec)**		**Finger tapping test (frappes en 10 sec)**		**MAL (nbre d'activités)**		**MIQRS**
	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	Pré	Post	
P1	19/66	19	0/57	0	X	X	7	6	4	4	4.2
P2	13	11	0	0	X	X	X	X	4	4	4
P3	60	61	57	57	31'9	32'5	10	10	8	11	4.8

Tableau 7 : Evaluation clinique de la motricité du membre supérieur avant et après le protocole
X : Non faisable

Un questionnaire de satisfaction était réalisé à la fin du protocole, basé sur une échelle de Likert à 5 intervalles.

Les 3 participants avaient déjà pratiqué de l'imagerie mentale dans le cadre de leurs protocoles de rééducation en phase aiguë et subaiguë post-AVC (délai de plus de 6 mois avec le protocole ici présenté). Aucun des sujets n'a ressenti de fatigue psychique ou physique à la fin des séances. Deux sujets (P2-P3) trouvaient que le protocole était long ou trop long sur la

durée globale. Les 3 participants ont déclaré qu'ils pensaient respecter les temps de pause, se sentaient impliqués et pleinement engagés dans le travail de tâche en imagerie mentale, et qu'ils pensaient avoir progressé dans leurs capacités à réaliser correctement l'imagerie mentale. De plus, les 3 sujets trouvaient que le feedback visuel semblait un indicateur fiable ou très fiable de leurs performances en imagerie mentale. Seul P2 déclarait ressentir un décalage entre l'effort fourni pendant la tâche et le déclenchement en feedback. P1 et P3 auraient souhaité pouvoir fermer les yeux pour mieux se concentrer pendant les séances. Dans le groupe visuo-vibratoire (P2 et P3), aucun des participants n'avaient ressenti de sensation douloureuse ou désagréable avec le vibreur. P3 avait déclaré ressentir facilement des illusions de mouvement avec la vibration tendineuse, facilitées par le contexte visuel. P2 n'avait pas ressenti d'illusion de mouvement. Les 2 sujets déclaraient que le feedback vibratoire semblait un indicateur moyennement fiable de leurs performances en imagerie mentale. Concernant le feedback, P1 et P2 reconnaissaient une démotivation/frustration lorsque le feedback ne se déclenchait pas, P3 déclarait en texte libre que le gel conducteur et les conséquences sur l'entretien des cheveux était un point à améliorer. Enfin, les 3 participants ont reconnu un bénéfice à faire le protocole et étaient satisfaits de cette expérience.

PARTIE 4 : DISCUSSION GENERALE

1. Synthèses des études

Le NFB, parmi les interfaces cerveau-machine, est un dispositif prometteur dans la rééducation motrice du membre supérieur après AVC. Par ce travail, nous avons tenté de créer un protocole de rééducation novateur, utilisant des feedbacks multimodaux, stimulants pour optimiser les remaniements plastiques cérébraux et motivants pour l'utilisateur.

Dans la première étude présentée dans cette thèse (***PARTIE 3 : CHAPITRE 1 p83***), (Le Franc et al., 2020, 2021a), publié dans Plos One et Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation), nous avons inclus 30 sujets sains et 20 participants post-AVC en phase chronique. Les sujets devaient tester différentes combinaisons de stimulation visuo-proprioceptive, à partir d'une vibration tendineuse (sur le membre non dominant ou déficitaire) avec des conditions visuelles virtuelles différentes. Les résultats ont mis en évidence l'intérêt d'utiliser des conditions visuelles congruentes (c'est-à-dire correspondantes) à l'illusion induite par la vibration pour favoriser cette illusion de mouvement d'origine visuo-proprioceptive que ce soit chez les sujets sains mais aussi chez les participants après AVC qui avaient des difficultés naturelles à ressentir spontanément des illusions de mouvements d'origine vibratoire. Cette étude a donc permis de trouver des outils cohérents de stimulation proprioceptive pour déclencher des illusions de mouvements significatives même chez les sujets post-AVC.

Dans notre seconde étude ***(PARTIE 3 : CHAPITRE 2 p114)***, (Le Franc et al., 2021b) publié dans Plos One), nous avons analysé chez 20 sujets sains le niveau d'excitabilité corticale en EEG déclenché par la stimulation visuo-proprioceptive dans des conditions simples et/ou combinées à de l'imagerie mentale, afin de déterminer l'impact cérébral des différents effets de ces conditions (feedback, IM, les 2 associées). Nous avons mis en évidence une supériorité de l'activation corticale enregistrée en EEG du feedback visuo-proprioceptif combiné à l'IM par rapport à l'imagerie mentale seule. Cela permet de discuter l'intérêt surajouté d'un feedback visuo-proprioceptif combiné à l'imagerie mentale dans la réalisation d'un entrainement en NFB-EEG.

Une étude actuellement en cours permet de tester l'efficacité d'un entraînement en NFB-EEG avec feedback visuo-proprioceptif sur l'activité corticale et la fonction motrice du membre supérieur après AVC. Nous avons pu inclure 3 patients post-AVC qui ont réalisé la totalité du protocole de NFB.

2. Discussion autour de la stimulation visuo-proprioceptive

Nous avons pu démontrer dans nos études que des indices visuels virtuels congruents à l'illusion de mouvement induite par la vibration tendineuse pouvaient potentialiser l'effet de l'illusion, en termes d'intensité d'illusion et de réalisme de sensation de mouvement illusoire, par rapport à l'absence d'indices visuels (proposés dans notre étude mais aussi retrouvés dans la littérature) (Feldman and Latash, 1982; Lackner and Taublieb, 1984). La stimulation visuo-proprioceptive étudiée ici peut provoquer des illusions de mouvement intéressantes tant sur le plan de l'excitabilité corticale induite, mais aussi pour produire des sensations kinesthésiques riches chez les sujets. Sur cette hypothèse, l'utilisation de ce dispositif semble adaptée et répondre aux besoins de rééducation motrice post AVC. L'intensité de l'illusion était retrouvée, comme attendue, plus faiblement et de façon un peu moins fréquente chez les sujets post-AVC (Beaulieu et al., 2020). De plus, il est retrouvé dans la littérature qu'un certain nombre de sujets (même en l'absence d'antécédent) n'arrivaient pas à ressentir des illusions de mouvement (Beaulieu et al., 2020; Goble et al., 2012; Rome and Grünewald, 1999). Cette difficulté à produire des illusions de mouvement semble due à plusieurs facteurs : (1) directement liées aux lésions cérébrales post-AVC (absence d'intégrité des voies sensori-motrices, troubles de la sensibilité séquellaire, troubles attentionnels surajoutés, troubles visuo-spatiaux) (Findlater and Dukelow, 2017) ; (2) la capacité à produire des illusions diminue physiologiquement avec l'âge (Chancel et al., 2018), sachant que le risque de survenue d'un AVC augmente avec celui-ci et que les cohortes de patients post-AVC tendent probablement vers un âge plus avancé (Lecoffre et al., 2017). Nous avons néanmoins pu observer que les illusions de mouvement pouvaient être ressenties indépendamment de la sévérité clinique du membre supérieur des patients participants en termes de motricité, spasticité et sensibilité. Cependant, dans l'étude en NFB, seul 1 des participants (P3) a pu ressentir des illusions de mouvement. Une des problématiques ici pourrait être d'intégrer des patients à participer aux protocoles en NFB sans qu'ils ne puissent ressentir aucune illusion de mouvement. On ne peut pas exclure pour autant ces sujets car il ne s'agit pas d'une perte de chance pour eux. L'accès à ces soins ne leur est pas inutile et

n'est pas à considérer comme inefficace, d'autant plus qu'il n'y a pas d'autres alternatives thérapeutiques à proposer en phase chronique post-AVC lorsqu'ils présentent des séquelles. Néanmoins, l'inclusion des ces patients « sans illusions » peut introduire un biais sur la stimulation proprioceptive créée, sur le ressenti du patient, sa motivation et son enthousiasme à poursuivre l'entraînement, et bien sûr la modulation de l'activité cérébrale dans les aires sensori-motrices. Aussi, on pourrait se questionner sur la nécessité d'évaluer les capacités d'illusions kinesthésiques du participant avant de débuter le protocole en NFB, afin de s'assurer qu'il puisse profiter de la stimulation visuo-proprioceptive comme attendu. Après un examen clinique de la motricité et de la sensibilité, il pourrait être discuté une série de vibrations tendineuses « test » afin d'évaluer les possibilités d'illusions chez ces sujets en phase d'inclusion.

Un système de RV immersive serait bien plus intéressant sur le plan théorique pour faciliter la production d'illusion kinesthésique, mais la finalité de notre travail avec l'utilisation du NFB-EEG ne permet pas d'utiliser un tel dispositif de manière fiable et valide sur le plan conceptuel (Vourvopoulos et al., 2019; Wen et al., 2021). En revanche, un développement particulier pourrait être réalisé sur l'avatar de RV afin de personnaliser au maximum les profils des utilisateurs correspondants : couleur de peau, finalisation de la pilosité, de l'esthétique, de la précision anatomique du mouvement. On pourrait même imaginer choisir plusieurs mouvements de l'avatar en fonction de la projection de rééducation souhaitée par le participant (flexion de carpe, mouvement du pouce, extension des doigts), si cela pouvait se combiner également avec différents dispositifs vibratoires selon les localisations. Un dispositif de thérapie miroir commercialisé (Dessintey™) permet ce réalisme en photographiant le membre supérieur sain avant de l'utiliser en « miroir » pour la rééducation du membre supérieur lésé.

Dans l'étude en NFB, nous avons fait le choix d'ajouter une balle bleue à l'écran virtuel, gonflable à l'infini dès lors que le mouvement d'extension physiologique complet du carpe était réalisé. Etant donné le temps nécessaire à la réalisation des temps d'IM, que l'on souhaitait volontairement long d'une durée de 20 secondes, le mouvement d'extension complet du carpe aurait été souvent atteint sans possibilité d'une nouvelle contribution visuelle. L'image d'un poignet en extension pouvant atteindre une balle puis de la gonfler permettait de prolonger l'impact positif visuel du feedback de manière continu, en ajoutant un symbole simple (la balle à gonfler) sans altérer le visuel souhaité par des indices parfois distractifs et complexes à comprendre pour l'utilisateur avec des fragilités cognitives, comme le montre l'équipe de

Jeunet et al., (2015) dans leur étude (Jeunet et al., 2015) ***(Figure 22)***. D'ailleurs, les sujets participants au protocole en NFB ***(CHAPITRE 3 : PARTIE 3 p137)*** ont déclaré que l'objectif d'aller faire gonfler la balle était motivant pour eux.

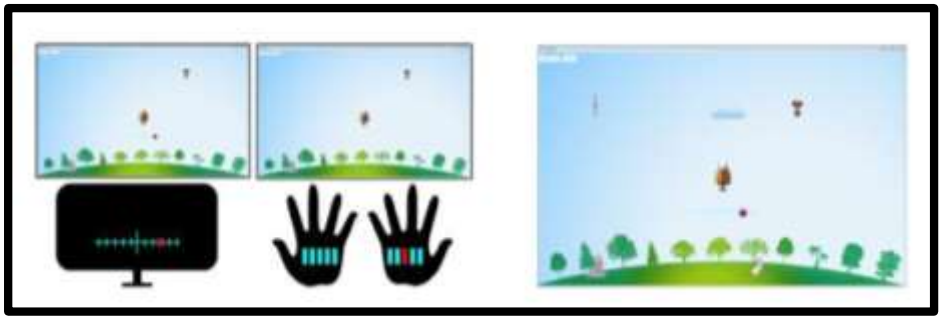


Figure 22 : Illustration d'un environnement visuel élaboré avec distracteur
Issue de (Jeunet et al., 2015) : étude des performances BCI en cas de distracteurs multiples

Nous avons observé en nombre conséquent d'autres formes d'illusions créées par la vibration que celle attendue, à savoir des sensations d'extension des doigts, de prono-supination ou le plus fréquemment de flexion du carpe, indépendamment de la condition visuelle présente alors que l'on s'attendait à des illusions en extension du carpe d'après notre installation. Néanmoins, tous les sujets sains et la plupart des participants post-AVC ont pu ressentir des illusions de mouvement avec les conditions visuelles adéquates, ce qui laisse supposer une possible stimulation cérébrale positive (Naito et al., 1999) même si la forme de l'illusion n'était pas celle recherchée. Le rendu d'illusion avait pour objectif dans nos études de reproduire un mouvement d'extension du carpe, qui est un mouvement physiologiquement utile à la préhension et particulièrement difficile à récupérer lorsque les atteintes motrices sont sévères et plus ou moins associées à une évolution spastique défavorable (Sheean, 2002; Sunnerhagen et al., 2018). Ce mouvement demeure en rééducation un objectif important en terme fonctionnel (Raghavan, 2015). Certains participants post-AVC n'ont pas pu ressentir d'illusions dans nos études, ce qui est également rapporté dans la littérature, que ce soit chez les sujets sains ou patients après lésions cérébrales.

La difficulté à solliciter des illusions en vibration tendineuse peut se résumer en plusieurs points qui ont été observés dans nos études. Tout d'abord, pour déclencher des illusions kinesthésiques, le sujet doit être musculairement détendu (Roll, 2003). Cela peut conduire à certaines limites qualitatives lorsque l'utilisateur-patient est stressé, douloureux,

spastique. Pour l'application souhaitée de la stimulation visuo-proprioceptive avec illusions kinesthésiques visuelle et vibratoire, la répétition des séances de NFB, la mise en confiance avec le participant pendant le protocole permet de réduire ces problématiques. Deuxièmement, du fait des illusions kinesthésiques vibratoires parfois aléatoires (sens de mouvement perçu non attendu), nous avons constaté que l'utilisateur pouvait être perturbé dans ses sensations d'illusions au sein d'une même stimulation visuo-proprioceptive. Ces fluctuations ont été ressenties dans les 2 populations, pouvant conduire à des difficultés de concentration lors de la réception du feedback en NFB. Nous n'avons pas clairement établi la raison de ces disparités de sensations. Une des causes possibles est la complexité de l'anatomie du carpe, avec une dizaine de tendons répartis sur une petite surface, avec des actions de mouvement principaux et accessoires divers, qui pourraient être sollicités en fonction de micro-déplacement du vibreur une fois installé et de sa taille notable s'étendant sur plusieurs amas tendineux. Nous n'avons pas retrouvé d'observations similaires dans la littérature, possiblement car les études ne s'attachaient pas à préciser ces détails dans les protocoles. Une autre hypothèse serait le déclenchement exagéré d'une Tonic Vibration Reflex (TVR) (Feldman and Latash, 1982; Roll et al., 1980) induisant plus facilement des sensations en flexion du carpe chez des sujets non complètement relaxés. Nous n'avions pas prévu de quantifier ces sensations de TVR, qui peuvent être observables par Electromyographie (EMG), bien qu'il eût été intéressant d'analyser leurs importances dans ce protocole. Le montage de notre vibreur correspondait pourtant aux dispositifs techniques utilisés dans la littérature, mais on pourrait discuter de tester des dispositifs différents afin de créer des outils plus ergonomiques et plus précis en termes de positionnement, que ce soit sur la taille ou la localisation du vibreur. Il serait pertinent également de développer des dispositifs vibratoires multiples et synchronisés, disposés sur plusieurs segments de membre pour déclencher des illusions de mouvements fonctionnels, tel que cela existe déjà en rééducation traditionnelle (par exemple pour le déclenchement de mouvement de marche ou de mouvement complexe de préhension avec le dispositif Vibramoov™ de TechnoConcept) (Roll, 2003). Ce type d'installation, s'il peut être couplé au dispositif adéquat en RV, pourrait apporter un réel atout en termes d'immersion et de capacité illusoire. Cette installation semble néanmoins plus technique à gérer en protocole BCI entre la synchronisation des signaux EEG et le mécanisme complexe de rendu du feedback.

Enfin, l'analyse des résultats issus des stimulations visuo-proprioceptives reste fondée sur des mesures subjectives, inhérentes à l'utilisateur - patient, dépendant de sa bonne compréhension et de sa perception. Bien que nous nous soyons inspirés des échelles de mesure

issues de la littérature (chez les sujets sains et patients post-AVC) (Beaulieu et al., 2020; Naito et al., 1999; Tidoni et al., 2015), les résultats et postulats découlant de ces résultats doivent être émis avec précaution, car une mésestimation des tendances (illusion perçue, absente, de quel type ?) reste possible.

Ce protocole utilisé chez les 2 populations (sujet sain et post-AVC) est le premier à démontrer les avantages de la RV associée à la vibration tendineuse pour solliciter des illusions kinesthésiques d'origine visuelle et vibratoire performantes, avec un rôle dans l'étirement tendineux, la proprioception et la stimulation de la plasticité cérébrale que l'on cherche à optimiser en rééducation (Kenzie et al., 2018; Roll, 2003; Seo et al., 2019). Chaque outil est déjà intégré individuellement dans des démarches de rééducations motrices, et son association paraît dans ce sens novateur et prometteur dans le domaine de la rééducation motrice post-AVC. Ce feedback combiné a déjà été utilisé en NFB-EEG, plutôt dans l'évaluation de la faisabilité technique chez des sujets sains avec des résultats encourageants (Barsotti et al., 2018), mais qui n'ont pas abouti dans la littérature à des études chez des sujets avec affections neurologiques à ce jour.

3. Discussion autour des contraintes électrophysiologiques en NFB

Nous allons cibler notre discussion dans ce chapitre sur les contraintes neurophysiologiques et les choix faits pour la conception du protocole.

Il est parfois difficile de saisir dans la littérature sur le NFB dans la rééducation motrice les décisions et choix techniques entrepris pour la conception des études. En effet, dans ce domaine à finalité médico-clinique, on se confronte à plusieurs champs de compétences indépendants les uns des autres, pas forcément maîtrisés par tous les intervenants des études. La complexité et les connaissances nécessaires aux traitements des signaux, qui est une partie phare de la conception des études de NFB, n'est pas toujours connue par la communauté médicale qui s'intéresse et peut formuler les objectifs cliniques de l'étude. Ainsi, la description technique et les choix méthodologiques réalisés restent parfois peu développés dans la littérature pour les non-initiés, témoignant du manque de connaissance (compréhensible) de la communauté médicale dans le domaine. A l'inverse, une très riche littérature existe sur les traitements des signaux, et la conception technique des études BCI en général, créée et

entretenue par une communauté scientifique dynamique en informatique et en neurosciences, qui n'est pas accessible à la communauté médicale. Ces différentes entités de travail ne permettent pas toujours de trouver les arguments nécessaires dans la littérature pour concevoir, développer et discuter des choix méthodologiques de nos travaux. Nous avons pourtant essayé de comprendre au mieux dans ce projet les contraintes techniques pour servir les objectifs de l'étude. D'ailleurs, il aurait été possible de choisir une autre modalité d'acquisition que l'EEG. En pratique, la littérature riche sur le NFB-EEG sur l'application clinique en rééducation motrice et sur la maîtrise du traitement des signaux, son coût, sa portabilité et ses avantages techniques en faisait de loin l'outil le plus accessible pour cette étude, malgré ses limites.

Le choix du filtrage spatial utilisé dans le protocole NFB peut-être discuté ici. De manière peut être simpliste, nous avons opté pour un filtrage Laplacien, qui peut conduire au ciblage par "abus" des électrodes principales motrices C3 et C4, au risque d'évincer de l'analyse les électrodes autour des zones d'intérêts et de biaiser le traitement du signal en faisant suite. D'autres filtrages auraient pu être discutés, comme le Common Spatial Pattern (CSP) algorithm, qui permet d'optimiser la différence entre 2 classes d'oscillations à distinguer, et qui présente l'avantage de sensibiliser la détection des différentes fréquences. Ce filtre nous semblait moins approprié pour notre objectif, étant sensible aux artefacts et "bruits", qui peuvent être augmentés par la vibration, et est moins efficace lorsque les données issues de la calibration sont de petite taille, ce qui était le cas ici. On peut également discuter de l'intérêt de la phase de calibration ici, d'autant qu'il n'y avait pas vraiment d'objectifs de classification. Cette courte étape du protocole nous paraissait néanmoins intéressante pour former le patient, détecter des différences entre le repos et la tâche et établir d'emblée des ERDs de référence à utiliser pour débuter les sessions online. Dans certaines études de NFB chez sujets sains et post-AVC, on observe des protocoles avec classification des phases d'IM de la main droite et gauche (ou de la main déficitaire et non déficitaire) avant même le début du protocole afin d'entraîner les sujets, évaluer leurs performances de classification et rendre plus robuste les traitements informatiques à réaliser par la suite (Ramos-Murguialday et al., 2012). Il n'y a pas eu dans ce protocole de traitement pour retirer les artefacts liés aux mouvements oculaires ou aux mouvements musculaires, ce qui peut induire des biais d'analyse dans la chaîne de traitement (Comon, 1994; Hyvärinen and Oja, 2000). Au moment de l'installation, on s'assurait néanmoins de la bonne détection des mouvements provoqués en EOG et EMG en début de séances pour le contrôle de l'impédancemétrie.

Une autre question technique s'est posée sur les possibilités d'epoching pour le traitement du signal EEG en NFB. Avec peu de données retrouvées à ce sujet, nous avons décidé de nous baser sur les fonctions pré-établies dans les scénarios Open ViBE. Cependant, nous souhaitions des temps d'IM de 20 secondes (à la différence des classiques études BCIs) (Pfurtscheller et al., 1994), afin de permettre aux utilisateurs de générer des ERDs les plus importants possibles sur des périodes prolongées > 4-6 secondes habituellement réalisées dans les travaux de déclenchement des patterns et des feedbacks. L'intérêt ici, était de permettre un apprentissage prolongé de l'utilisateur à la pratique de l'IM, et de lui autoriser des patterns d'IM les plus réalistes possibles (le temps d'imaginer des mouvements d'une durée de 10-15 secondes) ressemblant aux mouvements réels pour provoquer des dépolarisations efficaces et motiver le sujet (Chen et al., 2021; Chholak et al., 2019).

Nous pourrions discuter désormais des limites techniques concernant l'EEG. Le protocole utilisé pour étudier l'impact EEG des stimulations visuo-vibratoires utilisait un casque à 16 électrodes. Cela peut conduire à un manque de précision dans l'analyse, mais permet d'un autre côté une gestion du temps d'installation plus facile comme il est largement observé dans la littérature. Dans l'étude en NFB, nous avons utilisé un casque à 32 électrodes, permettant une analyse plus étendue, avec malgré tout une faisabilité technique acceptable. La limite dans ce type d'étude tient au fait qu'une analyse extrêmement précise des comportements des ERD au travers d'électrodes peut être requis, comme avec les casques EEG pour la haute définition, mais ces dispositifs sont peu accessibles à l'usage répété comme on le retrouve en NFB, à cause du temps conséquent de mise en place (parfois plusieurs dizaines de minutes) avec les électrodes humides. Des électrodes sèches existent, ne nécessitant pas de pose de gel, mais ces casques sont connus pour être assez inconfortables et moins précis, ce qui n'est pas souhaitable dans ce type d'étude (Grozea et al., 2011; Pei et al., 2018). Des facteurs techniques non contrôlables ont aussi un impact dans la garantie du bon déroulement et de la reproductibilité des études en EEG. Par exemple, les conditions d'enregistrement EEG sont une limite technique à prendre en considération, car les électrodes EEG sont très sensibles à l'environnement. Nous ne disposions pas de salle technique dédiée à l'EEG, mais une salle de consultation médicale classique, sans cage de Faraday pour limiter les artefacts extérieurs, avec des prises électriques et parfois des appareils électriques en fonctionnement nécessaire à proximité pouvant favoriser le bruit électromagnétique. Les dispositions étaient prises pour le diminuer au minimum (téléphone éteint, éclairage adapté…). Les conditions logistiques n'étaient donc pas toujours « optimales » mais il est probable que ces situations se retrouvent

fréquemment dans la littérature sans qu'on les mentionne précisément. En effet, les conditions semblent plutôt rares où l'on peut disposer d'une cage de Faraday, d'un lieu parfaitement calme, démuni de tout artefact électro-magnétique.

L'enjeu dans le développement des études en NFB consiste au partage et à l'homogénéisation des méthodes de traitements des signaux pour répondre aux objectifs proposés de l'étude. Ces études, notamment dans le domaine de la rééducation et des neurosciences, sont souvent rédigées par une communauté "médico-clinique", ne maîtrisant pas les connaissances pour discuter des méthodologies de traitements des signaux employés. Pourtant, la littérature pourrait gagner en harmonisation des connaissances dans ce domaine. On retient de ce travail l'intérêt de l'utilisation de la stimulation visuo-proprioceptive pour solliciter des modulations positives de l'activité corticale dans les régions sensori-motrices. Dans l'ensemble, nos résultats permettent d'ouvrir la voie à la conception de nouveaux outils de rééducation utilisant la RV et la stimulation haptique associée à une interface cerveau-ordinateur.

4. Discussion sur la conception du protocole de Neurofeedback

Comme décrit dans la littérature, construire un protocole de NFB nécessite des compétences multidisciplinaires alliant des connaissances dans des domaines variés tels que l'informatique, l'ingénierie, les neurosciences, les sciences cognitives, le médical pour répondre à un enjeu thérapeutique déterminé. Nous avons déjà apporté dans la section précédente certaines critiques sur la construction technique du traitement des signaux. Nous allons argumenter ici sur la conception du protocole, ainsi que sur les obstacles, limites rencontrées et observations utiles afin de suggérer un développement optimisé de l'étude.

Pour cette étude de NFB en cours, nous ne pouvons pas discuter profondément des résultats. Nous apporterons simplement des précisions sur les observations cliniques réalisées. Nous n'avons pas pu mettre en évidence de modification de l'état clinique chez les 3 patients inclus dans cette étude. Le faible nombre de données n'est pas suffisant pour analyser les résultats. Nous pouvons cependant observer que l'état clinique des participants inclus se situait dans les extrêmes des normes d'inclusions choisies pour cette étude (P1 et P2 avec un déficit très sévère, P3 avec un déficit très léger). Concernant P1 et P2, à plus de 2 ans de l'AVC, on

peut imaginer une atteinte sévère de l'intégrité du faisceau cortico-spinal, qui demeure définitive. Dans ces situations, on ne peut s'attendre à une évolution motrice favorable. Il aurait été intéressant de compléter le travail d'analyse EEG avec une IRM fonctionnelle et tractographie pour chaque sujet, afin d'explorer en dynamique l'excitabilité corticale produite, les mouvements plastiques potentiels avant et après entraînement en NFB, et l'intégrité du tractus cortico-spinal. Les contraintes logistiques et financières n'ont pas permis de proposer cette option dans ce travail.

On observe chez P2 une légère aggravation de la fonction motrice du membre supérieur en fin de protocole sur le FMA-UE. Bien que cette différence de mesure ne soit pas significative sur l'échelle (Gladstone et al., 2002), la différence peut s'expliquer par un état spastique aggravatif, arrivé en fin de dose de traitement de la spasticité à la fin du protocole et qui engendrait une difficulté dans certaines mouvements. A l'inverse, P3 se présentait avec un déficit très léger du membre supérieur, et à 1 an de son AVC. Ce participant se trouvait être droitier, avec un déficit moteur gauche. La faible atteinte motrice séquellaire demeurait résiduelle chez ce sujet, sans impact franc sur l'autonomie des préhensions puisque la majorité des actes de la vie quotidienne se réalisait toujours avec le membre supérieur dominant (côté droit). Cela explique aussi le score de MAL chez ce sujet, qui réalise au final assez peu d'activité unilatérale avec le membre déficitaire, du fait de sa latéralité dominante non affectée. P3 a néanmoins rapporté au cours de l'étude qu'il essayait d'utiliser son membre supérieur déficitaire de manière plus importante lors d'activité manuelle unilatérale dans le quotidien afin de favoriser sa récupération, motivé par le protocole réalisé, ce qui explique ce changement de score en fin de protocole. Enfin, l'évaluation sur l'ARAT, qui est une échelle de mesure de la fonction motrice largement répandue dans le contexte post-AVC, présente les limites de sensibilité dans les normes des capacités cliniques où justement se situaient nos 3 premiers participants en NFB. Ainsi, cette évaluation n'est pas représentative de la fonction du membre supérieur ici, expliquant les résultats extrêmes retrouvés (Pike et al., 2018).

Nous avons établi le nombre de sessions et le temps de sessions devant les arguments existants dans la littérature, à savoir la nécessité d'un entraînement prolongé sur de multiples séances de NFB pour (1) explorer les stratégies nécessaires et (2) développer les compétences recherchées et les acquérir sur la durée (Gruzelier, 2014). Nous nous sommes basés sur les études retenues dans la méta-analyse de Bai et al. (2020) en NFB, (c'est-à-dire 12 études contrôlées randomisée et 2 études non randomisées), la moyenne de temps de NFB online y

était estimée à 11h30, avec des extrêmes de 5h à 24h au total, et 6 à 30 séances (Bai et al., 2020).

La limite de la fatigabilité à l'exercice exacerbée dans la population de sujets cérébrolésés est un point important à considérer (Broussy et al., 2019). Le questionnaire, chez les 3 sujets, rapportaient une globale impression de protocole "trop" long, faisant risquer une démotivation et l'abandon du suivi chez ces patients. En plus de la fatigabilité cognitive, d'autres facteurs, non-spécifiques au NFB, peuvent limiter l'exercice et influencer les performances de l'utilisateur. Le niveau de motivation, de concentration, les autres symptômes cliniques (douleur…), l'état thymique, la relation avec l'investigateur présent pendant les séances sont autant de paramètres pouvant affecter le bon déroulement des séances (Ahn and Jun, 2015). Pour autant, ces facteurs sont la plupart du temps difficilement contrôlables en pratique. Dans la littérature, une dimension souvent négligée en NFB est la motivation des participants et l'expérience globale utilisateur (Baek et al., 2019; Lu et al., 2021). Les préférences personnelles et le fonctionnement psychique des sujets ont probablement un rôle à jouer dans les résultats issus du protocole, indépendamment des contraintes techniques. Nous avons ici tenté d'évaluer certains de ces paramètres avec un questionnaire de satisfaction en fin de protocole afin de prendre en considération les *desideratas* possibles des participants.

Une problématique rencontrée dans ce protocole a été l'installation de l'avant-bras. Lors des études sur le feedback ou en EEG, l'avant-bras des sujets était installé dans une gouttière, avec le vibreur sur les tendons du carpe, et caché de la vue de l'utilisateur par un drap. Nous n'avions pas rencontré de difficulté particulière à cette installation, même chez les participants post-AVC, sauf chez 2 sujets très spastiques avec déformation sévère du carpe. Dans le protocole en NFB, l'installation s'est avérée plus difficile chez 2 patients testés. P1 et P2 gardaient des séquelles motrices sévères du membre supérieur, avec une spasticité importante et une attitude en flessum de carpe et des doigts ***(*Figure *23)***. La position imposée dans la gouttière n'était pas facile à respecter pour ces sujets, qui préféraient régulièrement ne pas la porter et poser leur membre supérieur déficitaire sur leurs genoux. Cette position ne permettait pas facilement un maintien en semi-supination, mais plutôt une main posée paume contre genou. En y associant le vibreur, la position n'était pas toujours adaptée à provoquer des illusions kinesthésiques visuelles et proprioceptives. P3, quant à lui, présentait quelques douleurs bénignes d'épaule gauche qui limitaient parfois sa position dans la gouttière. A l'issue de ces observations, il faudrait réfléchir à conceptualiser un dispositif simple et modulable pour

permettre aux utilisateurs de positionner leur membre supérieur déficitaire en position neutre sur la tranche et en suspension de la main, qui puisse répondre à toutes les éventualités de posture. Des dispositifs thermoformables et/ou basés sur l'impression 3D pourraient être une piste intéressante à développer. D'ailleurs, ce travail est en cours de développement dans le projet de recherche Grasp-it en lien avec la compagnie Alchimie and Open Edge. Ce projet porte sur des nouvelles modalités de feedback dans la rééducation en NFB post-AVC, en utilisant entre autres une orthèse de membre supérieur sur mesure en impression 3D relié à des dispositifs vibrotactiles.

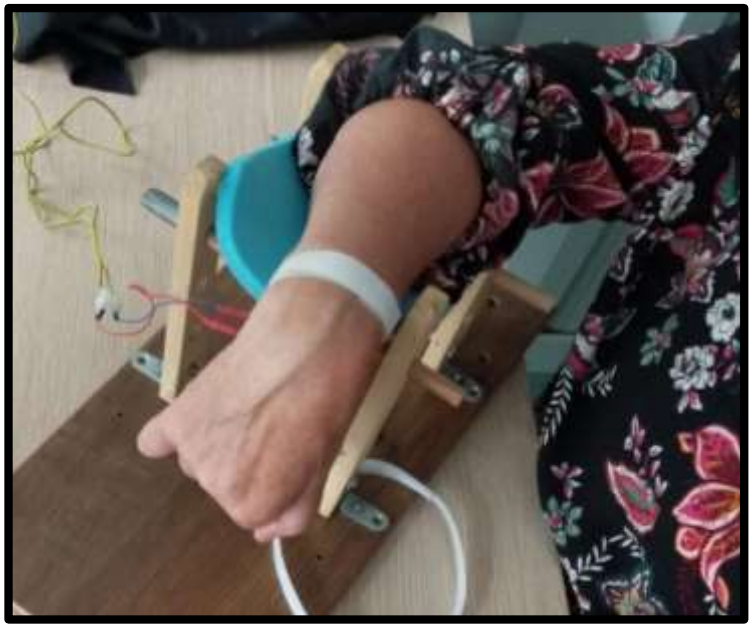


Figure 23 : Spasticité et déformation en flessum sévère gênant l'installation chez ce participant

Lors des séances en NFB dans le groupe avec feedback visuo-vibratoire, on pouvait reconnaître le niveau de récompense en fonction du bruit du vibreur, bien que celui-ci soit relativement discret. Ce bruit pourrait être considéré comme un feedback supplémentaire, dans le sens où il informait le participant indirectement sur son niveau de performance. La contrainte des fréquences de vibrations et de taille de vibreur à ce niveau ne nous a pas permis de réduire ce bruit. Nous avons aussi pris le parti de ne pas mettre de casque avec bruit blanc pour 3 raisons : (1) éviter les artefacts par compression de certaines électrodes du casque, (2) provoquer des signaux EEG bruyants par stimulation des aires auditives déclenchées par le bruit blanc, (3) souhait de rester en permanence en contact avec l'utilisateur pendant les séances. Nous n'avons pas retrouvé de protection auditive dans les études similaires de la littérature

(Barsotti et al., 2018). Quoi qu'il en soit, si on considère malgré tout ce bruit de vibreur comme un feedback, on obtient ici un feedback multi combiné (visuel, vibratoire, auditif) cohérent. Les feedbacks auditifs ont déjà été utilisés dans la littérature, comme feedbacks informatifs et simples d'utilisation associés à l'haptique (Fleury et al., 2020). Les perspectives de recherche se tournent désormais largement vers les feedbacks multimodaux (notamment visuel et proprioceptif, comme présenté en introduction et dans notre étude), considérés comme multi-informatif, cohérent, et libérant le canal visuel (Gürkök and Nijholt, 2012; Jeunet et al., 2015; Leeb et al., 2013; Pillette et al., 2021). Nous avons opté pour une conception de feedback combinés, selon plusieurs modalités. Tout d'abord sur la forme : visuelle et proprioceptive. Nous avons également développé une modalité de feedback continu et cumulé.

Dans l'optique du feedback combiné, nous avons trouvé intéressant d'utiliser un feedback de type continu (le vibreur) associé au feedback de type cumulé (le visuel) qui apportait une certaine complémentarité d'informations. Le choix d'une vibration continue ici s'est posée sur 2 arguments : (1) éviter des réactions motrices de surprise chez les utilisateurs lors de déclenchement de la vibration, (2) permettre un enregistrement EEG linéaire, pour lequel la détection de l'IM reste primordiale, sans impact de la vibration continue sur le déclenchement d'ERD. Nous avons d'ailleurs décidé d'utiliser une vibration de fond faible, mais suffisamment perceptible de 50 Hz, ne permettant pas de déclencher des illusions de mouvement. Dès les seuils d'ERD suffisants, des vibrations plus fortes de 80 et 100 Hz étaient déclenchées, censées produire des illusions de mouvement (facilement ou très facilement selon les fréquences). Les intervalles de fréquence proposés semblent cohérents pour permettre une différenciation des différentes gammes de fréquences. Les études sur les vibrations indiquent qu'il est nécessaire d'atteindre un seuil de « Just Noticeable Difference » (JND) ou valeur de discrimination des seuils suffisant pour permettre de reconnaitre les différentes fréquences de vibration. On retrouve dans la littérature sur le sujet des données hétérogènes sur les seuils nécessaires à la discrimination de différentes stimulations. Pongrac et al. (2007) observait une différence nécessaire de 21% à 100 Hz et un JND moyen de 18% pour reconnaître différentes stimulations, mais l'étude portait sur des fréquences en dehors de notre champ d'étude (100-700 Hz) (Pongrac, 2007). Une autre étude observait des JND de 30 et 35 % à 63 et 125 Hz (Czopek and Wiciak, 2019). Un travail de thèse (Mills, 2020) reconnaissait après une revue de la littérature sur le sujet des résultats très hétérogènes avec des JND estimés de 15 à 40% à 80 Hz et 20-30% à 100 Hz (Mills, 2020).

Dans la conception du design d'étude, notre premier souhait était de comparer en NFB l'efficacité d'un feedback visuel, d'un feedback vibratoire, d'un feedback visuo-vibratoire afin de méthodiquement pouvoir distinguer l'effet des 3 dispositifs d'intérêt. Nous avons été limités dans cette méthodologie par le calcul du nombre de sujets nécessaire, qui n'étaient pas réalisable. Nous avons donc estimé qu'il était prioritaire d'étudier l'intérêt du feedback combiné versus le feedback visuel, lui-même à considérer comme référence dans le contexte. En effet, à notre connaissance nous n'avons pas retrouvé d'études sur la vibration tendineuse - BCI chez des patients post-AVC. Bien que la supériorité des feedbacks proprioceptifs soit désormais reconnue dans la littérature par rapport au feedback visuel (Bai et al., 2020; Halme and Parkkonen, 2022), la nouveauté de la vibration tendineuse ici ne nous permettait pas d'utiliser un groupe feedback vibratoire comme référence.

On soulève ici l'importance de produire des études à qualité méthodologique optimale pour mettre en évidence des résultats significatifs. Les designs d'étude en NFB nécessitent d'être souvent plus robustes, avec des groupes contrôlés et randomisés, en discutant des feedbacks testés et des groupes sham en contrôle, et si possible des investigateurs en aveugle des participants. Cette rigueur méthodologique reste difficile à maîtriser dans ce champ de travail (Marzbani et al., 2016).

5. Perspectives

La première perspective à ce travail est la poursuite des inclusions du protocole en NFB, afin d'obtenir un nombre suffisant de sujets pour répondre aux hypothèses de travail.

Deuxièmement, les tendances des travaux issus de la littérature en NFB portent sur les besoins d'homogénéisation des études et d'adaptation des protocoles aux besoins plus précis des sujets post-AVC en rééducation motrice. Nous nous sommes intéressés à ce sujet. Au sein d'une équipe pluridisciplinaire travaillant dans le domaine des interfaces cerveau-machine, haptique et médical ; nous avons établi une revue de la littérature avec objectif de proposer des recommandations dans l'utilisation du NFB pour la rééducation motrice post-AVC.

Ce travail a été produit en collaboration avec le service de MPR du CHU de Rennes (Pr Isabelle Bonan, Dr Simon Butet et moi-même), l'équipe Hybrid Inria de Rennes (Dr Anatole Lécuyer, Dr Maud Guillen et moi-même), l'équipe homologue Inria de Nancy (Dr Laurent

Bougrain, Dr Stéphanie Fleck, Gabriela Herrera Altamira). J'apparais en 1er co-auteur de ce travail pour mon implication et mon intérêt dans celui-ci.

Titre

Towards an "adapted" Neurofeedback for post-stroke motor rehabilitation: state of the art and perspectives

L'AVC est un problème majeur en santé publique, pour lequel la récupération d'une fonction motrice reste un défi important en rééducation. Le NFB est une technique faisant partie des interfaces cerveau-machine, servant à moduler l'activité cérébrale, qui a prouvé son efficacité pour la rééducation motrice après AVC, essentiellement au membre supérieur et en complément de la rééducation traditionnelle.

Cependant, son utilisation et son application clinique soulèvent des problèmes non résolus. Les mécanismes physiopathologiques cérébraux après AVC demeurent en partie méconnus et mal compris, rendant les possibilités d'intervention thérapeutique pour optimiser la plasticité cérébrale encore limitées en pratique clinique. L'objectif dans la rééducation motrice avec le NFB serait d'adapter chaque paramètre technique (système d'acquisition, ciblage des biomarqueurs) au contexte clinique propre à chaque sujet (délai depuis l'AVC, localisation des lésions cérébrales, état clinique général et neurologique…).

Nous avons réalisé une revue de la littérature des études utilisant le NFB dans la rééducation motrice post-AVC, incluant le membre supérieur et inférieur, en ciblant les méta-analyses et revues systématiques les plus récentes et pertinentes en priorité. L'objectif principal de notre étude était de décomposer et analyser tous les paramètres s'intégrant dans la composition du NFB, avec pour finalité d'évaluer si une adaptation voire une personnalisation de chacun de ces paramètres pouvait être proposée en fonction du contexte individuel de chaque sujet et des considérations technologiques. Nous avons donc décrit les différents composants cliniques et technologiques en tenant compte des pratiques actuelles. L'objectif secondaire était de proposer des recommandations générales et de mettre en valeur les limites et les perspectives à améliorer pour développer nos connaissances et les adapter correctement dans le domaine clinique. Nous soulignons dans ce travail l'approche multidisciplinaire combinant les expertises de différentes équipes dans le domaine de l'ingénierie, du traitement du signal et du milieu médical. Nous avons tenté dans ce travail de mettre en relation ces deux domaines, considérant

que les travaux issus de la littérature ne parvenaient pas toujours à prendre en compte la dynamique et les problématiques inhérentes à chaque spécialité. Nous insistons ici sur l'importance des outils technologiques disponibles et du développement de l'ingénierie visant à accroître les connaissances en neurosciences, et la nécessité d'apporter des solutions thérapeutiques complémentaires à un problème de santé publique, en tenant compte du contexte clinique réel du sujet et des limites pratiques qui en découlent.

Cet article a fait l'objet d'une soumission avec révision majeure dans le journal « Frontiers in Human Neurosciences » en avril 2022.

Towards an adapted Neurofeedback for post-stroke motor rehabilitation: state of the art and perspectives

Salomé Le Franc[1,4]*†, Gabriela Herrera Altamira[5]†, Maud Guillen[2,4]†, Simon Butet[1,3], Stéphanie Fleck [6], Anatole Lécuyer[4], Laurent Bougrain [5], Isabelle Bonan[1,3]

[1]Rehabilitation Medicine Unit, University Hospital of Rennes, Rennes, France

[2]Neurology Unit, University Hospital of Rennes, Rennes, France

[3]Empenn Unit U1228, Inserm, Inria, University of Rennes, Irisa, UMR CNRS 6074, Rennes, France

[4]Inria, University of Rennes, Irisa, UMR CNRS 6074, Rennes, France

[5] Université de Lorraine, CNRS, LORIA, Neurorythms Team Nancy, France

[6] Université de Lorraine, Psychologie Ergonomique et Sociale pour l'Expérience Utilisateurs - PErSEUs - UR7312, Metz, France

†These authors have contributed equally to this work and share first authorship

*Corresponding author : Salomé Le Franc, salome.le.franc@hotmail.fr

Word Count for the Abstract: 326

Word Count for the main text: 11279

Figures: 3

References: 112

Supplementary material: Tables 1, 2, 3

Contribution to the Field Statement

Stroke is a public health problem and the leading cause of severe acquired disability in adults, which remains a challenge in the rehabilitation field. Neurofeedback (NFB) is a neurorehabilitation technique capable of modulating brain activity that has proven helpful in motor rehabilitation after stroke. However, there is still a need to improve this technique to make it more effective and adapted to each post-stroke individual. Using an original trans-multidisciplinary approach focused on the features of NFB, we evaluated the current literature focusing on neuroscientific and medical cues on one hand, and on technological possibilities

on the other hand. Furthermore, we made a literature review of articles using NFB for post-stroke motor rehabilitation, analyzed all the parameters involved, proposed recommendations according to the individual's clinical situation, and gave perspectives for further research. Therefore, this review allows a comprehensive transdisciplinary approach of neuroscience, engineering, and medical fields and offers adapted recommendations for future users and developers of this rehabilitation technique, and has repositioned the use of NFB in a real clinical context.

Abstract

Stroke is a severe health issue, and motor recovery after stroke remains an important challenge in the rehabilitation field. Neurofeedback (NFB), as part of a brain-computer interface, is a technique for modulating brain activity using on-line feedback that has proved to be useful in motor rehabilitation for the chronic stroke population in addition to traditional therapies. Nevertheless, its use and applications in the field still leave unresolved questions. The brain pathophysiological mechanisms after stroke remain partly unknown, and the possibilities for intervention on these mechanisms to promote cerebral plasticity are limited in clinical practice. In NFB motor rehabilitation, the aim is to adapt the therapy to the patient’s clinical context using brain imaging, considering the time after stroke, the localization of brain lesions, and their clinical impact, while taking into account currently used biomarkers and technical limitations. These modern techniques also allow a better understanding of the physiopathology and neuroplasticity of the brain after stroke. We conducted a narrative literature review of studies using NFB for post-stroke motor rehabilitation. The main goal is to decompose all the elements that can be modified in NFB therapies, which can lead to their adaptation according to the patient’s context and according to the current technological limits. Adaptation and individualization of care could decline from this analysis to better meet the patients' needs. We focused on and highlighted the various clinical and technological components considering the most recent experiments. The second goal is to propose general recommendations and enhance the limits and perspectives to improve our general knowledge in the field and allow clinical applications. We highlight the multidisciplinary approach of this work by combining engineering abilities and medical experience: (1) the importance of the available technological tools and the engineering development aimed to increase neuroscience knowledge in the NFB topic, (2) the need to provide complementary therapeutic solutions to a public health problem, considering the real clinical context of the post-stroke patient and the practical limits resulting from it.

Keywords

Brain-Computer Interface; Neurofeedback; Stroke; Motor Rehabilitation; Brain plasticity

Introduction

Stroke is a major public health problem. In 2010, about 17 million incident stroke cases were responsible for more than 3 million deaths worldwide (Feigin et al., 2014). It is a leading cause of severe acquired disability in adults in industrialized countries (Lecoffre et al., 2017).

More than 60% of the stroke subjects present severe and persistent upper limb motor injury without a useful grip (Nakayama et al., 1994). Furthermore, it decreases the subjects' autonomy and activities of daily living, so motor recovery constitutes a major rehabilitation issue (Broussy et al., 2019).

The last decades allowed discoveries on brain plasticity, and the progress of recent technologies have led to various therapeutic proposals for post-stroke motor rehabilitation. The patho-neurophysiological post-stroke changes of motor recovery occur mainly within the first 15 weeks after the event, regardless of the severity of the initial motor deficit (Stinear, 2017). From 6 months onwards, the motor deficit is considered stable and chronic (Langhorne et al., 2011). However, there is evidence that motor function continues to improve in the chronic phase through different cerebral plastic reorganization mechanisms that complement each other (Di Pino et al., 2014). Therefore, the development of new rehabilitation tools is a major goal in the healthcare field regarding post-stroke recovery in addition to traditional therapies. The major challenge is to use these new treatments in a way to better meet the patient's needs: taking into account their deficiencies (motor and other), the type of injury, the time since the stroke, and their abilities. The ultimate goal is to use the best therapeutics to meet the patients' needs when they can be offered. Over the past decade, studies have revealed the potential of Brain-Computer Interfaces (BCI), including Neurofeedback (NFB), to assist traditional therapies in stimulating neural plasticity in motor areas of the brain and promoting functional improvement (Sreedharan et al., 2013).

NFB therapy using a BCI allows a closed-loop system that provides real-time information to the participant regarding his/her brain activity, which can be used to develop self-learning strategies to modulate one's brain signals. The brain physiological parameter related to the function to be improved or the brain biomarker, such as brain activity in motor areas for motor recovery, is measured and processed by a technological interface to provide the participant with simple, continuous, and real-time information to allow self-regulation. The triggering of the intended biomarker is rewarded and positively reinforced with feedback that could motivate the subject and support learning (Wolpaw et al., 2020). This technology has been used for motor post-stroke rehabilitation highlighting interesting results when combined with traditional therapies, in brain changes, reducing maladaptive plasticity, enhancing ipsilateral primary motor cortex activity, and clinical recovery based on clinical scales (Bai et al., 2020; Carvalho et al., 2019). Although NFB for post-stroke recovery showed encouraging results, it remains an emerging technique in clinical practice with neurophysio-pathological and clinical issues. Many NFB studies have already been performed, but with various neuroscientific, technical approaches and heterogeneous protocols. The clinical profiles of the stroke subjects, the diversity of brain lesions pattern, the time elapsed after stroke, the clinical program of NFB therapy, or the devices used are part of the criteria that can influence the results of the studies, which challenges. The recent literature even concludes that more homogenous studies are needed to better understand the brain changes brought by the NFB (Baniqued et al., 2021; Yoo, 2021). On the other hand, several authors claimed the necessity to adapt the NFB to each profile of the participants (Kruse et al., 2020).

Considering all these remarks, we aimed to propose criteria allowing an adjustment of each parameter according to the subject's clinical situation, i.e., according to their injury, deficiencies, and the device's technical limitations to maximize recovery of motor functions. Thus, we could propose an adaptation of the NFB procedure.

Adapting therapeutic solutions is based on the principle of taking into account the heterogeneity of patients. Solution differentiation could correspond to one process of considering heterogeneity within a population. It might propose different solutions to groups of individuals according to typologies that gather them into subgroups with distinct needs. The differentiation of solutions could then go as far as individualization or even personalization (Bíró et al., 2018; Metz et al., 2012). Individualizing takes into account the individual characteristics of each person to best respond to their individual and specific needs. For its part, personalizing takes the principle even further by considering not only the person´s needs but also their values, norms, passions, identity, etc., concisely, what defines them as unique, to make the solution their own. This process generally requires the person's active participation, for example, via co-design.

The term of adaptation means the process of changing to better suit a situation. The adaptation process can lead to an individualization of care, considering the individual characteristics to best meet specific needs of a population. NFB adaptation could allow a more individual rehabilitation program tailored to the stroke subject's situation to expect a more effective motor recovery.

In this work, we compiled the different NFB articles and collected from the literature the principal criteria to be studied in future research using a transdisciplinary approach. First, we focus from a human centered perspective on the neuroscientific and clinical considerations: stroke clinical context, time since stroke, anatomical targets, motor imagery methods, and technological limitations. Then, from a techno-centered perspective, we describe various devices and their technological limits: explanation of the different acquisition systems, signal processing, and the feedback modalities involved.

Methodology

We produced a non-systematic literature review of studies with a multidisciplinary approach. A computerized search was conducted using the following databases: PubMed, Web of Science, and Google Scholar. In each database, we searched using the combination of the following keywords "(Brain-Computer Interface OR Neurofeedback) AND (Stroke OR Cerebral Stroke)". We also conducted a manual search, including studies focused on the upper limb. There was no limitation date for the published articles; the last search was on 4 September 2021. We focused on BCI studies for post-stroke motor rehabilitation focused on cerebral plasticity modulation and inducing neuroplasticity. We did not consider the entire field of BCI technologies as it comprises a wide range of applications other than medical such as neuroergonomics, neuromarketing, entertainment, education, and security. Furthermore, the

rehabilitation field here concerns the upper and also the lower limb, even if the literature of NFB is more widely developed for the upper limb.

1. Towards a Neurofeedback adapted to the neuroscientific and clinical considerations

The clinical context after stroke is the central point of decision making for choosing the criteria to offer an optimal therapy to each individual with stroke. Therefore, in this chapter, we exposed, based on the literature, all the criteria to consider regarding the patient and the stroke event to adapt the NFB therapies to their needs as soon as possible. In that way, we focused on the adaptation of NFB depending on the time since stroke, the anatomical injured brain areas, the mental imagery (MI) methods, the ability to perform BCI tasks for subjects and the clinical context.

a. Time-based target

Cerebral plasticity is known to be time-dependent due to the brain physiopathological mechanisms involved in the recovery evolution over time (Stinear, 2017). The time when the NFB is proposed is therefore of great importance. During the first months, changes in ipsilesional and contralesional motor cortical excitability are essential and demonstrate the importance of brain plasticity processes (Figure 1). Some studies showed the role of ipsilesional motor areas at the early stage after stroke (Volz et al., 2017, 2016).

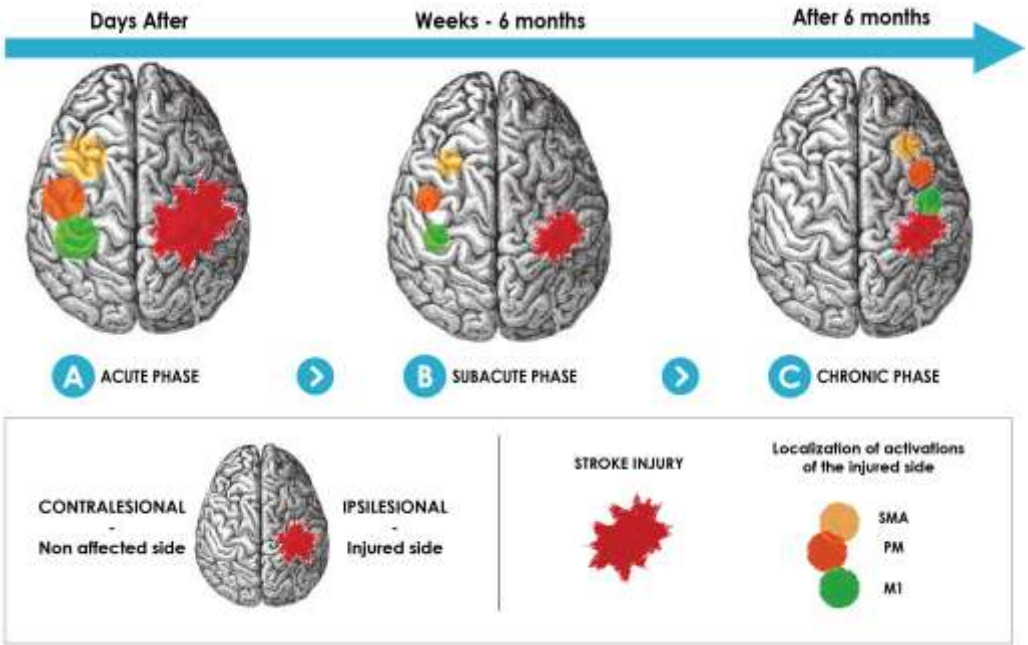


Figure 1: **Physiological recovery mechanism in brain motor areas after stroke**

Increasing activity of the non-affected side motor-related areas at the acute recovery phase (A). Non-affected side brain motor area activity decreased in the first months after stroke onset (B). Brain motor area activity in the affected side increases after six months (C). (SMA; supplementary motor area, PM; premotor area, M1; primary motor area)

Six months is considered the period beyond which as the time that changes caused by cerebral plasticity become stable and spontaneously non-evolving (Di Pino et al., 2014; Langhorne et al., 2011). Motor-training NFB has been widely used in the chronic post-stroke population (after 6 months). Numerous systematic reviews and meta-analyses concerning NFB have shown interesting results about motor recovery in the short and long term in the chronic post-stroke population (Bai et al., 2020; Baniqued et al., 2021; Carvalho et al., 2019) (Figure 2). Bai's study reported 13 randomized controlled studies, mostly involving a NFB group with proprioceptive feedback versus traditional rehabilitation or proprioceptive stimulation alone. Clinical upper limb motor function improved significantly in the NFB group compared to the control group. The advantage in this chronic stage is therefore to evaluate the cerebral changes in a stable situation.

Rare studies focused on the acute (<7 days) or subacute (until 6 months) post-stroke stages, when brain changes evolve quickly. At this delay after stroke, NFB protocols involve delicate choices of anatomical targets, considering the cortical brain changes, the fatigue and general state of the subject, as well as the logistical difficulties of feasibility studies at the patient's bedside. One study evaluated the feasibility and safety of motor EEG-NFB training as early as seven days after stroke and found positive results (Hashimoto et al., 2021). They tested in four inpatients with moderate to severe upper limb disability a head-mounted display with wrist electrical stimulation as feedback based on their MI performance, safely following the protocol at the bedside. Wu's study showed the relevance when using EEG-based BCI motor training with traditional rehabilitation to increase the clinical motor outcomes between 1-6 months after stroke. They demonstrated brain connectivity changes and better clinical improvement in the BCI group compared to the control group in 25 participants after stroke following a four weeks-training (Wu et al., 2020). In Pichiorri's study, they included 28 subjects from 6 weeks to 6 months after stroke with severe motor impairment. They found a better clinical improvement in the NFB group compared to the MI group (Pichiorri, 2015). Another ongoing study includes the same population from 1 to 6 months after stroke to evaluate the short and long-term efficacy of NFB training (Mattia et al., 2020). They use visual ecological feedback with the participants' own hands. The large time interval since the stroke among the patients and the difference in brain plasticity process at each stage limited the conclusion in all the studies. More recently, one meta-analysis focused on comparing the efficacy of NFB studies in subacute (4 studies) and chronic (8 studies) stroke participants (Mansour et al., 2021). Although the effect size was in favor of NFB interventions in both groups, it was more important in the subacute group taking into account its population heterogeneity. Nevertheless, it is difficult not to consider the spontaneous recovery of the subjects before six months, knowing the physiological brain plasticity.

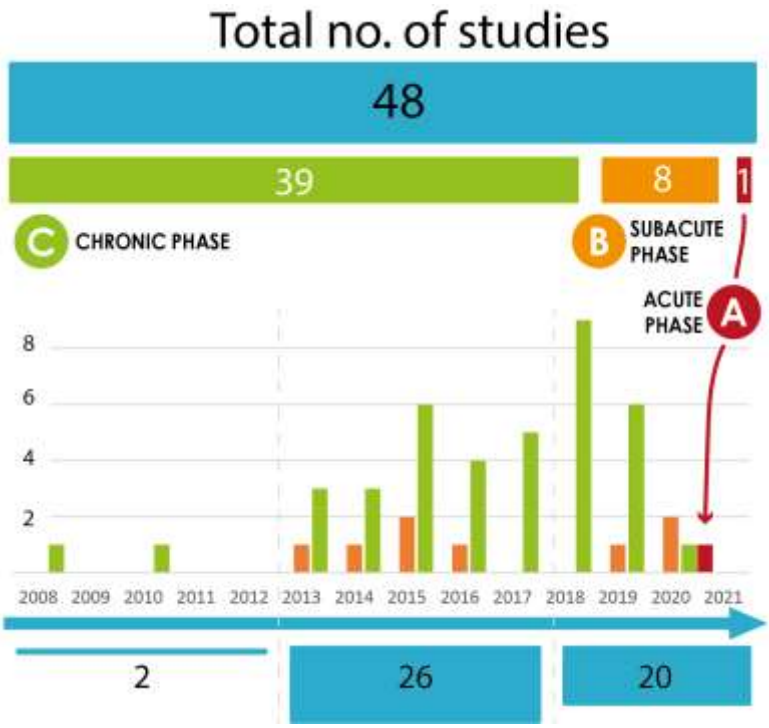


Figure 2: **Evolution of NFB studies in the literature**

Number of NFB studies in stroke population according to the time since the stroke. The studies included in the graph are those cited in the main meta-analyses since 2018 (Carvalho and al., 2019; Bai and al.,2020; Kruse and al., 2020; Baniqued and al., 2021)

Therefore, it is necessary to better understand the physiopathological mechanisms concerning the cerebral plasticity overtime since the stroke to optimize the NFB training according to the post-stroke period (Cramer, 2008; Hara, 2015) and, in particular, the implication of the non-affected side motor-related area cortex activity over stroke phases (Figure 1). The limits here would be to stimulate plasticity in an inappropriate way at the acute, subacute, and even chronic stage because the protocols are not adapted to the ongoing cerebral plasticity (Boddington and Reynolds, 2017; Murase et al., 2004). In addition, the medical and general state (fatigue, intercurrent medical problem, among others) must also be taken into account to design the protocols and understand the obstacles during their development and are often part of the exclusion criteria in the protocols.

To summarize, the adaptation of the NFB should consider the delay since the stroke. For this purpose, more knowledge is needed about the natural evolution of cerebral plasticity according to the subjects' clinical profiles. Additionally, the challenge is probably to practice NFB-based rehabilitation early after the stroke to increase motor recovery. Finally, the homogenization of the cohort of patients considering the stage after stroke is necessary to deliver relevant results.

b. Choice of brain biomarkers for enhancing motor recovery

Besides the intervention time of the rehabilitation therapy, the cerebral anatomical area

and, more generally, the brain network to stimulate, remains a question. To the best of our knowledge, most studies have estimated the impact of NFB by stimulating the ipsilesional primary motor cortex (M1) (Figure 1) and the associated premotor areas in motor post-stroke rehabilitation. This approach is based on functional brain imaging data exploring neuroplasticity (Favre et al., 2014). They showed that the increase in activations observed days after stroke is rather contralesional with a decrease in activation in the injured cortex. In case of good recovery, a re-lateralization of activations can be observed in the ipsilesional motor areas in the following weeks. The persistent use of the compensatory contralesional network results in a poor-quality recovery in the hemiplegic adult. This cerebral plasticity using the contralesional hemisphere can be considered maladaptive and non-optimal, probably because the cortico-spinal pathway is too damaged. NFB protocols have focused on reactivating damaged motor areas and the adjacent cerebral motor and premotor zones from this reasoning. These stimulation areas, although encouraging, do not have optimal results.

Therefore, other ipsilesional targets have been considered. The supplementary motor area (SMA) is an easily activated location during NFB-based training (Mehler et al., 2019). SMA is a cerebral area vascularized by the anterior cerebral artery and is often spared during ischemic damage to the primary motor cortex, vascularized by the middle cerebral artery, and directly related to the corticospinal tract (CST). However, SMA's real implication in motor recovery and its use is not well understood. It was tested in the motor rehabilitation post-stroke for the upper limb in one Proof-of-Concept study (Mehler, 2020). NFB with functional magnetic resonance (fMRI) was provided from the SMA targeting two different NFB target levels (low and high). The analysis found that the stroke subjects struggled to activate the SMA during motor imagery in NFB training. A controlled trial tested the SMA as a target with functional near-infrared spectroscopy mediated NFB (fNIRS-NFB) (Mihara et al., 2021). The goal was to increase post-stroke gait and balance recovery in subjects with subcortical stroke. The primary outcome was the 3-meter-Timed Up-and-Go (TUG) test improvement, 4 weeks post-intervention. The results showed a greater improvement in the NFB group compared to the control group. It seems, from this preliminary data, that the SMA may not be used in rehabilitation for all motor abilities. Similarly, other targets may be considered for NFB like the ipsilesional left premotor cortex (Marins et al., 2015) or premotor areas (Plow et al., 2015).

Nevertheless, the stroke lesions are not similar from one person to another, and the motor circuit's alteration is different. Thus, it is plausible that the areas to be stimulated for motor recovery need to be adapted according to the characteristics of the injury. The influence of the lesion characteristics, whether in terms of size or location, on the clinical effect of NFB is rarely analyzed in studies. In a meta-analysis (Carvalho et al., 2019), it was underlined that most participants had a subcortical stroke with thus a supposed better mental imagery capacity. The recovery of hand function following lesions in the primary motor cortex is associated with a reorganization of premotor areas in the ipsilesional hemisphere. This reorganization depends on the size of the lesion (Touvykine et al., 2016).

Additionally, neuroimaging and electrophysiology markers exploring the damage to the anatomical structure as the CST predict motor recovery for the upper limb (Stinear, 2017) or

for walking (Soulard et al., 2020), which measures the integrity of the CST and could be used to test the effectiveness of NFB for upper limb motor recovery. Apart from these large-scaled anatomical observations, motor functions are complex. They go through different neural circuits and are integrated into networks. Therefore, it is essential to understand the impact of the lesion on this loop, and its physiopathological implication post-stroke to improve the rehabilitation target. For example, shoulder muscles are innervated bi-hemispherically, whereas hand muscles are mostly innervated contralaterally (Carson, 2005). Reproducing this spatial specificity activation in EEG-NFB is possible (Hayashi, 2020) but has not been tested in stroke subjects.

When the lesions would be extensive, and the area would not be "recoverable", it is possible to activate other circuits than the principal motor network. This approach was considered in a non-invasive stimulation context, with the cerebellum as the target (Wessel and Hummel, 2018). It could also be envisaged a weighting of this stimulation according to the localization, the skills which are to be rehabilitated, evolving overtime after the stroke. Thus, accessory networks can play a role in neuroplasticity when primary networks are too injured and could be a future work target (Jang et al., 2013; Jang and Cho, 2022).

Considering that motor recovery is done within the network, new biomarkers such as connectivity are emerging. They take into account the brain's ability to communicate at a distance and functionally interact in a network (Gonzalez-Astudillo et al., 2021; Mottaz et al., 2015). One double-blind controlled study used it in post-stroke motor rehabilitation with a significant clinical result (Mottaz et al., 2018).

Anatomical targets of the NFB may be more precisely adapted. More investigations are needed to understand the clinical impact of NFB in the adjacent brain areas in rehabilitation, adapt the target to be stimulated according to the lesion, and the clinical impact sought. The main obstacle is the spatial specificity limited by the acquisition system used. It is only possible to target specific areas with advanced technology such as MRI. The use of NFB-MRI is limited in current clinical practice. Thus, targeting specific areas in NFB protocols remains experimental.

The insufficient current knowledge of the diverse physiopathological mechanisms of motor recovery after stroke according to the lesion sites to be rehabilitated limits our ability to target the appropriate motor areas or network in NFB. Therefore, a future challenge would be to evaluate the integrity of the different networks and use it as targets in NFB, taking into consideration the healthy areas and the possibilities of vicariance, thus adapting the rehabilitation to the clinical recovery sought.

c. Motor Imagery or Motor Attempt

Motor Imagery (MI) is the basic tool to stimulate motor brain areas in EEG-based NFB. MI activates brain structures that share similar neural networks with motor execution, including pre-motor, supplementary motor, cingulate, parietal cortical, basal ganglia, and cerebellum areas (Decety, 1996; Kilintari, 2016). A recent meta-analysis (Monteiro et al., 2021) concluded

that MI, as a complementary resource to traditional rehabilitation in post-stroke subjects, is effective to improve motor function and functional dependence. There are two types of MI: visual mental imagery (VMI) and kinesthetic mental imagery (KMI). The latter consists of a mental process which can be described as the ability to imagine performing a movement without executing it, specifically by reactivating the haptic sensations (i.e., tactile, proprioceptive, and kinesthetic) felt during a real movement and seems more appropriate in NFB (Guillot et al., 2008). Although more difficult to develop than the VMI, it allows the same neural networks to be activated as real movements in functional imagery (Chholak et al., 2019), and therefore seems to be preferred in the field of rehabilitation (Halder et al., 2011). This concept is close to the Motor Attempt (MA) consisting of performing the intention of movement. Mansour's meta-analysis found interesting results considering motor function recovery with superiority of MA compared to MI in a post-stroke population (Mansour et al., 2021).

Motor Imagery can be used differently depending on the purpose. In NFB, MI is considered the starter of cerebral plasticity, detecting feedback thresholds that are supposed to help stimulate the motor brain targets. More broadly in BCI, the feedback helps to modulate MI productions (Padfield et al., 2019).

To practice NFB, we must consider the ability of the participants after the stroke to perform MI or MA. Several questionnaires such as the Kinaesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) (Malouin et al., 2007) and the Motor Imagery Questionnaire-Revised Second Edition (MIQ-RS) (Loison et al., 2013) have been employed in the literature to evaluate the preference and the capacity of healthy subjects and post-stroke subjects to perform MI. The MIQ-RS can be an interesting tool because its evaluation showed no correlation between the ability to perform MI and the upper limb motor function (evaluated by the Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity (FMA-UE)) and also the cognitive function (evaluated by the Mini Mental State Examination) (Butler et al., 2012). Recently, a study made a point about the reliability of this questionnaire. No significant correlation was found between the results in MIQ-RS scores and the performance of BCI tasks in healthy subjects. It was highlighted that subjects with regular manual practices had better ability to perform BCI motor tasks (Rimbert et al., 2019). Similarly, Pillette's study did not find any influence of the initial KVIQ scores on MI performances (Pillette et al., 2021). Nevertheless, the KVIQ scores have been strongly correlated to offline BCI performances for the classification of left versus right hand MI (Vuckovic and Osuagwu, 2013). Thus, the results from the questionnaires must be taken cautiously. Another study showed that cognitive patterns could influence the capacity to perform MI, mainly the visuospatial performance and abstraction skills (Jeunet et al., 2015a). This literature suggests that many personal characteristics need to be taken into account to perform MI correctly and that the methods of assessing performance can be discussed.

Moreover, some studies showed the interest of doing a motivating and relevant MI task for the subject himself instead of a specific repeated movement (Strehl, 2014). In addition, interesting results in healthy subjects assumed that focusing on feedback (e.g. the feedback gauge) or focusing on MI strategy is not in favor of good performance for some people, considering that no mental strategy could lead to better performance for some individuals

(Kober et al., 2013). This suggests that the more spontaneous and natural the MI task is for the subject, the more effective it will be.

The MI technique is mainly studied in healthy subjects and is often unspecified in the literature. Therefore, there are many ways to practice MI or MA, depending on the participant's skills, preferences, performances, and purpose. In practice, this parameter remains uncontrollable. It also depends on its use. In the neuroscientific community, MI is used as an introduction to guide the participant toward the chosen feedback. Regardless of how the MI is done, the objective is to modulate specific brain areas. In some cases, the feedback is given to tell the person if they are activating the requested areas or not. In this case, the goal is to interact with the computer (for example, clicking on an image or button, writing a text, moving an avatar, etc.), regardless of the MI and the brain areas, and no neuroplasticity nor motor rehabilitation is expected from this technique.

Several arguments discuss the efficiency of MI in motor rehabilitation post-stroke. However, little is yet known about its action mechanism in stroke participants. The data acquisition of the brain activity might be adapted to the expected activity evoked by the MI properties for the different clinical contexts of the post-stroke population.

d. User's disability in BCI

A concept called "BCI illiteracy" emerged in the literature a few years ago concerning the ability of subjects to successfully perform or not BCI protocols. It is estimated from 15% to 30% of the population (Allison and Neuper, 2010) and may contribute to the limits of the feasibility of NFB studies. Some authors have shown that performance variation in BCI could depend on certain profiles (Ahn and Jun, 2015). In this review based on healthy subjects, they determined that psychological, anatomical, and physiological patterns could influence the ability to practice BCI. For example, music players were considered good BCI performers (Randolph, 2012). Moreover, fMRI studies in healthy participants have found that higher activation of SMA occurred for good BCI performers (Halder et al., 2011) and parietal and premotor brain areas were also more activated by them (Guillot et al., 2008). Once again, these results come from the literature on healthy subjects. We can imagine the additional difficulty when brain lesions happen for subjects who try to perform a BCI protocol. Cognitive, visuospatial, or motor lesions may worsen the difficulties to practice NFB and MI.

Thus, depending on the individual stroke subjects' profiles and the injured brain structures after stroke, the NFB protocol may be ineffective due to user incompetence, a risk of lower performance. **Before including participants in NFB studies, we must evaluate their ability to practice BCI tasks.** For example, it is suggested to use the KVIQ questionnaire for MI imagery tasks to determine the subjects' ability to feel and visualize the imagined movement. Equivalently, the 2nd Session Mental Rotation Test (Vandenberg and Kuse, 1978) can be used to determine their ability to mentally visualize a 3D object that rotates in space.

e. Clinical consideration

The clinical context should be considered in post-stroke NFB protocols. Patients may have symptoms that limit their access to this type of rehabilitation. Considering that these NFB therapies can be offered when other rehabilitation treatments are not sufficient, it means that the patient's clinical condition is more severe (upper and/or lower limb motor deficit, sensitive deficit, spasticity). Spasticity is a common symptom in 50% of stroke patients, and is often correlated with the severity of the motor deficit (Opheim et al., 2015). However, spasticity can interfere with the NFB protocol, particularly in the use of the interfaces and feedbacks used (See Section 3.c).

2. Towards an adapted technological system for post-stroke motor rehabilitation

The previous section highlights the importance of considering the singularity of the patients to improve the NFB training program with a better human-centered approach. At the same time, the diversity of existing NFB technological solutions increases. Therefore, it also seems essential to engage in a techno-centered reflection to cover the field of possibilities. For this purpose, we present the specialized technological systems that compose NFB therapies by separating them according to their functionality: acquisition system, signal processing, and feedback modalities. First, an acquisition system is needed to record brain activity. Non-invasive systems include ElectroEncephaloGraphy (EEG), functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS), functional Magnetic-Resonance-Imaging (fMRI), and MagnetoEncephaloGraphy (MEG). Once the brain activity has been measured, it must be processed to extract the relevant characteristics related to the brain biomarker. Finally, feedback based on the biomarker may be delivered in various possible forms, such as visually, haptically, or using multiple senses.

The two most studied systems in the literature are EEG and functional MRI. Nevertheless, there are intermediate systems in spatial and temporal resolution like fNIRS, with transportability advantages under development (Kohl et al., 2020; Mihara and Miyai, 2016). The primary technical goal of NFB research is to obtain the highest real-time information from brain activity in the most convenient and unobtrusive way, with the least setup time and calibration. The main persistent obstacle of these systems for their use in clinical practice remains their practicability in terms of equipment, technical mastery by a clinician (and the need for a trained patient to use the equipment), and its financial cost. Another limitation is the anatomical target reached depending on the acquisition system.

a. Acquisition System

The question of the acquisition system is important because of its impact on clinical practice and access to the brain structures. Currently, there are various non-invasive methods, including Electroencephalography (EEG), functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS), functional Magnetic-Resonance-Imaging (fMRI), and magnetoencephalography (MEG), each with its advantages and limitations (Table 1). All these systems have been tried for NFB in a

post-stroke context. Some tools, such as EEG, have been particularly developed because they are ancient technology and are easy to use in subjects with different clinical deficits. We will not mention invasive techniques as they are not very suitable for routine clinical practice yet. Instead, we focused more on EEG and MRI techniques which are more developed in the literature.

	EEG	fMRI	fNIRS	MEG
Illustration				
Principle	Measures the differences in electric potential between electrodes on the scalp.	Measures the blood-oxygen-level-dependent (BOLD) contrast: a change in magnetization between oxygen-rich and oxygen-poor blood correlated with neuronal activity.	Measures changes in the infrared light absorption between oxy-hemoglobin and deoxyhemoglobin from blood vessels on the surface of the brain.	Captures the magnetic fields generated by the movements of ions induced by the activity of neurons.
Biomarkers	ERD/ERS Connectivity	Bold in the ROI Connectivity	HbO value Mean change HbO and HbR	Modulation of µ rhythms
Spatial resolution	20 mm	1 mm	10 mm	15 mm

Temporal resolution	1 ms	1 s	10 ms	1 ms
Limitations	No	Metalic Implantable medical devices Cochlear implants Claustrophobia	No	No
Targets	Cortical	Cortical or deep	Cortical	Cortical
Estimated installation time	15-20 min Depends on the number of electrodes	1 to 10 min Depends on the motor deficit	1 to 5 min	1 to 5 min Depends on the motor deficit
Tolerability	++++	++	++++	+++
Side effects	No	No	No	No
Portability	Yes	No	Yes	No

Use in clinical practice	++++	++	+	+
Technical difficulties	Artefacts, movement	Artefacts, movement	Artefacts, movement	Artefacts, movement
Technical mastery		Requires trained personnel		Requires trained personnel
Equipment cost	100 - 20 000 euros	1-5 million + 300 euros per hour	50 000 euros	2 millions

Table 1: Summary of acquisition systems and their specificities used in NFB studies in post-stroke context.

(ERD: Event-related desynchronization; ERS: Event-related synchronization; HbO: oxygenated hemoglobin; HbR: deoxygenated hemoglobin; ROI: region of interest.)

i. EEG

The EEG is the most ancient tool for signal acquisition in NFB especially in the post-stroke context for upper limb rehabilitation. It allows the detection of pre-movement event-related desynchronization (ERD) and post-movement event-related synchronization (ERS) (Pfurtscheller et al., 1998) of mu and central beta rhythms, from electrodes placed on the scalp in front of the motor areas. The recorded brain signals are filtered and processed with specialized algorithms to obtain relevant information related to the movement.

EEG is the most used acquisition system in clinical practice (Bai et al., 2020), because of its simple access. There are no associated contraindications, and its use is well tolerated. In a modern era, the system has more and more electrodes with the possibility of high-resolution EEG and better spatial specificity. The acquisition system is transportable to the patient's bed or even to their home, but at the risk of a decreased performance (Nishimoto et al., 2018).

Nevertheless, EEG has limitations: many artifacts, limited spatial resolution, and deep structures are unattainable. Moreover, it also requires time for the installation and a shampoo for the gel systems, so many constraints for the often tired patients. New research to improve EEG acquisitions and make them more accessible in clinical post-stroke practice is turning to the use of dry electrodes (Grozea et al., 2011; Pei et al., 2018). This allows for increased accessibility and comfort. In the same way, the use of more targeted areas would allow a selection of electrodes and a less heavy and simpler acquisition system.

ii. Others

Other non-invasive systems have various points of interest for the spatial or temporal resolution (Table 1). The two most studied systems in the literature are EEG and functional MRI. Nevertheless, there are intermediate systems in spatial and temporal resolution like fNIRS, and with transportability advantages that are under development (Kohl et al., 2020; Mihara and Miyai, 2016). The primary technical goal of NFB research is to obtain the highest real-time information from brain activity in the most convenient and unobtrusive way, with the least setup time and calibration. The main persistent obstacle of these systems for their use in clinical practice remains their practicability in terms of equipment, technical mastery by a clinician (and the need for a trained person to use the equipment), and its financial cost. Another limitation is the anatomical target reached depending on the acquisition system.

Recently, there has been a growing interest in combining more than one brain activity measurement technology. The idea is to bring together different recording techniques that may be complementary to give back a more performant NFB. However, the application is challenging because two very different systems need to work together, synchronized, and without compromising real-time performance.

The principal hybrid system is an EEG-fMRI-NFB. The EEG system with a good temporal resolution allows it to complement the fMRI-NFB with a better spatial resolution. This approach enables the complementarity of these two modalities (Mano and Barillot, 2017;

Perronnet et al., 2018). A pilot study uses it in clinical practice for the motor rehabilitation of limb with chronic stroke participants (Lioi, 2020). Preliminary results suggest its feasibility, and more importantly, this study is a relevant way to understand the mechanisms and limits of NFB: only two subjects with a preserved CST and subcortical lesions succeeded in upregulating the ipsilesional primary motor cortex and exhibited a functional improvement of upper limb motricity. However, its use in clinical practice seems limited due to technical constraints.

The other hybrid system in development is fNIRS-EEG. This system is mobile, which could be used in a medical department. Although it was principally tested in healthy subjects, it could help to delimit the use of NFB (Buccino et al., 2016).

Finally, it seems that the effects of unimodal versus bimodal acquisition systems are in favor of the bimodal approach (Buccino et al., 2016; Perronnet et al., 2017). Commercial hybrid systems are emerging (*G.TEC, Neurolite*).

The principal barriers on the rise of NFB related to the device are its access in the medical department, its cost, and the ability of a practitioner to use it daily. To advance in the research and to use it in a NFB context, we probably need to automate the modulation tools and facilitate their use for clinicians. **Therefore, to reach a common use, the acquisition systems must respond to some issues: accessibility, comfort, while remaining effective and accurate, and adapted as much as possible to the clinical post-stroke context.**

b. Different approaches for signal processing

Another dimension to consider is the processing techniques for the EEG signal as it is the most used acquisition system at present. Concerning MRI or NIRS acquisitions, data extraction is also a technical and engineering challenge that will not be discussed here, as EEG is currently the most common signal. The large variety of algorithms to process the raw EEG data leads to different results and may affect the quality of the biomarker recording. We suggest considering the pathophysiological characteristics of the stroke population to offer an adapted signal processing method that may lead to better rehabilitation techniques. As explained in the meta-analysis by (Mansour et al., 2021), the recorded EEG raw signals must follow a pipeline in order to extract relevant information that can later be translated into feedback for the user. This pipeline involves three stages: preprocessing, feature extraction, and classification.

The preprocessing stage aims at removing artifacts caused by muscle activity, or any other noise from the environment by applying spectral, temporal, and/or spatial algorithms. One of the most used techniques in BCIs for stroke rehabilitation is a band-pass filter between 8-30 Hz to extract relevant brain waves (Lotte et al., 2018).

The feature extraction stage has the objective of detecting relevant and distinctive characteristics of biomarkers. In Mansour et al., (2021) meta-analysis, the most used features were band power (BP) features, common spatial pattern (CSP) features, and filter bank common spatial pattern (FBCSP) features. The group of studies that used band power features

had the highest significant effect on motor function recovery. The authors suggest that in the long term the use of BP features potentially helps subjects to better modulate their brain patterns, leading to better motor recovery whereas the FBCSP features led to a better BCI-performance.

Choosing a classifier is not a trivial task either. This choice depends on a variety of factors such as the tasks, number of classes, the extracted features, the subject profile, among others. Due to the heterogeneity among studies, comparing the classifier's performance and its efficiency in motor rehabilitation is highly challenging. An effort was made by (Bashashati et al., 2015), where they used several standard datasets to compare, in a general framework, seven classifiers with two different feature extraction methods involving band power. Contrary to the popular belief of linear discriminant analysis (LDA) being the best classifier for sensorimotor BCIs, the authors suggested that for a given subject, the choice of a determined classifier relies on the feature extraction method. There has been a growing interest in deep learning methods for MI classification. A recent study (Avilov et al., 2020) tested three deep learning methods, including DeepConvNet, ShallowConvNet, and EEGNet, to detect MI with Median Nerve Stimulation (MNS) versus MNS during rest to prevent Accidental Awareness during General Anesthesia. The authors demonstrated that the deep learning network EEGNet outperformed not only traditional classifiers like CSP-LDA and the minimum distance to Riemannian mean algorithm (MDRM), but the other two deep learning architectures as well. However, further studies must be made using these methods for stroke participants. Hence, more studies on the comparison of the signal analysis process in BCIs-NFB for the post-stroke population are required to arrive at a conclusion for the selection of such algorithms according to the participant's characteristics.

As previously stated, the principal biomarker used to detect movement-related patterns in the NFB is the ERD. However, new biomarkers are emerging, such as connectivity. They consider the brain's ability to communicate at distance and functionally interact in a network (Gonzalez-Astudillo et al., 2021; Mottaz et al., 2015). One double-blind controlled study used it in post-stroke motor rehabilitation with a significant clinical result (Mottaz et al., 2018). However, in this study, subjects were not asked to perform mental imagery techniques. Recent evidence suggests that it may be possible to use indices of functional connectivity using mental imagery tasks (Cattai et al., 2021). More studies are needed to understand the differences observed.

A wide range of signal analysis tools is used in the studies and significantly change the types of analysis. One challenge would be to homogenize the computer processing of brain signals between studies, or at least to include a condition common to all studies to ensure comparisons between them. Then, the use of new biomarkers, classifier performance, and signal processing algorithms adapted to pathophysiological knowledge and brain function after a stroke is a new perspective for the development of efficient acquisition systems.

c. Feedback modalities

Delivering feedback in BCIs and NFB therapies has been proven relevant so that users may learn the task effectively and improve their performance (Jeunet et al., 2015a). These closed-loop interfaces are key for stroke rehabilitation by establishing a link between the desired movement and the body by generating proprioceptive activity in the paralyzed limb, stimulating neuroplasticity, and having an important effect on motor recovery (Lopez-Larraz et al., 2018). Consequently, we explored the most common feedback modalities present in the literature. Unimodal feedback involves only one type of feedback related to a single sense only, such as visual or haptic modalities. Naturally, some multimodal approaches are starting to emerge, using two or more types of feedback, aiming for better and more intuitive control of the BCI (Gürkök and Nijholt, 2012), and potentially, an improvement in the rehabilitation process.

i Visual feedback

1 Standard design

Visual feedback gives information to the users about their control performance through a graphical interface via a screen. Despite its simplicity, this type of feedback has not been broadly explored in control trials for stroke rehabilitation and has been further studied in combination with other modalities.

In (Pichiorri, 2015), a study was conducted with 28 subacute stroke participants, giving visual feedback every time motor imagery was detected. The feedback consisted of a visual representation of the participant's hands displayed on a white blanket that covered them. When MI activity was detected and it reached a predefined target, the virtual hands performed a grasp and finger extension movement. A feasibility study (Prasad et al., 2010), proposed a visual environment where 5 chronic stroke participants were meant to place a ball inside a basket by performing MI of the left or right hand. Despite the moderate BCI performance, participants showed an improvement in clinical rehabilitation measures. In (Mihara et al., 2013), 10 post-stroke participants performed video-guided motor imagery of flexion and extension of the elbow as well as finger extension. Then, the video was replaced by a bar serving as NFB triggered by hemoglobin signals from a NIRS system. Ten more participants were allocated to a sham group, where the NFB was given randomly. The participants receiving the hemoglobin-triggered NFB presented greater improvement in the clinical measures as well as in the imagery-related cortical activation in the premotor area.

Another study (Rayegani et al., 2014) was conducted with 30 chronic-stroke participants where visual NFB was complemented with occupational therapy and compared to conventional therapy or biofeedback associated with conventional therapy. In this case, the visual feedback was given by the means of a computer screen where a three-boat race was displayed. If the subject was able to keep sensorimotor rhythm (SMR) power above a predefined threshold and beta and theta waves power below another threshold, then the participant's boat would advance further than the other two boats. The NFB and biofeedback therapies resulted in similar improvements in hand function to conventional therapy alone.

However, the NFB modality showed an improvement in SMR power, suggesting the visual feedback helped the motor imagery task.

All these studies aimed at giving visual feedback, sometimes as straightforward as a moving bar, or as complex as virtual hands, providing either abstract or realistic feedback regarding the movement to be performed. A way to adapt this feedback to the participants' needs is to take into consideration their preferences, for instance, preferred colors or the participant's physical characteristics in case there is an avatar so that it may resemble them. However, with the rise of virtual reality, more complex and controlled environments have emerged, which provide better engagement than simple stimuli and better control over multisensory stimulation.

2. Virtual Reality-based feedback

BCIs, in combination with a virtual reality (VR) environment, also aim at promoting neuroplasticity and motor recovery by controlling virtual or real devices (Wen et al., 2021). Although the feedback in VR is visual, immersive VR (IVR) requires specific material as a head-mounted device (HMD), which represents a challenge when coupling it with BCI technology. The VR HMD must be carefully positioned so that it does not interfere with the electrodes placed on the scalp. The system REINVENT in (Vourvopoulos et al., 2019) is an example of this type of feedback. They used an Oculus Rift headset to show a virtual avatar arm by the means of IVR once MI was detected with an EEG. Besides proving the feasibility of VR-based BCIs for stroke participants, they showed an increase in the clinical assessment scores after using the device and verified users' acceptability. This study demonstrates that IVR can be used in stroke participants, however, the costs and technical complexity of the system must be taken carefully into consideration. In addition, some people may report vertigo, nausea, and/or dizziness when using VR, and participants with visual impairments may not benefit from this solution.

Overall, VR allows offering more controlled environments and some of them closer to a real-life situation, which might result in an increased attachment to the therapy. Further studies are required to evaluate its therapeutic effects but also to verify the compatibility between the VR headsets and the signal acquisition systems, such as EEG headsets.

ii. Haptic feedback

The term "Haptic" refers to "sensory and/or motor activity of the skin, muscles, joints, and tendons" (ISO, 2011 244: 1). In (Fleury et al., 2020), a classification of haptic interfaces used for BCIs was suggested based on two senses: 1) the tactile sense, which involves the mechanoreceptors found on the skin, and 2) the kinesthetic sense, associated with the receptors found in muscles, tendons, and joints. Until now, most controlled trials with stroke participants

that involve haptic feedback have tested mainly two types of interfaces: functional electrical stimulation and orthoses, including robots and exoskeletons. The profile of the post-stroke participant may influence the choice of the device that will deliver the haptic feedback.

1. Functional Electrical Stimulation

Functional electrical stimulation (FES), a subtype of neuromuscular electrical stimulation (NMES), uses surface electrodes to deliver electrical stimulation. In this way, one can artificially induce functional muscle movement that might be used for daily-life activities (Marquez-Chin and Popovic, 2020; Popović, 2014). The intensity of such stimulation can be varied to determine the level of contraction and the muscles involved. This includes sensory threshold FES (Corbet et al., 2018), a type of electrical stimulation that will not induce movement, but its effects on stroke participants are yet to be explored.

This type of feedback can be used for the motor recovery of lower or upper limbs. In the work presented in (Chung et al., 2020), a BCI using FES feedback was tested to evaluate its effects on postural control and gait performance in participants with hemiparetic chronic stroke. The stimulation was delivered in the tibialis anterior, with or without the use of a BCI. Gait velocity, cadence, and step length increased significantly after the BCI-FES training compared to the FES-only training, suggesting the system has potential advantages for stroke hemiparetic participants.

FES has also been used for upper limb rehabilitation involving reaching and grasping movements. In (Ibáñez et al., 2017) a BCI was tested where FES was triggered once reaching movement intention was detected by EEG signals. The clinical assessment (FMA-UE and stroke impact scale) of four stroke participants improved significantly after using the system, and the participants' assessment showed their acceptance of the solution. The protocol in (Biasiucci, 2018) aimed to help recover the hand extensors by triggering the FES every time MI was detected. A control group of 13 stroke participants had FES triggered independently of the brain activity, while the BCI-FES group of 14 stroke participants activated the system according to the MI activity. Contrary to the control group, the BCI-FES group showed significant functional motor recovery.

FES feedback can be used in other contexts than reaching and grasping. A randomized controlled trial was presented in (Jang et al., 2016) to treat shoulder subluxation. Both the BCI-FES and FES-only groups consisted of 10 stroke participants. The BCI-FES group had the FES system triggered when EEG patterns corresponding to shoulder motions were detected. The participants in this group were watching a video of the actions to perform and would then attempt to perform them by themselves. After using the BCI-FES system, four scores of clinical

assessments improved, while only three scores of the FES-only group improved. Their results suggest this training may help in the motor recovery of the shoulder in stroke participants.

Additionally, FES can be complemented with action observational methods like in (Kim et al., 2016a) where 30 chronic-stroke participants observed videos of daily life tasks. Fifteen participants had an EEG system that was used to measure attention level and motor imagery. Whenever these two reached a defined threshold, FES was triggered to stimulate the extensors of the wrist. Their results showed a significant increment in clinical assessments of the participants using the BCI-FES system versus the 15 participants in the control group following conventional therapy.

FES feedback systems have proved to be relevant for the motor recovery of stroke participants. Nevertheless, they present some limitations such as the need for specific devices that also require specialized personnel for operation, and the limb muscles should be available, which could be a problem when spasticity is present.

2. Orthoses and Robots

Orthoses, such as exoskeletons, and robots are being used to help the participants perform a specific movement. In this context, most of the controlled groups are presented with sham feedback where the exoskeleton movement is independent of the MI task.

Exoskeletons allow assisting the participant in performing the movement and to give some proprioceptive feedback when coupled to a BCI. Indeed, most of the developed devices train the finger extension once MI has been detected, as most stroke participants present spasticity in the form of a closed hand. One study (Ramos-Murguialday et al., 2013) involving 32 post-stroke subjects, studied the effects of an orthosis that performed reaching and grasp movements that were either dependent on the brain activity or randomly delivered. A larger increase of the clinical assessment (FMA) was observed on the subjects that followed the NFB protocol rather than the control group. In (Bundy et al., 2017), a powered exoskeleton opened and closed the hemiparetic hand of ten chronic stroke participants. The NFB training was done at the participant's home for 12 weeks. An increase in the primary clinical assessment (ARAT) showed the feasibility of successfully performing NFB training at home with an exoskeleton. Lastly, a multicenter study consisting of 74 post-stroke participants, showed a larger increase in the FMA and ARAT scores of the BCI-controlled exoskeleton group than the control group.

Robots also aid with movement execution after MI. An example can be found in (Bhagat et al., 2020), where they used the MAHI EXO-II device to help with elbow motor recovery. The robot would trigger whenever a motor attempt was detected with EEG and

corroborated with EMG. No sham feedback was presented, however, the participants that followed the protocol presented significant improvements in arm/hand movements and coordination but not in hand strength and velocity, which was expected as the robot focuses on the elbow. On the other hand, in the study presented in (Várkuti et al., 2013), a Manus robot, used for shoulder and elbow recovery, was activated whenever MI was detected or 2 seconds after no activity was detected. Their results showed an improvement in clinical scores and in functional connectivity, which was measured by resting-state fMRI.

One difference between exoskeletons and robots is their portability. While most robots are grounded to the floor or a base, and cannot be taken out of the hospital environment, some exoskeletons are portable. In this case, the participants may take the device to their home and follow the rehabilitation process in a more comfortable and familiar environment, which may increase acceptability and adherence. In addition, the therapists or any other qualified personnel do not have to be always present with the subject, allowing them to take care of more participants at the time. An example of a portable BCI-exoskeleton device is the IpsiHand by Neurolutions, recently approved by the Food and Drug Administration of the United States of America.

These types of devices should be conceived so that they are adaptable to the morphology of the participants, especially for those who present spasticity. Moreover, some of them (like hand exoskeletons) may be adapted to the environment, whether it is at home or the hospital.

Haptic devices allow greater interactivity of the stroke subjects with the BCI by providing sensorimotor feedback. In this way, the subjects may understand better how to modulate their brain signals, which may result in better recovery. Nevertheless, these devices must be adapted to the limitations of the participant, physical and cognitive, to their environment, and to their rehabilitation needs.

iii. Multimodal Feedback

Multimodal feedback in BCI is described as a type of feedback where two or more sensory modalities are stimulated as a response to brain activity. Most efforts have focused on combining visual feedback with a haptic one, as it is expected to deliver a better experience to the user and result in improved performance (Gürkök and Nijholt, 2012). Naturally, one can say that feedback resulting in movement, such as FES, robots, and exoskeletons combine haptic and visual modalities. Because they reproduce movement, the participant can feel and see their limb moving. One way to isolate this feedback would be to cover the limb so that the participant cannot see it. However, most studies have not made this differentiation, making it hard to evaluate the effects of these visual stimuli.

Future perspectives may combine other types of feedback. An example can be visual feedback with a vibrotactile one, as in (Jeunet et al., 2015b; Leeb et al., 2013; Pillette et al., 2021), yet, it has to be tested in the stroke population. This type of feedback has proven to liberate the visual channel so that subjects can pay attention to other events such as distractors (Jeunet et al., 2015b; Leeb et al., 2013). It could also be complemented with robots, exoskeletons, or auditory feedback.

As we have seen, the feedback modality in the presented studies has been independent of the participants' profiles. Here again, the diversity of solutions opens up possibilities for adaptation to the singularity of patients. Indeed, the feedback can be informational (score, performance gauge, boat race, etc.), more embodied (first-person view of virtual hands, haptic feedback, etc.), or even assistive devices (robotics, orthoses). However, homogenization of the participants' profiles and in the protocols should be done so that studies may be compared. Questions also remain to be answered regarding the possible mental load or dissociation of attention in the face of multimodality for patients who are tired and have a reduced attentional capacity. In particular, the synchronization or not of feedback is also a track to explore. An additional dimension to be evaluated is the effect of the feedback on the participants' motivation and overall user experience, which is commonly overlooked. It is possible that the personal emotional and pragmatic experiences of the participants have an important role in the NFB training outcome, thus they should be taken into consideration. Then, different brain stimulation can be offered according to the feedback used and its physiological loop implication as to the visual and/or proprioceptive loop.

3. Discussion

a. Summary of feedback, clinical context, and signal acquisition system

We summarized the different feedback modalities presented in the literature, along with the time elapsed since the stroke, lesion location, type of stroke, measurements employed for the clinical assessment, and the signal acquisition system to offer a concise comparison between studies (Table 2). While all studies indicate the time since stroke, this is not the case for the stroke type: ischemic or hemorrhagic, nor for the lesion site, which are often not mentioned. This missing information represents a comparison obstacle to propose feedback according to the participant's characteristics associated with the stroke.

Until now, it appears the type of stroke, whether ischemic or hemorrhagic, does not influence the feedback modality. Similarly, the type and severity of the participant's deficit are often not taken into consideration for the type of feedback. In addition, some authors prefer to include participants with subcortical lesions as there is no damage on the cortex and participants are less likely to present cognition impairments. Most of the studies have been conducted with

chronic participants, while just a few in the subacute population, and none in acute participants. Once the participants have been stabilized and the motor impairments have been defined, the rehabilitation process may start, which is most common during the chronic phase.

Type of Feedback	**Study**	**Time Since Stroke**			**Lesion Location**	**Type of Stroke**		**Measurements for Clinical Assessment**	**Signal Acquisition System**	**Features**
		Chronic	***Acute***	***Subacute***		**Ischemic**	**Hemorrhagic**			
Visual	Pichiorri and al., 2015			✓	Unilateral, cortical, subcortical, or mixed stroke	✓	✓	FMA-UE, MRC, NIHSS, upper limb section of the MAS for spasticity	EEG	Band Power
	Prasad and al., 2010	✓			NI	NI	NI	ARAT, NHPT, GS, McI	EEG	Band Power
	Mihara and al., 2013			✓	Subcortical (Putamen,	✓	✓	FMA-UE, ARAT, MAL, KVIQ-10	NIRS	Band Power

					Corona radiata)					
	Rayegani and al., 2014	✓			NI	NI	NI	JHFT	EEG	Band Power
Immersive Virtual Reality	Vourvopoulos and al., 2019	✓			Subcortical	NI	NI	FMA-UE, MAS, SIS	EEG	Band Power
Functional Electrical Stimulation	Chung and al., 2020	✓			NI	✓	✓	TUG, BBS	EEG	Band Power
	Ibañez and al., 2017	✓			Middle cerebral artery	✓	✓	FMA-UE, Stroke Impact Scale	EEG	Band Power
	Jang and al., 2016	✓			NI	NI	NI	Shoulder subluxation: vertical	EEG	Band Power

								distance, horizontal distance. Pain: visual analogue scale (VAS). Manual Function Test (MFT)		
	Kim and al., 2015	✓			NI	✓	✓	FMA-UE, MAL, MBI, ROM of paretic arm	EEG	Band Power
	Biasiucci and al., 2018	✓			Subcortical, Cortical	✓	✓	FMA-UE, MRC	EEG	Band Power
Exoskeleton	Bundy and al., 2017	✓			Subcortical, Cortical	✓	✓	ARAT, MAS	EEG	Band Power

	Frolov and .al, 2017	✓		✓	Subcortical, Cortical	✓	✓	FMA-UE, ARAT	EEG	Band Power
	Ramos-Murguialday and al., 2013	✓			Subcortical, Cortical	NI	NI	FMA-UE	EEG	Band Power
Robot	Varkuti and al., 2013	✓		✓	NI	✓	✓	FMA-UE	EEG	Band Power
	Bhagat and al., 2020	✓			Subcortical, Cortical	✓	✓	FMA-UE, ARAT, JHFT, pinch and grip strengths	EEG	Band Power

Table 2: Summary of types of feedback versus the time since stroke, lesion location, type of stroke, measurements employed for the clinical assessment, signal acquisition system, and features used for classifications. Abbreviations: NI: No information was provided by the authors. Abbreviations of measurements of clinical assessment: FMA-UE: Fugl-Meyer Assessment for upper extremity, MRC: Medical Research Council scale for muscle strength, NIHSS: National Institute of Health Stroke Scale, MAS: Modified Ashworth Scale, ARAT: Action Research Arm Test, NHPT: Nine Hole Peg Test, GS: grip strength, McI: upper limb movement and motor control: Motricity Index, MAL: Motor Activity Log, Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire, JHFT: Jebsen Hand Function Test, TUG: Timed Up-and-Go test, BBS: Berg Balance Scale, MBI: Modified Barthel Index, ROM: Range Of Motion, SIS: Stroke Impact Scale

b. Neurofeedback Limitations

i. Study protocols limitations

For over a decade, numerous studies have focused on the NFB for post-stroke rehabilitation but with heterogeneous protocols, which causes several problems to study their efficacy. This heterogeneity may lead to significant confusion in the analysis of these studies, with biases and difficulties in a systematic assessment.

1. Heterogeneity in the conduct of the protocol

The duration and time of the NFB therapies vary widely throughout the protocols. Bai's meta-analysis showed the diversity of the protocols in 14 randomized and controlled studies (Bai et al., 2020). They included an average of 15 sessions (from 6 to 30 sessions, 2 to 5 times a week, 30 minutes to 1h30 per session) with a total average of 12 hours of NFB therapy (from 1h to 24h in total). The duration and the repetition of the motor imagery (MI) trials also varied across the different studies: from 4 to 18 seconds. In general, clinical and cortical significant results were highlighted in protocols performing several hours (more than 10 hours) of NFB (Ramos-Murguialday et al., 2013).

We noticed a high heterogeneity in the control groups of the studies. For instance, in studies where a FES system was evaluated alongside NFB, the control groups vary among each other. In some studies, the control group will consist of a FES-only system (Jang et al., 2016) while in other studies the control group concerns only the BCI without any feedback. Moreover, in (Kim et al., 2016b), the effects of a BCI-FES were compared to conventional therapy. This difference in protocols may represent a problem when trying to compare and evaluate their efficiencies. Therefore, we suggest evaluating the following conditions whenever possible: conventional therapy only, brain modulation without any feedback, sham feedback (i.e., feedback independent of the brain activity), and finally NFB with sensorial feedback, which is a closed-loop BCI.

2. Clinical ability to practice NFB

Lastly, an important limitation of these studies is the type of brain injury acquired and the resulting sequelae (Broussy et al., 2019). Theoretically, the goal of NFB is to modulate motor areas related to motor deficits. However, in many cases, the lesions also affect other areas resulting in combined impairments of sensitivity, vision, language, and cognition, which may alter the ability to practice NFB. Therefore, most studies exclude the subjects with these disorders from their cohort, for they are judged to be troublesome for the correct application of the protocol. This choice leads to two limitations: a lack of representation of the general post-

stroke population who often have several clinical impairments and not only motor ones, and a challenge in establishing the threshold level of symptoms that may interfere with performance in NFB.

3. Heterogeneity in the upper limb evaluation

Most studies in NFB post-stroke motor rehabilitation focus on upper limb rehabilitation because its deficiency remains a major issue after stroke (Nakayama et al., 1994). The majority of studies used common motor upper limb scales such as FMA-UE, ARAT, which is in line with a meta-analysis on the outcome measures of stroke rehabilitation studies on the upper limb (Santisteban et al., 2016). Other studies used functional scales such as MAL, BBS, or global motor scales such as MRC and NIHSS (Table 2). This diversity in the pre and post-intervention assessments increases the difficulty of comparing them. Nevertheless, most of them highlight significant positive differences after NFB training on the clinical scales used which globally demonstrates the efficacy of the protocols. Multiple reviews and meta-analyses have shown these results (Bai et al., 2020; Carvalho et al., 2019; Kruse et al., 2020; Lopez-Larraz et al., 2018). Another limit concerning these scales is their ceiling effect that can mask the evolution of the subjects.

4. Evaluation of the user's experience

To perform a coherent and useful NFB protocol, we also need to know if the studies satisfy the participants and meet their expectations. Indeed, models of care are shifting from a disease-centered model to a more complex human-centered model (Graffigna et al., 2013). Thus, the increased demand for wellness leads to questioning the boundaries between care and treatment, and to propose so-called positive technologies (i.e., that provide positive personal experiences by stimulating positive emotions, a form of connectivity between humans, caregiver-patient for example, an acceptance and engagement in the care pathway). However, few studies focused on the user's sensation and experience after using the devices (Chowdhury et al., 2018; Foong et al., 2020). Most studies tried to test the feasibility of using new devices (EEG cap, acquisition system, ease of set-up) with encouraging results (Jochumsen et al., 2020; Nishimoto et al., 2018).

5. Accessibility to NFB training on an outpatient basis

We must consider the possibility of accessing NFB training according to the subject's environment. Most studies performed the NFB training at the hospital on an outpatient basis when the participants were in a better general condition but still suffered motor deficiency and needed rehabilitation. At the early stage of stroke, few studies have used portable devices to practice NFB training at the patient's bedside (Hashimoto et al., 2021). Two studies focused on

testing the devices at the subject's home. In order to allow better compliance with a complete four weeks NFB program for three chronic post-stroke participants, one study provided home-based practice to follow NFB training, with cortical changes highlighted for these subjects (Zich et al., 2017). Another study used exoskeleton feedback to provide proprioceptive stimulation in a 12 weeks program for 10 chronic stroke subjects, with a statistical improvement in upper limb motor function and proof of technical feasibility at home (Bundy et al., 2017). Portability allows the participants to take the device with themselves, which may increase the time dedicated to the rehabilitation process, as well as comfortability by using it at home.

To summarize, the heterogeneity of the NFB protocols does not allow a reliable comparison of the studies between them, nor a clear visualization of the parameters of the studies to bring interesting results to be applied in clinical practice.

ii. Feedback limitations

We offer a general overview of the clinical limitations for specific feedback, providing a glance at the main points to consider (Table 3). These limitations include especially aphasia, ataxia, spasticity, hemiparesis, skin injuries and/or diseases, metal implants, pacemakers, among others. However, other dimensions are often not taken into consideration such as the need for experienced operators, adaptability of the device, and the financial investment.

The need for an experienced operator is relevant to consider as it will affect other dimensions, like portability and financial cost. When certain feedback requires a specialist, such as a technician or a physical therapist, the use of the device will be most likely constrained to a clinical environment and naturally, its overall cost will increase. Indeed, the financial investment dimension can be linked to the feedback device itself, as well as other costs like therapists, technicians, and/or hospital or rehabilitation center fees. In addition, the financial cost may increase proportionally to the complexity of the technology involved. For example, an EEG-compatible headset is needed for immersive VR, increasing the cost, while visual feedback using just a screen might be more financially accessible. On the other hand, a device that can be operated by the subject or a relative increases the possibility of taking the device to the patient’s home, but this requires that the patient accepts and engages in their rehabilitation.

	Visual	**Virtual Reality**		**Haptic**		
		Immersive	*Non-immersive*	*Robots*	*Exoskeletons / Orthoses*	*FES*

Solution Characteristics						
Portability	Possible	Possible	Possible	Not possible	Possible	Possible
Adaptability	Yes/High	Yes/High	Yes/High	Low	Medium	Yes/High
Experienced operator	Not needed	Maybe	Not indispensable	Yes	Depends on the complexity of the device	Yes
Financial Investment	Medium	High	Medium	High	High, some low-cost approaches possible	High
Clinical Limitations						
Spasticity				Might affect	Depends on severity	Might affect
Severe aphasia	-	-	-	-	-	-
Severe ataxia	Might affect		Might affect	-	-	-
Metal implants						-
Pacemakers						-
Skin injuries or diseases					Might affect	-

Visual impairment	-	-	-			
Seizures	-	-	-	-	-	-
Severe hemineglect	-	-	-	-	-	-
Severe arthritis	-			-	-	
Cognitive Impairment	-	-	-	-	-	-

Table 3: Properties to take into consideration while selecting the feedback nature for a post-stroke subject. The "-" symbol means that the presence of the clinical limitation minimizes the possibility of using the feedback modality.

b. General Recommendations for an adapted Neurofeedback for stroke

After reviewing the extensive literature on NFB therapy for post-stroke motor rehabilitation, we concluded that providing guidelines for an adapted therapy is premature as there are still plenty of questions to be solved regarding the different aspects we have previously presented, such as the anatomical targets to mention one. Nevertheless, we suggest some recommendations of the most important aspects to be considered when selecting the type of feedback modality. Alternatively, we offer research perspectives that will allow the scientific community to find answers to the questions that will allow us to offer an adapted NFB therapy for the post-stroke population.

In Table 3, we have summarized the different properties to consider while choosing a type of feedback. We suggest involving frequently overlooked aspects such as the device's portability, adaptability to the participants and thus their environment, the financial investment, and the possible need of an experienced operator to use the device. It is important to note that these dimensions are in constant interaction with each other thus changing one or a few of them will impact the others.

We also suggest developing feedback that may be adjusted to the participant's limitations and characteristics, for example, adapting to the physical constraints of the participant, like difficult access to the limb due to spasticity, or personalizing an avatar to resemble the participant's real limb. Finally, another key property includes clinical limitations. Most studies focus on selecting the participants according to the feedback modality. However, we propose an approach that recommends the feedback according to the participant's needs and limitations. For this reason, it is important to consider the clinical limitations of each type of feedback.

c. Perspectives

By summarizing the work on NFB therapies in post-stroke motor rehabilitation, we highlighted the difficulties of improving the techniques in light of current knowledge and we have talked about the use of NFB in a real clinical context. The first point to deepen is the lack of homogeneity of the studies, preventing the data comparison. In (Jeunet et al., 2018), the author already suggested that the technical parameters used in NFB must be adapted. More recently, an interesting review tried to make recommendations and further work to improve NFB protocols, focusing on somatosensory impairments as an important limit in this therapy (Pillette et al., 2020). In this review, we expand this point of view by considering all the settings individually which constitute the studies in NFB and proposing new research perspectives in the light of recent developments. The main strategy to adopt is first to homogenize the studies and test these different parameters to better understand their indication. Even if the suggestion of adapting the NFB to the clinical context seems paradoxical, it is crucial to progress in the way of adapting to the needs of patients in their heterogeneity. From these different data, adaptive protocols may emerge. **It is recommended for future studies, whether they are feasibility studies or controlled randomized trials, to report homogenized information about the clinical context so that further analysis may be done on these dimensions and more adapted NFB therapies may be offered to the participants.**

To improve the state of research, we must take into consideration the global situation of the participants, including their clinical context and the technical parameters to adapt. Several lines of research in this area are, in our opinion, possible directions for adapted NFB (Figure 3):

- The modalities of NFB according to the post-stroke time (Section 2a);
- The distinction of the type of NFB according to the lesion (subcortical, cortical, size and impact of adjacent anatomical structures, network) (Section 2b);
- The weighting of stimulation according to the localization, the motor skills to be rehabilitated, evolving in the course of time after stroke (Section 2a, 2b);
- A more precise understanding of the motor imagery process in post-stroke subjects

(Section 2c,2d);

- ❖ Equipment and protocols adapted to the clinical reality of stroke subjects, to their physical and cognitive deficits, accessible to the practitioner and the subjects. Systems accessible for inpatient or at home, convenient for daily use (Section 3a);
- ❖ The search for new locations to target NFB or new biomarkers. This takes better account of the motor area network (Section 3b);
- ❖ Automated systems but adapted to the patient's clinical evolution (Section 3a, 3b);
- ❖ Feedback adapted to the clinical deficit and identification of modalities for potentiating neuromodulation (Section 3c);
- ❖ Evaluation of the acceptability, user experience, satisfaction and well-being during the protocols by the patient and the therapist, which is currently almost non-existent (Section 4b);

In this review, we were interested in the adaptation of the NFB to a post-stroke population, taking into account the maximum number of criteria and thus we considered research perspectives (Figure 3). A further proposition could be to consider all these criteria to the subject, perfectly suited to his/her needs to obtain the most effective treatment and taking into consideration his/her personal preferences. This concept is future-oriented but highlights the need to take into account all the parameters, including at the individual level, as explained in this review to enhance the therapies. In this last perspective, we would no longer speak of "adaptation" but of "personalization". As explained in Biro's study, "Personalized medicine refers to a medical model using molecular profiling for tailoring the right therapeutic strategy for the right person at the right time" (Bíró et al., 2018) The best rehabilitation would be an active search for the most effective solution for an individual.

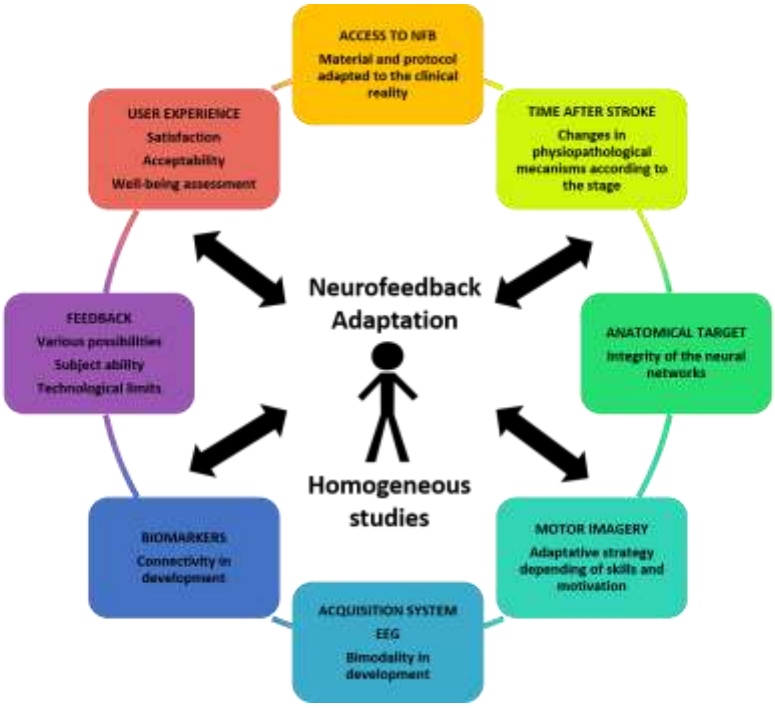


Figure 3: Clinical, electrophysiological, pathophysiological, and material parameters to be taken into account in an NFB study

4. Conclusion

We have scanned the different parameters constituting an adapted NFB for post-stroke recovery. Although guidelines are hard to establish, we have summarized the possibility of selecting each important factor to build a NFB protocol adapted to the post-stroke subject and the technical requirements. Some parameters can already be partly adapted to the clinical deficit of post-stroke subjects, such as the types of feedback. Other parameters are being explored: bimodality of the acquisition systems, other motor pathway targets, target adaptation over time, among others.

A better understanding of the physiopathological phenomena after a stroke based on modern neuroscience and larger homogeneity of studies and protocols will allow us to circumscribe the field of use of NFC better. Several lines of research remain to be developed to optimize this treatment method. NFB techniques remain innovative approaches and their common use practice is far from widespread. Therefore, new approaches, as close as possible to post-stroke subjects, must be considered.

We developed here an overall thinking including the clinical context surrounding the patient and the technological considerations from BCI literature. This original work has repositioned the use of NFB in a real clinical context and is trying to advance in the reflection of brain modulation strategies for the treatment of post-stroke sequelae. We need to adapt the methodology used in the protocols as close as possible to the needs of the target populations. Therefore, these protocols need to be as descriptive and transparent as possible to better understand their application and compare them to allow for evidence-based adaptation of NFB therapy. Indeed, the success of a method actually depends on multiple parameters. The challenge will be to obtain a system that can be widely used while remaining acceptable, accurate, and adaptive to be as efficient as possible. NFB remains an open door for future research.

Acknowledgments

We thank Daniela Freire for the complete proofreading in English of this article. The authors acknowledge the support of the French Agence Nationale de la Recherche (ANR), under grant ANR- 19-CE33-0007 (project GRASP-IT).

Conflict of Interest Statement

The authors declare that there is no conflict of interest.

References

Ahn, M., Jun, S.C., 2015. Performance variation in motor imagery brain–computer interface: A brief

review. Journal of Neuroscience Methods 243, 103–110. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01.033

Allison, B.Z., Neuper, C., 2010. Could Anyone Use a BCI?, in: Tan, D.S., Nijholt, A. (Eds.), Brain-Computer Interfaces: Applying Our Minds to Human-Computer Interaction, Human-Computer Interaction Series. Springer, London, pp. 35–54. https://doi.org/10.1007/978-1-84996-272-8_3

Avilov, O., Rimbert, S., Popov, A., Bougrain, L., 2020. Deep Learning Techniques to Improve Intraoperative Awareness Detection from Electroencephalographic Signals, in: 2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). Presented at the 2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) in conjunction with the 43rd Annual Conference of the Canadian Medical and Biological Engineering Society, IEEE, Montreal, QC, Canada, pp. 142–145. https://doi.org/10.1109/EMBC44109.2020.9176228

Bai, Z., Fong, K.N.K., Zhang, J.J., Chan, J., Ting, K.H., 2020. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. J Neuroeng Rehabil 17, 57. https://doi.org/carva

Baniqued, P.D.E., Stanyer, E.C., Awais, M., Alazmani, A., Jackson, A.E., Mon-Williams, M.A., Mushtaq, F., Holt, R.J., 2021. Brain–computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. J NeuroEngineering Rehabil 18, 15. https://doi.org/10.1186/s12984-021-00820-8

Bashashati, H., Ward, R.K., Birch, G.E., Bashashati, A., 2015. Comparing Different Classifiers in Sensory Motor Brain Computer Interfaces. PLoS ONE 10, e0129435. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0129435

Bhagat, N.A., Yozbatiran, N., Sullivan, J.L., Paranjape, R., Losey, C., Hernandez, Z., Keser, Z., Grossman, R., Francisco, G.E., O'Malley, M.K., Contreras-Vidal, J.L., 2020. Neural activity modulations and motor recovery following brain-exoskeleton interface mediated stroke rehabilitation. NeuroImage: Clinical 28, 102502. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102502

Biasiucci, A., 2018. Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke. NATURE COMMUNICATIONS 13.

Bíró, K., Dombrádi, V., Jani, A., Boruzs, K., Gray, M., 2018. Creating a common language: defining individualized, personalized and precision prevention in public health. Journal of Public Health 40, e552–e559. https://doi.org/10.1093/pubmed/fdy066

Boddington, L.J., Reynolds, J.N.J., 2017. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation. Brain Stimul 10, 214–222. https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.006

Broussy, S., Saillour-Glenisson, F., García-Lorenzo, B., Rouanet, F., Lesaine, E., Maugeais, M., Aly, F., Glize, B., Salamon, R., Sibon, I., 2019. Sequelae and Quality of Life in Patients Living at Home 1 Year After a Stroke Managed in Stroke Units. Front Neurol 10, 907. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00907

Buccino, A.P., Keles, H.O., Omurtag, A., 2016. Hybrid EEG-fNIRS Asynchronous Brain-Computer Interface for Multiple Motor Tasks. PLOS ONE 17.

Bundy, D.T., Souders, L., Baranyai, K., Leonard, L., Schalk, G., Coker, R., Moran, D.W., Huskey, T., Leuthardt, E.C., 2017. Contralesional Brain-Computer Interface Control of a Powered

Exoskeleton for Motor Recovery in Chronic Stroke Survivors. Stroke 48, 1908–1915. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016304

Butler, A.J., Cazeaux, J., Fidler, A., Jansen, J., Lefkove, N., Gregg, M., Hall, C., Easley, K.A., Shenvi, N., Wolf, S.L., 2012. The Movement Imagery Questionnaire-Revised, Second Edition (MIQ-RS) Is a Reliable and Valid Tool for Evaluating Motor Imagery in Stroke Populations. Evid Based Complement Alternat Med 2012. https://doi.org/10.1155/2012/497289

Carson, R.G., 2005. Neural pathways mediating bilateral interactions between the upper limbs. Brain Research Reviews 49, 641–662. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.03.005

Carvalho, R., Dias, N., Cerqueira, J.J., 2019. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: A systematic review. Physiother Res Int e1764. https://doi.org/10.1002/pri.1764

Cattai, T., Colonnese, S., Corsi, M.-C., Bassett, D.S., Scarano, G., De Vico Fallani, F., 2021. Phase/Amplitude Synchronization of Brain Signals During Motor Imagery BCI Tasks. IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng. 29, 1168–1177. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2021.3088637

Chholak, P., Niso, G., Maksimenko, V.A., Kurkin, S.A., Frolov, N.S., Pitsik, E.N., Hramov, A.E., Pisarchik, A.N., 2019. Visual and kinesthetic modes affect motor imagery classification in untrained subjects. Sci Rep 9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46310-9

Chowdhury, A., Meena, Y.K., Raza, H., Bhushan, B., Uttam, A.K., Pandey, N., Hashmi, A.A., Bajpai, A., Dutta, A., Prasad, G., 2018. Active Physical Practice Followed by Mental Practice Using BCI-Driven Hand Exoskeleton: A Pilot Trial for Clinical Effectiveness and Usability. IEEE J. Biomed. Health Inform. 22, 1786–1795. https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2863212

Chung, E., Lee, B.-H., Hwang, S., 2020. Therapeutic effects of brain-computer interface-controlled functional electrical stimulation training on balance and gait performance for stroke: A pilot randomized controlled trial. Medicine 99, e22612. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000022612

Corbet, T., Iturrate, I., Pereira, M., Perdikis, S., Millán, J. del R., 2018. Sensory threshold neuromuscular electrical stimulation fosters motor imagery performance. NeuroImage 176, 268–276. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.04.005

Cramer, S.C., 2008. Repairing the human brain after stroke: I. Mechanisms of spontaneous recovery. Ann. Neurol. 63, 272–287. https://doi.org/10.1002/ana.21393

Decety, J., 1996. The neurophysiological basis of motor imagery. Behav. Brain Res. 77, 45–52. https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00225-1

Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D., Ranieri, F., Tombini, M., Ziemann, U., Rothwell, J.C., Di Lazzaro, V., 2014. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. Nat Rev Neurol 10, 597–608. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.162

Favre, I., Zeffiro, T.A., Detante, O., Krainik, A., Hommel, M., Jaillard, A., 2014. Upper Limb Recovery After Stroke Is Associated With Ipsilesional Primary Motor Cortical Activity: A Meta-Analysis. Stroke 45, 1077–1083. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003168

Feigin, V.L., Forouzanfar, M.H., Krishnamurthi, R., Mensah, G.A., Connor, M., Bennett, D.A., Moran, A.E., Sacco, R.L., Anderson, L., Truelsen, T., O'Donnell, M., Venketasubramanian, N., Barker-

Collo, S., Lawes, C.M.M., Wang, W., Shinohara, Y., Witt, E., Ezzati, M., Naghavi, M., Murray, C., 2014. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 383, 245–254.

Fleury, M., Lioi, G., Barillot, C., Lécuyer, A., 2020. A Survey on the Use of Haptic Feedback for Brain-Computer Interfaces and Neurofeedback. Frontiers in Neuroscience 14, 528. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00528

Foong, R., Ang, K.K., Quek, C., Guan, C., Phua, K.S., Kuah, C.W.K., Deshmukh, V.A., Yam, L.H.L., Rajeswaran, D.K., Tang, N., Chew, E., Chua, K.S.G., 2020. Assessment of the Efficacy of EEG-Based MI-BCI With Visual Feedback and EEG Correlates of Mental Fatigue for Upper-Limb Stroke Rehabilitation. IEEE Trans. Biomed. Eng. 67, 786–795. https://doi.org/10.1109/TBME.2019.2921198

Frolov, A.A., Mokienko, O., Lyukmanov, R., Biryukova, E., Kotov, S., Turbina, L., Nadareyshvily, G., Bushkova, Y., 2017. Post-stroke Rehabilitation Training with a Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface (BCI)-Controlled Hand Exoskeleton: A Randomized Controlled Multicenter Trial. Front. Neurosci. 11, 400. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00400

Gonzalez-Astudillo, J., Cattai, T., Bassignana, G., Corsi, M.-C., Fallani, F.D.V., 2021. Network-based brain–computer interfaces: principles and applications. J. Neural Eng. 18, 011001. https://doi.org/10.1088/1741-2552/abc760

Graffigna, G., Barello, S., Wiederhold, B., Bosio, C., Riva, G., 2013. Annual Review of Cybertherapy and Telemedicine 2013: Positive Technology and Health Engagement for Healthy Living and Active Ageing. IOS Press.

Grozea, C., Voinescu, C.D., Fazli, S., 2011. Bristle-sensors—low-cost flexible passive dry EEG electrodes for neurofeedback and BCI applications. J. Neural Eng. 8, 025008. https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/2/025008

Guillot, A., Collet, C., Nguyen, V.A., Malouin, F., Richards, C., Doyon, J., 2008. Functional neuroanatomical networks associated with expertise in motor imagery. NeuroImage 41, 1471–1483. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.042

Gürkök, H., Nijholt, A., 2012. Brain–Computer Interfaces for Multimodal Interaction: A Survey and Principles. International Journal of Human-Computer Interaction 28, 292–307. https://doi.org/10.1080/10447318.2011.582022

Halder, S., Agorastos, D., Veit, R., Hammer, E.M., Lee, S., Varkuti, B., Bogdan, M., Rosenstiel, W., Birbaumer, N., Kübler, A., 2011. Neural mechanisms of brain-computer interface control. Neuroimage 55, 1779–1790. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.021

Hara, Y., 2015. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients. J Nippon Med Sch 82, 4–13. https://doi.org/10.1272/jnms.82.4

Hashimoto, Y., Kakui, T., Ushiba, J., Liu, M., Kamada, K., Ota, T., 2021. Portable rehabilitation system with brain-computer interface for inpatients with acute and subacute stroke: A feasibility study. Assist Technol 1–9. https://doi.org/10.1080/10400435.2020.1836067

Hayashi, M., 2020. Neurofeedback of scalp bi-hemispheric EEG sensorimotor rhythm guides hemispheric activation of sensorimotor cortex in the targeted hemisphere 15.

Ibáñez, J., Monge-Pereira, E., Molina-Rueda, F., Serrano, J.I., del Castillo, M.D., Cuesta-Gómez, A., Carratalá-Tejada, M., Cano-de-la-Cuerda, R., Alguacil-Diego, I.M., Miangolarra-Page, J.C.,

Pons, J.L., 2017. Low Latency Estimation of Motor Intentions to Assist Reaching Movements along Multiple Sessions in Chronic Stroke Patients: A Feasibility Study. Front. Neurosci. 11. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00126

Jang, S.H., Chang, C.H., Lee, J., Kim, C.S., Seo, J.P., Yeo, S.S., 2013. Functional role of the corticoreticular pathway in chronic stroke patients. Stroke 44, 1099–1104. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000269

Jang, S.H., Cho, M.K., 2022. Relationship of recovery of contra-lesional ankle weakness with the corticospinal and corticoreticular tracts in stroke patients. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation. https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001881

Jang, Y.Y., Kim, T.H., Lee, B.H., 2016. Effects of Brain-Computer Interface-controlled Functional Electrical Stimulation Training on Shoulder Subluxation for Patients with Stroke: A Randomized Controlled Trial: BCI-controlled FES Improved Shoulder Subluxation in Stroke Survivors. Occup. Ther. Int. 23, 175–185. https://doi.org/10.1002/oti.1422

Jeunet, C., Lotte, F., Batail, J.-M., Philip, P., Micoulaud Franchi, J.-A., 2018. Using Recent BCI Literature to Deepen our Understanding of Clinical Neurofeedback: A Short Review. Neuroscience 378, 225–233. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.03.013

Jeunet, C., N'Kaoua, B., Subramanian, S., Hachet, M., Lotte, F., 2015a. Predicting Mental Imagery-Based BCI Performance from Personality, Cognitive Profile and Neurophysiological Patterns. PLoS One 10, e0143962. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143962

Jeunet, C., Vi, C., Spelmezan, D., N'Kaoua, B., Lotte, F., Subramanian, S., 2015b. Continuous Tactile Feedback for Motor-Imagery Based Brain-Computer Interaction in a Multitasking Context, in: Abascal, J., Barbosa, S., Fetter, M., Gross, T., Palanque, P., Winckler, M. (Eds.), Human-Computer Interaction – INTERACT 2015, Lecture Notes in Computer Science. Springer International Publishing, Cham, pp. 488–505. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22701-6_36

Jochumsen, M., Knoche, H., Kidmose, P., Kjær, T.W., Dinesen, B.I., 2020. Evaluation of EEG Headset Mounting for Brain-Computer Interface-Based Stroke Rehabilitation by Patients, Therapists, and Relatives. Front. Hum. Neurosci. 14, 13. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00013

Kilintari, 2016. Brain activation profiles during kinesthetic and visual imagery: an fMRI study [WWW Document]. Brain activation profiles during kinesthetic and visual imagery: an fMRI study. URL http://discovery.ucl.ac.uk/1500198/1/Kilintari_Kilintari_etal_Manuscript.pdf (accessed 10.2.19).

Kim, T., Kim, S., Lee, B., 2016a. Effects of Action Observational Training Plus Brain-Computer Interface-Based Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke: A Randomized Controlled Trial. Occup Ther Int 23, 39–47. https://doi.org/10.1002/oti.1403

Kim, T., Kim, S., Lee, B., 2016b. Effects of Action Observational Training Plus Brain-Computer Interface-Based Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke: A Randomized Controlled Trial: Effects of AOT Plus BCI-FES on Arm Motor Recovery. Occup. Ther. Int. 23, 39–47. https://doi.org/10.1002/oti.1403

Kober, S.E., Witte, M., Ninaus, M., Neuper, C., Wood, G., 2013. Learning to modulate one's own brain activity: the effect of spontaneous mental strategies. Front Hum Neurosci 7, 695. https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00695

Kohl, S.H., Mehler, D.M.A., Lührs, M., Thibault, R.T., Konrad, K., Sorger, B., 2020. The Potential of

Functional Near-Infrared Spectroscopy-Based Neurofeedback—A Systematic Review and Recommendations for Best Practice. Front. Neurosci. 14, 594. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00594

Kruse, A., Suica, Z., Taeymans, J., Schuster-Amft, C., 2020. Effect of brain-computer interface training based on non-invasive electroencephalography using motor imagery on functional recovery after stroke - a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 20. https://doi.org/10.1186/s12883-020-01960-5

Langhorne, P., Bernhardt, J., Kwakkel, G., 2011. Stroke rehabilitation. The Lancet 377, 1693–1702. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60325-5

Lecoffre, C., de Peretti, C., Gabet, A., Grimaud, O., Woimant, F., Giroud, M., Béjot, Y., Olié, V., 2017. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. Stroke 48, 2939–2945. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017640

Leeb, R., Gwak, K., Kim, D.-S., 2013. Freeing the visual channel by exploiting vibrotactile BCI feedback. Presented at the 35th Annual International Conference of the IEEE EMBS, p. 4.

Lioi, G., 2020. A Multi-Target Motor Imagery Training Using Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. Frontiers in Human Neuroscience 14, 13.

Loison, B., Moussaddaq, A.S., Cormier, J., Richard, I., Ferrapie, A.L., Ramond, A., Dinomais, M., 2013. Translation and validation of the French Movement Imagery Questionnaire - Revised Second version (MIQ-RS). Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 56, 157–173. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2013.01.001

Lopez-Larraz, E., Sarasola-Sanz, A., Irastorza-Landa, N., Birbaumer, N., Ramos-Murguialday, A., 2018. Brain-machine interfaces for rehabilitation in stroke: A review 21.

Lotte, F., Bougrain, L., Cichocki, A., Clerc, M., Congedo, M., Rakotomamonjy, A., Yger, F., 2018. A review of classification algorithms for EEG-based brain–computer interfaces: a 10 year update. J. Neural Eng. 15, 031005. https://doi.org/10.1088/1741-2552/aab2f2

Malouin, F., Richards, C.L., Jackson, P.L., Lafleur, M.F., Durand, A., Doyon, J., 2007. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. J Neurol Phys Ther 31, 20–29. https://doi.org/10.1097/01.npt.0000260567.24122.64

Mano, M., Barillot, C., 2017. How to Build a Hybrid Neurofeedback Platform Combining EEG and fMRI. Frontiers in Neuroscience 11, 16.

Mansour, S., Ang, K.K., Nair, K.P.S., Phua, K.S., Arvaneh, M., 2021. Efficacy of Brain–Computer Interface and the Impact of Its Design Characteristics on Poststroke Upper-limb Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin EEG Neurosci 15500594211009064. https://doi.org/10.1177/15500594211009065

Marins, T.F., Rodrigues, E.C., Engel, A., Hoefle, S., Basílio, R., Lent, R., Moll, J., Tovar-Moll, F., 2015. Enhancing Motor Network Activity Using Real-Time Functional MRI Neurofeedback of Left Premotor Cortex. Front. Behav. Neurosci. 9. https://doi.org/10.3389/fnbeh.2015.00341

Marquez-Chin, C., Popovic, M.R., 2020. Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: a review. BioMed Eng OnLine 19, 34. https://doi.org/10.1186/s12938-020-00773-4

Mattia, D., Pichiorri, F., Colamarino, E., Masciullo, M., Morone, G., Toppi, J., Pisotta, I., Tamburella, F., Lorusso, M., Paolucci, S., Puopolo, M., Cincotti, F., Molinari, M., 2020. The Promotoer, a brain-computer interface-assisted intervention to promote upper limb functional motor recovery after stroke: a study protocol for a randomized controlled trial to test early and long-term efficacy and to identify determinants of response. BMC Neurol 20, 254. https://doi.org/10.1186/s12883-020-01826-w

Mehler, D.M.A., 2020. Graded fMRI Neurofeedback Training of Motor Imagery in Middle Cerebral Artery Stroke Patients: A Preregistered Proof-of-Concept Study. Frontiers in Human Neuroscience 14, 17.

Mehler, D.M.A., Williams, A.N., Krause, F., Lührs, M., Wise, R.G., Turner, D.L., Linden, D.E.J., Whittaker, J.R., 2019. The BOLD response in primary motor cortex and supplementary motor area during kinesthetic motor imagery based graded fMRI neurofeedback. NeuroImage 184, 36–44. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.007

Metz, S., Duthoit, E., Pélissier, C., 2012. Processus d'aide en contexte d'apprentissage : une adaptation pour individualiser et personnaliser. Revue Sticef 19. https://doi.org/10.18463/pelissier.001

Mihara, M., Fujimoto, H., Hattori, N., Otomune, H., Kajiyama, Y., Konaka, K., Watanabe, Y., Hiramatsu, Y., Sunada, Y., Miyai, I., Mochizuki, H., 2021. Effect of Neurofeedback Facilitation on Post-stroke Gait and Balance Recovery: A Randomized Controlled Trial. Neurology 10.1212/WNL.0000000000011989. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011989

Mihara, M., Hattori, N., Hatakenaka, M., Yagura, H., Kawano, T., Miyai, I., n.d. Near-infrared Spectroscopy−mediated Neurofeedback Enhances Efficacy of Motor Imagery −based Training in Poststroke Victims : A Pilot Study 20.

Mihara, M., Miyai, I., 2016. Review of functional near-infrared spectroscopy in neurorehabilitation. Neurophoton 3, 031414. https://doi.org/10.1117/1.NPh.3.3.031414

Monteiro, K.B., Cardoso, M. dos S., Cabral, V.R. da C., Santos, A.O.B. dos, Silva, P.S. da, Castro, J.B.P. de, Vale, R.G. de S., 2021. Effects of Motor Imagery as a Complementary Resource on the Rehabilitation of Stroke Patients: A Meta-Analysis of Randomized Trials. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 30, 105876. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105876

Mottaz, A., Corbet, T., Doganci, N., Magnin, C., Nicolo, P., Schnider, A., Guggisberg, A.G., 2018. Modulating functional connectivity after stroke with neurofeedback: Effect on motor deficits in a controlled cross-over study. NeuroImage: Clinical 20, 336–346. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.029

Mottaz, A., Solcà, M., Magnin, C., Corbet, T., Schnider, A., Guggisberg, A.G., 2015. Neurofeedback training of alpha-band coherence enhances motor performance. Clinical Neurophysiology 126, 1754–1760. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.023

Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R., Cohen, L.G., 2004. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. Ann. Neurol. 55, 400–409. https://doi.org/10.1002/ana.10848

Nakayama, H., Jørgensen, H.S., Raaschou, H.O., Olsen, T.S., 1994. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil 75, 394–398. https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90161-9

Nishimoto, A., Kawakami, M., Fujiwara, T., Hiramoto, M., Honaga, K., Abe, K., Mizuno, K., Ushiba, J., Liu, M., 2018. Feasibility of task-specific brain-machine interface training for upper-extremity paralysis in patients with chronic hemiparetic stroke. J Rehabil Med 50, 52–58. https://doi.org/10.2340/16501977-2275

Opheim, A., Danielsson, A., Alt Murphy, M., Persson, H.C., Sunnerhagen, K.S., 2015. Early prediction of long-term upper limb spasticity after stroke: part of the SALGOT study. Neurology 85, 873–880. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001908

Padfield, N., Zabalza, J., Zhao, H., Masero, V., Ren, J., 2019. EEG-Based Brain-Computer Interfaces Using Motor-Imagery: Techniques and Challenges. Sensors (Basel) 19, 1423. https://doi.org/10.3390/s19061423

Pei, G., Wu, J., Chen, D., Guo, G., Liu, S., Hong, M., Yan, T., 2018. Effects of an Integrated Neurofeedback System with Dry Electrodes: EEG Acquisition and Cognition Assessment. Sensors 18, 3396. https://doi.org/10.3390/s18103396

Perronnet, L., Lécuyer, A., Mano, M., Bannier, E., Lotte, F., Clerc, M., Barillot, C., 2017. Unimodal Versus Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback of a Motor Imagery Task. Front. Hum. Neurosci. 11, 193. https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00193

Perronnet, L., Lécuyer, A., Mano, M., Fleury, M., Lioi, G., Cury, C., Clerc, M., Lotte, F., Barillot, C., 2018. Learning 2-in-1: Towards Integrated EEG-fMRI-Neurofeedback (preprint). Bioengineering. https://doi.org/10.1101/397729

Pfurtscheller, G., Zalaudek, K., Neuper, C., 1998. Event-related beta synchronization after wrist, finger and thumb movement. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control 109, 154–160. https://doi.org/10.1016/S0924-980X(97)00070-2

Pichiorri, 2015. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. Annals of Neurology 41. https://doi.org/10.1002/ana.24390

Pillette, L., Lotte, F., N'Kaoua, B., Joseph, P.-A., Jeunet, C., Glize, B., 2020. Why we should systematically assess, control and report somatosensory impairments in BCI-based motor rehabilitation after stroke studies. NeuroImage: Clinical 102417. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102417

Pillette, L., N'Kaoua, B., Sabau, R., Glize, B., Lotte, F., 2021. Multi-Session Influence of Two Modalities of Feedback and Their Order of Presentation on MI-BCI User Training. Multimodal Technologies and Interaction 5, 12. https://doi.org/10.3390/mti5030012

Plow, E.B., Cunningham, D.A., Varnerin, N., Machado, A., 2015. Rethinking Stimulation of the Brain in Stroke Rehabilitation: Why Higher Motor Areas Might Be Better Alternatives for Patients with Greater Impairments. Neuroscientist 21, 225–240. https://doi.org/10.1177/1073858414537381

Popović, D.B., 2014. Advances in functional electrical stimulation (FES). Journal of Electromyography and Kinesiology 24, 795–802. https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2014.09.008

Prasad, G., Herman, P., Coyle, D., McDonough, S., Crosbie, J., 2010. Applying a brain-computer interface to support motor imagery practice in people with stroke for upper limb recovery: a feasibility study. J NeuroEngineering Rehabil 7, 60. https://doi.org/10.1186/1743-0003-7-60

Ramos-Murguialday, A., Broetz, D., Rea, M., Läer, L., Yilmaz, Ö., Brasil, F.L., Liberati, G., Curado, M.R.,

Garcia-Cossio, E., Vyziotis, A., Cho, W., Agostini, M., Soares, E., Soekadar, S., Caria, A., Cohen, L.G., Birbaumer, N., 2013. Brain–machine interface in chronic stroke rehabilitation: A controlled study. Annals of Neurology 74, 100–108. https://doi.org/10.1002/ana.23879

Ramos-Murguialday, A., Broetz, D., Rea, M., Läer, L., Yilmaz, O., Brasil, F.L., Liberati, G., Curado, M.R., Garcia-Cossio, E., Vyziotis, A., Cho, W., Agostini, M., Soares, E., Soekadar, S., Caria, A., Cohen, L.G., Birbaumer, N., 2013. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. Ann Neurol 74, 100–108. https://doi.org/10.1002/ana.23879

Randolph, A.B., 2012. Not All Created Equal: Individual-Technology Fit of Brain-Computer Interfaces, in: 2012 45th Hawaii International Conference on System Sciences. Presented at the 2012 45th Hawaii International Conference on System Sciences, pp. 572–578. https://doi.org/10.1109/HICSS.2012.451

Rayegani, S.M., Raeissadat, S., Sedighipour, L., Mohammad-Rezazadeh, I., Bahrami, M., Eliaspour, D., Khosrawi, S., 2014. Effect of Neurofeedback and Electromyographic-Biofeedback Therapy on Improving Hand Function in Stroke Patients. Topics in stroke rehabilitation 21, 137–51. https://doi.org/10.1310/tsr2102-137

Rimbert, S., Gayraud, N., Bougrain, L., Clerc, M., Fleck, S., 2019. Can a Subjective Questionnaire Be Used as Brain-Computer Interface Performance Predictor? Front. Hum. Neurosci. 12. https://doi.org/10.3389/fnhum.2018.00529

Santisteban, L., Térémetz, M., Bleton, J.-P., Baron, J.-C., Maier, M.A., Lindberg, P.G., 2016. Upper Limb Outcome Measures Used in Stroke Rehabilitation Studies: A Systematic Literature Review. PLOS ONE 11, e0154792. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154792

Soulard, J., Huber, C., Baillieul, S., Thuriot, A., Renard, F., Aubert Broche, B., Krainik, A., Vuillerme, N., Jaillard, A., on behalf of the ISIS-HERMES Group, 2020. Motor tract integrity predicts walking recovery: A diffusion MRI study in subacute stroke. Neurology 94, e583–e593. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008755

Sreedharan, S., Sitaram, R., Paul, J.S., Kesavadas, C., 2013. Brain-Computer Interfaces for Neurorehabilitation. Crit Rev Biomed Eng 41, 269–279. https://doi.org/10.1615/CritRevBiomedEng.2014010697

Stinear, C.M., 2017. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. The Lancet Neurology 16, 826–836. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30283-1

Strehl, U., 2014. What learning theories can teach us in designing neurofeedback treatments. Front Hum Neurosci 8, 894. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00894

Touvykine, B., Mansoori, B.K., Jean-Charles, L., Deffeyes, J., Quessy, S., Dancause, N., 2016. The Effect of Lesion Size on the Organization of the Ipsilesional and Contralesional Motor Cortex. Neurorehabil Neural Repair 30, 280–292. https://doi.org/10.1177/1545968315585356

Vandenberg, S.G., Kuse, A.R., 1978. Mental Rotations, a Group Test of Three-Dimensional Spatial Visualization. Percept Mot Skills 47, 599–604. https://doi.org/10.2466/pms.1978.47.2.599

Várkuti, B., Guan, C., Pan, Y., Phua, K.S., Ang, K.K., Kuah, C.W.K., Chua, K., Ang, B.T., Birbaumer, N., Sitaram, R., 2013. Resting state changes in functional connectivity correlate with movement recovery for BCI and robot-assisted upper-extremity training after stroke. Neurorehabil Neural Repair 27, 53–62. https://doi.org/10.1177/1545968312445910

Volz, L.J., Rehme, A.K., Michely, J., Nettekoven, C., Eickhoff, S.B., Fink, G.R., Grefkes, C., 2016. Shaping

Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke. Cereb. Cortex 26, 2882–2894. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw034

Volz, L.J., Vollmer, M., Michely, J., Fink, G.R., Rothwell, J.C., Grefkes, C., 2017. Time-dependent functional role of the contralesional motor cortex after stroke. NeuroImage: Clinical 16, 165–174. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.07.024

Vourvopoulos, A., Pardo, O.M., Lefebvre, S., Neureither, M., Saldana, D., Jahng, E., Liew, S.-L., 2019. Effects of a Brain-Computer Interface With Virtual Reality (VR) Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. Front Hum Neurosci 13. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00210

Vuckovic, A., Osuagwu, B.A., 2013. Using a motor imagery questionnaire to estimate the performance of a Brain–Computer Interface based on object oriented motor imagery. Clinical Neurophysiology 124, 1586–1595. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.02.016

Wen, D., Fan, Y., Hsu, S.-H., Xu, J., Zhou, Y., Tao, J., Lan, X., Li, F., 2021. Combining brain–computer interface and virtual reality for rehabilitation in neurological diseases: A narrative review. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 64, 101404. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.03.015

Wessel, M.J., Hummel, F.C., 2018. Non-invasive Cerebellar Stimulation: a Promising Approach for Stroke Recovery? Cerebellum 17, 359–371. https://doi.org/10.1007/s12311-017-0906-1

Wolpaw, J.R., Millán, J. del R., Ramsey, N.F., 2020. Brain-computer interfaces: Definitions and principles, in: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, pp. 15–23. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63934-9.00002-0

Wu, Q., Yue, Z., Ge, Y., Ma, D., Yin, H., Zhao, H., Liu, G., Wang, J., Dou, W., Pan, Y., 2020. Brain Functional Networks Study of Subacute Stroke Patients With Upper Limb Dysfunction After Comprehensive Rehabilitation Including BCI Training. Front. Neurol. 10, 1419. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01419

Yoo, I.G., 2021. Electroencephalogram-based neurofeedback training in persons with stroke: A scoping review in occupational therapy. NeuroRehabilitation 48, 9–18. https://doi.org/10.3233/NRE-201579

Zich, C., Debener, S., Schweinitz, C., Sterr, A., Meekes, J., Kranczioch, C., 2017. High-Intensity Chronic Stroke Motor Imagery Neurofeedback Training at Home: Three Case Reports. Clin EEG Neurosci 48, 403–412. https://doi.org/10.1177/1550059417717398

CONCLUSION

L'AVC et les séquelles motrices du membre supérieur qui en résultent sont un enjeu majeur en neuro-rééducation. La meilleure connaissance des mécanismes de plasticité cérébrale reste le point de départ du développement de techniques de rééducation les plus adaptées possibles aux lésions cérébrales et aux mécanismes de plasticité. Les interfaces cerveau-machine sont en ce point des outils novateurs pour favoriser ces mécanismes adaptatifs après AVC, et contribuer à la récupération clinique, combinés aux traitements traditionnels et efficients en rééducation. Le NFB est une technique prometteuse et intéressante dans ce contexte pour répondre aux objectifs de rééducation.

Ce travail de thèse confirme d'abord le rôle et l'intérêt de la vibration tendineuse associée à la réalité virtuelle non immersive pour favoriser les illusions de mouvements. Ces stimulations visuo-proprioceptives présentent un certain nombre d'intérêts dans la rééducation motrice post-AVC, par les stimulations proprioceptives puissantes délivrées, par l'activation neuronale sur les voies sensori-motrices et dans les aires cérébrales en découlant, par l'impact possible sur la plasticité cérébrale en rééducation et par l'aspect positif et motivant donné au patient dans son processus de rééducation.

Ce travail de thèse montre ensuite la faisabilité d'un entraînement en NFB-EEG utilisant des feedbacks multimodaux visuels et proprioceptifs pour aider aux remaniements plastiques cérébraux et à la récupération motrice. Bien que dans les limites actuelles du déroulement de l'étude nous n'ayons pas pu montrer à ce jour l'efficacité électrophysiologique et clinique en NFB avec ces outils, ce protocole ouvre la voie au développement continu des technologies d'interfaces cerveau-machine et au rayonnement des feedbacks combinés dans ce domaine. On souligne l'importance de développer des feedbacks novateurs, inventifs, stimulants et adaptés au NFB-EEG pour la rééducation motrice post-AVC.

Enfin, on met ici en avant un travail multidisciplinaire primordial pour mener à bien des projets de recherche clinique, intégrant des bases fondamentales en neurosciences, une expertise en ingénierie informatique, au service du développement de nouvelles thérapeutiques répondant aux besoins de santé publique.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abiri, R., Borhani, S., Sellers, E.W., Jiang, Y., Zhao, X., 2019. A comprehensive review of EEG-based brain-computer interface paradigms. J Neural Eng 16, 011001. https://doi.org/10.1088/1741-2552/aaf12e

Ahn, M., Jun, S.C., 2015. Performance variation in motor imagery brain–computer interface: A brief review. Journal of Neuroscience Methods 243, 103–110. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.01.033

Alimardani, M., Nishio, S., Ishiguro, H., 2018. Brain-Computer Interface and Motor Imagery Training: The Role of Visual Feedback and Embodiment, in: Larrivee, D. (Ed.), Evolving BCI Therapy - Engaging Brain State Dynamics. InTech. https://doi.org/10.5772/intechopen.78695

Amini Gougeh, R., Falk, T.H., 2022. Head-Mounted Display-Based Virtual Reality and Physiological Computing for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. Frontiers in Virtual Reality 3.

Ang, K.K., Chua, K.S.G., Phua, K.S., Wang, C., Chin, Z.Y., Kuah, C.W.K., Low, W., Guan, C., 2015a. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. Clin EEG Neurosci 46, 310–320. https://doi.org/10.1177/1550059414522229

Ang, K.K., Guan, C., Chua, K.S.G., Ang, B.T., Kuah, C., Wang, C., Phua, K.S., Chin, Z.Y., Zhang, H., 2009. A clinical study of motor imagery-based brain-computer interface for upper limb robotic rehabilitation, in: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Presented at the 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 5981–5984. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2009.5335381

Ang, K.K., Guan, C., Phua, K.S., Wang, C., Zhao, L., Teo, W.P., Chen, C., Ng, Y.S., Chew, E., 2015b. Facilitating Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Motor Imagery Brain-Computer Interface With Robotic Feedback for Stroke Rehabilitation. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, The Fifth International Brain-Computer Interface Meeting Presents Clinical and Translational Developments in Brain-Computer Interface Research 96, S79–S87. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.08.008

Ang, K.K., Guan, C., Phua, K.S., Wang, C., Zhou, L., Tang, K.Y., Ephraim Joseph, G.J., Kuah, C.W.K., Chua, K.S.G., 2014. Brain-computer interface-based robotic end effector system for wrist and hand rehabilitation: results of a three-armed randomized controlled trial for chronic stroke. Frontiers in Neuroengineering 7.

Argelaguet, F., Hoyet, L., Trico, M., Lecuyer, A., 2016. The role of interaction in virtual embodiment: Effects of the virtual hand representation, in: 2016 IEEE Virtual Reality (VR). Presented at the 2016 IEEE Virtual Reality (VR), pp. 3–10. https://doi.org/10.1109/VR.2016.7504682

Avvantaggiato, C., Casale, R., Cinone, N., Facciorusso, S., Turitto, A., Stuppiello, L., Picelli, A., Ranieri, M., Intiso, D., Fiore, P., Ciritella, C., Santamato, A., 2021. Localized muscle vibration in the treatment of motor impairment and spasticity in post-stroke patients: a systematic review. Eur J Phys Rehabil Med 57, 44–60. https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06390-X

Baek, H.J., Chang, M.H., Heo, J., Park, K.S., 2019. Enhancing the Usability of Brain-Computer Interface Systems. Comput Intell Neurosci 2019, 5427154. https://doi.org/10.1155/2019/5427154

Bai, Z., Fong, K.N.K., Zhang, J.J., Chan, J., Ting, K.H., 2020. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper extremity after stroke: a systematic review and meta-analysis. J Neuroeng Rehabil 17, 57. https://doi.org/carva

Baniqued, P.D.E., Stanyer, E.C., Awais, M., Alazmani, A., Jackson, A.E., Mon-Williams, M.A., Mushtaq, F., Holt, R.J., 2021. Brain–computer interface robotics for hand rehabilitation after stroke: a systematic review. J Neuroeng Rehabil 18, 15. https://doi.org/10.1186/s12984-021-00820-8

Barsotti, M., Leonardis, D., Loconsole, C., Solazzi, M., Sotgiu, E., Procopio, C., Chisari, C., Bergamasco, M., Frisoli, A., 2015. A full upper limb robotic exoskeleton for reaching and grasping

rehabilitation triggered by MI-BCI, in: 2015 IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR). Presented at the 2015 IEEE International Conference on Rehabilitation Robotics (ICORR), pp. 49–54. https://doi.org/10.1109/ICORR.2015.7281174

Barsotti, M., Leonardis, D., Vanello, N., Bergamasco, M., Frisoli, A., 2018. Effects of Continuous Kinaesthetic Feedback Based on Tendon Vibration on Motor Imagery BCI Performance. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 26, 105–114. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2017.2739244

Bauer, R., Fels, M., Vukelić, M., Ziemann, U., Gharabaghi, A., 2015. Bridging the gap between motor imagery and motor execution with a brain–robot interface. NeuroImage 108, 319–327. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.12.026

Beaulieu, L.-D., Schneider, C., Massé-Alarie, H., Ribot-Ciscar, E., 2020. A new method to elicit and measure movement illusions in stroke by means of muscle tendon vibration: the Standardized Kinesthetic Illusion Procedure (SKIP). Somatosensory & Motor Research 37, 28–36. https://doi.org/10.1080/08990220.2020.1713739

Bhagat, N.A., Yozbatiran, N., Sullivan, J.L., Paranjape, R., Losey, C., Hernandez, Z., Keser, Z., Grossman, R., Francisco, G.E., O'Malley, M.K., Contreras-Vidal, J.L., 2020. Neural activity modulations and motor recovery following brain-exoskeleton interface mediated stroke rehabilitation. NeuroImage: Clinical 28, 102502. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102502

Biasiucci, A., Leeb, R., Iturrate, I., Perdikis, S., Al-Khodairy, A., Corbet, T., Schnider, A., Schmidlin, T., Zhang, H., Bassolino, M., Viceic, D., Vuadens, P., Guggisberg, A.G., Millán, J. d R., 2018. Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke. Nature Communications 9, 2421. https://doi.org/10.1038/s41467-018-04673-z

Biocca, F., Levy, M.R., 1995. Communication in the Age of Virtual Reality. Routledge.

Bioulac, S., Purper-Ouakil, D., Ros, T., Blasco-Fontecilla, H., Prats, M., Mayaud, L., Brandeis, D., 2019. Personalized at-home neurofeedback compared with long-acting methylphenidate in an european non-inferiority randomized trial in children with ADHD. BMC Psychiatry 19, 237. https://doi.org/10.1186/s12888-019-2218-0

Birbaumer, N., Ramos Murguialday, A., Weber, C., Montoya, P., 2009. Neurofeedback and brain-computer interface clinical applications. Int Rev Neurobiol 86, 107–117. https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)86008-X

Blanchard, C., Roll, R., Roll, J.-P., Kavounoudias, A., 2013. Differential contributions of vision, touch and muscle proprioception to the coding of hand movements. PLoS ONE 8, e62475. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062475

Blume, F., Hudak, J., Dresler, T., Ehlis, A.-C., Kühnhausen, J., Renner, T.J., Gawrilow, C., 2017. NIRS-based neurofeedback training in a virtual reality classroom for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 18, 41. https://doi.org/10.1186/s13063-016-1769-3

Botzer, L., Karniel, A., 2013. Feedback and feedforward adaptation to visuomotor delay during reaching and slicing movements. European Journal of Neuroscience 38, 2108–2123. https://doi.org/10.1111/ejn.12211

Breteler, M.H.M., Arns, M., Peters, S., Giepmans, I., Verhoeven, L., 2010. Improvements in Spelling after QEEG-based Neurofeedback in Dyslexia: A Randomized Controlled Treatment Study. Appl Psychophysiol Biofeedback 35, 5–11. https://doi.org/10.1007/s10484-009-9105-2

Broussy, S., Saillour-Glenisson, F., García-Lorenzo, B., Rouanet, F., Lesaine, E., Maugeais, M., Aly, F., Glize, B., Salamon, R., Sibon, I., 2019. Sequelae and Quality of Life in Patients Living at Home 1 Year After a Stroke Managed in Stroke Units. Front Neurol 10, 907. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00907

Buccino, 2014. Action observation treatment: a novel tool in neurorehabilitation [WWW Document]. URL https://www-ncbi-nlm-nih-gov.passerelle.univ-rennes1.fr/pmc/articles/PMC4006186/ (accessed 11.16.19).

Bundy, D.T., Souders, L., Baranyai, K., Leonard, L., Schalk, G., Coker, R., Moran, D.W., Huskey, T., Leuthardt, E.C., 2017. Contralesional Brain–Computer Interface Control of a Powered

Exoskeleton for Motor Recovery in Chronic Stroke Survivors. Stroke 48, 1908–1915. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016304

Burdea, 1993. La réalité virtuelle: Hermes, 1993 - LE BOUQUINISTE [WWW Document]. URL https://www.abebooks.fr/REALITE-VIRTUELLE-BURDEA-Grigore-COIFFET-Philippe/9142003086/bd (accessed 11.4.19).

Cantillo-Negrete, J., Carino-Escobar, R. i., Elias-Vinas, D., Gutierrez-Martinez, J., 2015. Control signal for a mechatronic hand orthosis aimed for neurorehabilitation, in: 2015 Pan American Health Care Exchanges (PAHCE). Presented at the 2015 Pan American Health Care Exchanges (PAHCE), pp. 1–4. https://doi.org/10.1109/PAHCE.2015.7173328

Carino-Escobar, R.I., Carrillo-Mora, P., Valdés-Cristerna, R., Rodriguez-Barragan, M.A., Hernandez-Arenas, C., Quinzaños-Fresnedo, J., Galicia-Alvarado, M.A., Cantillo-Negrete, J., 2019. Longitudinal Analysis of Stroke Patients' Brain Rhythms during an Intervention with a Brain-Computer Interface. Neural Plasticity 2019, e7084618. https://doi.org/10.1155/2019/7084618

Carvalho, R., Dias, N., Cerqueira, J.J., 2019. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: A systematic review. Physiother Res Int e1764. https://doi.org/10.1002/pri.1764

Cervera, M.A., Soekadar, S.R., Ushiba, J., Millán, J.D.R., Liu, M., Birbaumer, N., Garipelli, G., 2018. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis. Ann Clin Transl Neurol 5, 651–663. https://doi.org/10.1002/acn3.544

Chancel, M., Landelle, C., Blanchard, C., Felician, O., Guerraz, M., Kavounoudias, A., 2018. Hand movement illusions show changes in sensory reliance and preservation of multisensory integration with age for kinaesthesia. Neuropsychologia 119, 45–58. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.07.027

Chatterjee, A., Aggarwal, V., Ramos, A., Acharya, S., Thakor, N.V., 2007. A brain-computer interface with vibrotactile biofeedback for haptic information. J Neuroeng Rehabil 4, 40. https://doi.org/10.1186/1743-0003-4-40

Chen, S., Shu, X., Wang, H., Ding, L., Fu, J., Jia, J., 2021. The Differences Between Motor Attempt and Motor Imagery in Brain-Computer Interface Accuracy and Event-Related Desynchronization of Patients With Hemiplegia. Frontiers in Neurorobotics 15.

Cheng, N., Phua, K.S., Lai, H.S., Tam, P.K., Tang, K.Y., Cheng, K.K., Yeow, R.C.-H., Ang, K.K., Guan, C., Lim, J.H., 2020. Brain-Computer Interface-Based Soft Robotic Glove Rehabilitation for Stroke. IEEE Transactions on Biomedical Engineering 67, 3339–3351. https://doi.org/10.1109/TBME.2020.2984003

Chholak, P., Niso, G., Maksimenko, V.A., Kurkin, S.A., Frolov, N.S., Pitsik, E.N., Hramov, A.E., Pisarchik, A.N., 2019. Visual and kinesthetic modes affect motor imagery classification in untrained subjects. Sci Rep 9. https://doi.org/10.1038/s41598-019-46310-9

Cholewiak, R.W., Collins, A.A., 2003. Vibrotactile localization on the arm: Effects of place, space, and age. Perception & Psychophysics 65, 1058–1077. https://doi.org/10.3758/BF03194834

Chollet, F., Weiller, C., 1994. Imaging recovery of function following brain injury. Curr. Opin. Neurobiol. 4, 226–230.

Chowdhury, A., Meena, Y., Raza, H., Bhushan, B., Kumar Uttam, A., Pandey, N., Ariz Hashmi, A., Bajpai, A., Dutta, A., Prasad, G., 2018a. Active Physical Practice Followed by Mental Practice Using BCI-Driven Hand Exoskeleton: A Pilot Trial for Clinical Effectiveness and Usability. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics 22. https://doi.org/10.1109/JBHI.2018.2863212

Chowdhury, A., Raza, H., Meena, Y.K., Dutta, A., Prasad, G., 2018b. Online Covariate Shift Detection-Based Adaptive Brain–Computer Interface to Trigger Hand Exoskeleton Feedback for Neuro-Rehabilitation. IEEE Transactions on Cognitive and Developmental Systems 10, 1070–1080. https://doi.org/10.1109/TCDS.2017.2787040

Chwodhury, A., Raza, H., Dutta, A., Nishad, S.S., Saxena, A., Prasad, G., 2015. A study on cortico-muscular coupling in finger motions for exoskeleton assisted neuro-rehabilitation, in: 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology

Society (EMBC). Presented at the 2015 37th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), pp. 4610–4614. https://doi.org/10.1109/EMBC.2015.7319421

Clerc, M., 2016. Electroencephalography Data Preprocessing, in: Brain–Computer Interfaces 1. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 101–125. https://doi.org/10.1002/9781119144977.ch6

Coffey, A.L., Leamy, D.J., Ward, T.E., 2014. A novel BCI-controlled pneumatic glove system for home-based neurorehabilitation, in: 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Presented at the 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 3622–3625. https://doi.org/10.1109/EMBC.2014.6944407

Comon, P., 1994. Independent component analysis, A new concept? Signal Processing, Higher Order Statistics 36, 287–314. https://doi.org/10.1016/0165-1684(94)90029-9

Coupar, F., Pollock, A., Rowe, P., Weir, C., Langhorne, P., 2012. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis. Clin Rehabil 26, 291–313. https://doi.org/10.1177/0269215511420305

Curado, M.R., Cossio, E.G., Broetz, D., Agostini, M., Cho, W., Brasil, F.L., Yilmaz, O., Liberati, G., Lepski, G., Birbaumer, N., Ramos-Murguialday, A., 2015. Residual Upper Arm Motor Function Primes Innervation of Paretic Forearm Muscles in Chronic Stroke after Brain-Machine Interface (BMI) Training. PLOS ONE 10, e0140161. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0140161

Czopek, D., Wiciak, J., 2019. Vibrotactile frequency discrimination on the wrist of visually impaired people. Journal of Vibroengineering 21, 2242–2249. https://doi.org/10.21595/jve.2019.21231

Daviet, J.-C., Dudognon, P.-J., Salle, J.-Y., Munoz, M., Lissandre, J.-P., Rebeyrotte, I., Borie, M.-J., 2006. Rééducation des accidentés vasculaires cérébraux. Bilan et prise en charge. EMC - Kinésithérapie - Médecine physique - Réadaptation 1, 1–24. https://doi.org/10.1016/S1283-0887(05)74376-0

De Pouvourville, G., 2016. Coût de la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France [WWW Document]. URL https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878648016303305 (accessed 4.27.22).

Decety, J., 1996. The neurophysiological basis of motor imagery. Behav. Brain Res. 77, 45–52. https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00225-1

Dehen, H., 2018. Troubles de la sensibilité [WWW Document]. URL https://nanopdf.com/download/neurologie-17-013-a-10-troubles-de-la-sensibilite-henri-dehen_pdf (accessed 3.7.22).

Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D., Ranieri, F., Tombini, M., Ziemann, U., Rothwell, J.C., Di Lazzaro, V., 2014. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. Nat Rev Neurol 10, 597–608. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.162

Diab, M.S., Hussain, Z., Mahmoud, S., 2016. Restoring function in paralyzed limbs using EEG, in: 2016 IEEE 59th International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS). Presented at the 2016 IEEE 59th International Midwest Symposium on Circuits and Systems (MWSCAS), pp. 1–4. https://doi.org/10.1109/MWSCAS.2016.7870163

Do, A.H., Wang, P.T., King, C.E., Abiri, A., Nenadic, Z., 2011. Brain-Computer Interface Controlled Functional Electrical Stimulation System for Ankle Movement. J NeuroEngineering Rehabil 8, 1–14. https://doi.org/10.1186/1743-0003-8-49

Edsall, R., Larson, K., 2013. Effectiveness of a Semi-Immersive Virtual Environment in Understanding Human–Environment Interactions: Cartography and Geographic Information Science: Vol 36, No 4 [WWW Document]. URL https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1559/152304009789786317 (accessed 5.31.22).

Esfahlani, S.S., Thompson, T., Parsa, A.D., Brown, I., Cirstea, S., 2018. ReHabgame: A non-immersive virtual reality rehabilitation system with applications in neuroscience. Heliyon 4, e00526. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00526

Favre, I., Zeffiro, T.A., Detante, O., Krainik, A., Hommel, M., Jaillard, A., 2014. Upper limb recovery after stroke is associated with ipsilesional primary motor cortical activity: a meta-analysis. Stroke 45, 1077–1083. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003168

Feigin, V.L., Forouzanfar, M.H., Krishnamurthi, R., Mensah, G.A., Connor, M., Bennett, D.A., Moran, A.E., Sacco, R.L., Anderson, L., Truelsen, T., O'Donnell, M., Venketasubramanian, N., Barker-Collo, S., Lawes, C.M.M., Wang, W., Shinohara, Y., Witt, E., Ezzati, M., Naghavi, M., Murray, C., 2014. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 383, 245–254.

Feldman, A.G., Latash, M.L., 1982. Inversions of vibration-induced senso-motor events caused by supraspinal influences in man. Neurosci. Lett. 31, 147–151.

Findlater, S.E., Dukelow, S.P., 2017. Upper Extremity Proprioception After Stroke: Bridging the Gap Between Neuroscience and Rehabilitation. Journal of Motor Behavior 49, 27–34. https://doi.org/10.1080/00222895.2016.1219303

Fleury, M., Lioi, G., Barillot, C., Lécuyer, A., 2020. A Survey on the Use of Haptic Feedback for Brain-Computer Interfaces and Neurofeedback. Front Neurosci 14, 528. https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00528

Fok, S., Schwartz, R., Wronkiewicz, M., Holmes, C., Zhang, J., Somers, T., Bundy, D., Leuthardt, E., 2011. An EEG-based brain computer interface for rehabilitation and restoration of hand control following stroke using ipsilateral cortical physiology. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2011, 6277–6280. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091549

Fribourg, R., Argelaguet, F., Lecuyer, A., Hoyet, L., 2020. Avatar and Sense of Embodiment: Studying the Relative Preference Between Appearance, Control and Point of View. IEEE Trans Vis Comput Graph 26, 2062–2072. https://doi.org/10.1109/TVCG.2020.2973077

Frolov, A.A., Mokienko, O., Lyukmanov, R., Biryukova, E., Kotov, S., Turbina, L., Nadareyshvily, G., Bushkova, Y., 2017. Post-stroke Rehabilitation Training with a Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface (BCI)-Controlled Hand Exoskeleton: A Randomized Controlled Multicenter Trial. Front. Neurosci. 11, 400. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00400

Fuchs, P., 1996. Les interfaces de la réalité virtuelle. éditeur AJIIMD.

Gladstone, D.J., Danells, C.J., Black, S.E., 2002. The fugl-meyer assessment of motor recovery after stroke: a critical review of its measurement properties. Neurorehabil Neural Repair 16, 232–240. https://doi.org/10.1177/154596802401105171

Goble, D.J., Coxon, J.P., Van Impe, A., Geurts, M., Van Hecke, W., Sunaert, S., Wenderoth, N., Swinnen, S.P., 2012. The neural basis of central proprioceptive processing in older versus younger adults: an important sensory role for right putamen. Hum Brain Mapp 33, 895–908. https://doi.org/10.1002/hbm.21257

Gonzalez-Astudillo, J., Cattai, T., Bassignana, G., Corsi, M.-C., Fallani, F.D.V., 2021. Network-based brain–computer interfaces: principles and applications. J. Neural Eng. 18, 011001. https://doi.org/10.1088/1741-2552/abc760

Gonzalez-Franco, M., Berger, C.C., 2019. Avatar embodiment enhances haptic confidence on the out-of-body touch illusion. IEEE Trans Haptics. https://doi.org/10.1109/TOH.2019.2925038

Gonzalez-Franco, M., Lanier, J., 2017. Model of Illusions and Virtual Reality. Front Psychol 8, 1125. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01125

Goodwin, G.M., McCloskey, D.I., Matthews, P.B., 1972. Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? Science 175, 1382–1384.

Grozea, C., Voinescu, C.D., Fazli, S., 2011. Bristle-sensors--low-cost flexible passive dry EEG electrodes for neurofeedback and BCI applications. J Neural Eng 8, 025008. https://doi.org/10.1088/1741-2560/8/2/025008

Gruzelier, J.H., 2014. EEG-neurofeedback for optimising performance. III: A review of methodological and theoretical considerations. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Applied Neuroscience: Models, methods, theories, reviews. A Society of Applied Neuroscience (SAN) special issue. 44, 159–182. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.015

Guerraz, M., Provost, S., Narison, R., Brugnon, A., Virolle, S., Bresciani, J.-P., 2012. Integration of visual and proprioceptive afferents in kinesthesia. Neuroscience 223, 258–268. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.059

Guillot, A., Collet, C., Nguyen, V.A., Malouin, F., Richards, C., Doyon, J., 2008. Functional neuroanatomical networks associated with expertise in motor imagery. NeuroImage 41, 1471–1483. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.03.042

Gürkök, H., Nijholt, A., 2012. Brain–Computer Interfaces for Multimodal Interaction: A Survey and Principles. International Journal of Human-Computer Interaction 28, 292–307. https://doi.org/10.1080/10447318.2011.582022

Halder, S., Agorastos, D., Veit, R., Hammer, E.M., Lee, S., Varkuti, B., Bogdan, M., Rosenstiel, W., Birbaumer, N., Kübler, A., 2011. Neural mechanisms of brain-computer interface control. Neuroimage 55, 1779–1790. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.021

Halme, H.-L., Parkkonen, L., 2022. The effect of visual and proprioceptive feedback on sensorimotor rhythms during BCI training. PLoS One 17, e0264354. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264354

HAS, 2012. HAS - Recommandation de bonne pratique - Accident Vasculaire Cérébral : méthodes de rééducation de la fonction motrice chez l'adulte [WWW Document]. URL https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-11/11irp01_synt_avc_methodes_de_reeducation.pdf (accessed 4.27.22).

HAS, 2007. HAS - Guide Affection Longue Durée – Accident Vasculaire Cérébral. Mars 2007 [WWW Document]. URL https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/07-042_traceur_guide-adl-avc.pdf (accessed 4.27.22).

Holmes, C.D., Wronkiewicz, M., Somers, T., Liu, J., Russell, E., Kim, D., Rhoades, C., Dunkley, J., Bundy, D., Galboa, E., Leuthardt, E., 2012. IPSIHAND BRAVO: An improved EEG-based brain-computer interface for hand motor control rehabilitation, in: 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Presented at the 2012 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 1749–1752. https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6346287

Hwang, H.-J., Kwon, K., Im, C.-H., 2009. Neurofeedback-based motor imagery training for brain–computer interface (BCI). Journal of Neuroscience Methods 179, 150–156. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2009.01.015

Hyvärinen, A., Oja, E., 2000. Independent component analysis: algorithms and applications. Neural Networks 13, 411–430. https://doi.org/10.1016/S0893-6080(00)00026-5

Jang, Y.Y., Kim, T.H., Lee, B.H., 2016. Effects of Brain–Computer Interface-controlled Functional Electrical Stimulation Training on Shoulder Subluxation for Patients with Stroke: A Randomized Controlled Trial. Occupational Therapy International 23, 175–185. https://doi.org/10.1002/oti.1422

Jeunet, C., Glize, B., McGonigal, A., Batail, J.-M., Micoulaud-Franchi, J.-A., 2018. Using EEG-based brain computer interface and neurofeedback targeting sensorimotor rhythms to improve motor skills: Theoretical background, applications and prospects. Neurophysiol Clin. https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.10.068

Jeunet, C., Vi, C., Spelmezan, D., N'Kaoua, B., Lotte, F., Subramanian, S., 2015. Continuous Tactile Feedback for Motor-Imagery Based Brain-Computer Interaction in a Multitasking Context, in: Abascal, J., Barbosa, S., Fetter, M., Gross, T., Palanque, P., Winckler, M. (Eds.), Human-Computer Interaction – INTERACT 2015. Springer International Publishing, Cham, pp. 488–505. https://doi.org/10.1007/978-3-319-22701-6_36

Johnson, N.N., Carey, J., Edelman, B.J., Doud, A., Grande, A., Lakshminarayan, K., He, B., 2018. Combined rTMS and Virtual Reality Brain-Computer Interface Training for Motor Recovery after Stroke. J Neural Eng 15, 016009. https://doi.org/10.1088/1741-2552/aa8ce3

Jung, K.-S., Bang, H., In, T.-S., Cho, H.-Y., 2020. Gait training with auditory feedback improves trunk control, muscle activation and dynamic balance in patients with hemiparetic stroke: A

randomized controlled pilot study. J Back Musculoskelet Rehabil 33, 1–6. https://doi.org/10.3233/BMR-170852

Kakuda, W., 2020. [Future directions of stroke rehabilitation]. Rinsho Shinkeigaku 60, 181–186. https://doi.org/10.5692/clinicalneurol.cn-001399

Kasashima-Shindo, Y., Fujiwara, T., Ushiba, J., Matsushika, Y., Kamatani, D., Oto, M., Ono, T., Nishimoto, A., Shindo, K., Kawakami, M., Tsuji, T., Liu, M., 2015. Brain-computer interface training combined with transcranial direct current stimulation in patients with chronic severe hemiparesis: Proof of concept study. J Rehabil Med 47, 318–324. https://doi.org/10.2340/16501977-1925

Kauhanen, L., Palomäki, T., Jylänki, P., Aloise, F., Nuttin, M., 2006. Haptic feedback compared with visual feedback for BCI 2.

Kawala-Sterniuk, A., Browarska, N., Al-Bakri, A., Pelc, M., Zygarlicki, J., Sidikova, M., Martinek, R., Gorzelanczyk, E.J., 2021. Summary of over Fifty Years with Brain-Computer Interfaces—A Review. Brain Sci 11, 43. https://doi.org/10.3390/brainsci11010043

Kenzie, J.M., Ben-Shabat, E., Lamp, G., Dukelow, S.P., Carey, L.M., 2018. Illusory limb movements activate different brain networks than imposed limb movements: an ALE meta-analysis. Brain Imaging Behav 12, 919–930. https://doi.org/10.1007/s11682-017-9756-1

Kilintari, 2016. Brain activation profiles during kinesthetic and visual imagery: an fMRI study [WWW Document]. Brain activation profiles during kinesthetic and visual imagery: an fMRI study. URL http://discovery.ucl.ac.uk/1500198/1/Kilintari_Kilintari_etal_Manuscript.pdf (accessed 10.2.19).

Kilteni, K., Groten, R., Slater, M., 2012. The Sense of Embodiment in Virtual Reality. Presence: Teleoperators and Virtual Environments 21, 373–387. https://doi.org/10.1162/PRES_a_00124

Kim, M., Jeon, C., Kim, J., 2017. A Study on Immersion and Presence of a Portable Hand Haptic System for Immersive Virtual Reality. Sensors (Basel) 17. https://doi.org/10.3390/s17051141

Kim, T., Kim, S., Lee, B., 2016. Effects of Action Observational Training Plus Brain–Computer Interface-Based Functional Electrical Stimulation on Paretic Arm Motor Recovery in Patient with Stroke: A Randomized Controlled Trial. Occupational Therapy International 23, 39–47. https://doi.org/10.1002/oti.1403

Kim, Y.B., Moon, H.-S., Suh, B.-C., Park, K.-Y., Lee, Y.T., Chung, P.-W., 2011. Topographic Patterns and Stroke Subtypes According to Progressive Motor Deficits in Lacunar Syndrome. Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 20, 352–356. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.02.006

King, C.E., Wang, P.T., Chui, L.A., Do, A.H., Nenadic, Z., 2013. Operation of a brain-computer interface walking simulator for individuals with spinal cord injury. J Neuroeng Rehabil 10, 77. https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-77

King, C.E., Wang, P.T., Mizuta, M., Reinkensmeyer, D.J., Do, A.H., Moromugi, S., Nenadic, Z., 2011. Noninvasive brain-computer interface driven hand orthosis, in: 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Presented at the 2011 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 5786–5789. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091432

Kruse, A., Suica, Z., Taeymans, J., Schuster-Amft, C., 2020. Effect of brain-computer interface training based on non-invasive electroencephalography using motor imagery on functional recovery after stroke - a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol 20. https://doi.org/10.1186/s12883-020-01960-5

Lackner, J.R., Taublieb, A.B., 1984. Influence of vision on vibration-induced illusions of limb movement. Experimental Neurology 85, 97–106. https://doi.org/10.1016/0014-4886(84)90164-X

Lambez, B., Harwood-Gross, A., Golumbic, E.Z., Rassovsky, Y., 2020. Non-pharmacological interventions for cognitive difficulties in ADHD: A systematic review and meta-analysis. Journal of Psychiatric Research 120, 40–55. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.007

Langhorne, P., Bernhardt, J., Kwakkel, G., 2011. Stroke rehabilitation. The Lancet 377, 1693–1702. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60325-5

Langhorne, P., Coupar, F., Pollock, A., 2009. Motor recovery after stroke: a systematic review. The Lancet Neurology 8, 741–754. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70150-4

Laver, K.E., Lange, B., George, S., Deutsch, J.E., Saposnik, G., Crotty, M., 2017. Virtual reality for stroke rehabilitation. Cochrane Database Syst Rev 11, CD008349. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008349.pub4

Le Franc, S., Bonan, I., Fleury, M., Butet, S., Barillot, C., Lécuyer, A., Cogné, M., 2021a. Visual feedback improves movement illusions induced by tendon vibration after chronic stroke. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 18. https://doi.org/10.1186/s12984-021-00948-7

Le Franc, S., Fleury, M., Cogne, M., Butet, S., Barillot, C., Lecuyer, A., Bonan, I., 2020. Influence of virtual reality visual feedback on the illusion of movement induced by tendon vibration of wrist in healthy participants. PLOS ONE 15, e0242416. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242416

Le Franc, S., Fleury, M., Jeunet, C., Butet, S., Barillot, C., Bonan, I., Cogné, M., Lécuyer, A., 2021b. Influence of the visuo-proprioceptive illusion of movement and motor imagery of the wrist on EEG cortical excitability among healthy participants. PLOS ONE 16, e0256723. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256723

Lecoffre, C., de Peretti, C., Gabet, A., Grimaud, O., Woimant, F., Giroud, M., Béjot, Y., Olié, V., 2017. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. Stroke 48, 2939–2945. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017640

Lécuyer, A., Lotte, F., Reilly, R.B., Leeb, R., Hirose, M., Slater, M., 2008. Brain-Computer Interfaces, Virtual Reality, and Videogames. Computer 41, 66–72. https://doi.org/10.1109/MC.2008.410

Lederman, S.J., 2002. Chapter 6 : Touch.

Lee, Y.-S., Bae, S.-H., Lee, S.-H., Kim, K.-Y., 2015. Neurofeedback Training Improves the Dual-Task Performance Ability in Stroke Patients. The Tohoku Journal of Experimental Medicine 236, 81–88. https://doi.org/10.1620/tjem.236.81

Leeb, R., Biasiucci, A., Schmidlin, T., Corbet, T., Vuadens, P., Millan, J. del R., 2016. BCI controlled neuromuscular electrical stimulation enables sustained motor recovery in chronic stroke victims. https://doi.org/10.3217/978-3-85125-467-9-108

Leeb, R., Gwak, K., Kim, D.-S., del R Millán, J., 2013. Freeing the visual channel by exploiting vibrotactile BCI feedback. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2013, 3093–3096. https://doi.org/10.1109/EMBC.2013.6610195

Leonardis, D., Frisoli, A., Solazzi, M., Bergamasco, M., 2012. Illusory perception of arm movement induced by visuo-proprioceptive sensory stimulation and controlled by motor imagery, in: 2012 IEEE Haptics Symposium (HAPTICS). Presented at the 2012 IEEE Haptics Symposium (HAPTICS), pp. 421–424. https://doi.org/10.1109/HAPTIC.2012.6183825

Li, M., He, B., Liang, Z., Zhao, C.-G., Chen, J., Zhuo, Y., Xu, G., Xie, J., Althoefer, K., 2019. An Attention-Controlled Hand Exoskeleton for the Rehabilitation of Finger Extension and Flexion Using a Rigid-Soft Combined Mechanism. Frontiers in Neurorobotics 13.

Li, M., Liu, Y., Wu, Y., Liu, S., Jia, J., Zhang, L., 2014. Neurophysiological substrates of stroke patients with motor imagery-based brain-computer interface training. International Journal of Neuroscience 124, 403–415. https://doi.org/10.3109/00207454.2013.850082

Lioi, G., Butet, S., Fleury, M., Bannier, E., Lécuyer, A., Bonan, I., Barillot, C., 2020. A Multi-Target Motor Imagery Training Using Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. Front Hum Neurosci 14, 37. https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00037

López-Larraz, E., Sarasola-Sanz, A., Irastorza-Landa, N., Birbaumer, N., Ramos-Murguialday, A., 2018. Brain-machine interfaces for rehabilitation in stroke: A review. NeuroRehabilitation 43, 77–97. https://doi.org/10.3233/NRE-172394

Lotte, F., Congedo, M., 2016. EEG Feature Extraction, in: Brain–Computer Interfaces 1. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 127–143. https://doi.org/10.1002/9781119144977.ch7

Lotte, F., Larrue, F., Mühl, C., 2013. Flaws in current human training protocols for spontaneous Brain-Computer Interfaces: lessons learned from instructional design. Front Hum Neurosci 7, 568. https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00568

Lotze, M., Montoya, P., Erb, M., Hülsmann, E., Flor, H., Klose, U., Birbaumer, N., Grodd, W., 1999. Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. J Cogn Neurosci 11, 491–501.

Lu, X., Ding, P., Li, S., Gong, A., Zhao, L., Qian, Q., Su, L., Fu, Y., 2021. Human factors engineering of brain-computer interface and its applications: Human-centered brain-computer interface design and evaluation methodology. Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi 38, 210–223. https://doi.org/10.7507/1001-5515.202101093

Machado, T.C., Carregosa, A.A., Santos, M.S., Ribeiro, N.M. da S., Melo, A., 2019. Efficacy of motor imagery additional to motor-based therapy in the recovery of motor function of the upper limb in post-stroke individuals: a systematic review. Top Stroke Rehabil 26, 548–553. https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1627716

Mancheva, K., Rollnik, J.D., Wolf, W., Dengler, R., Kossev, A., 2017. Vibration-Induced Kinesthetic Illusions and Corticospinal Excitability Changes. J Mot Behav 49, 299–305. https://doi.org/10.1080/00222895.2016.1204263

Mane, R., Chouhan, T., Guan, C., 2020. BCI for stroke rehabilitation: motor and beyond. J. Neural Eng. 17, 041001. https://doi.org/10.1088/1741-2552/aba162

Mansour, S., Ang, K.K., Nair, K.P.S., Phua, K.S., Arvaneh, M., 2021. Efficacy of Brain–Computer Interface and the Impact of Its Design Characteristics on Poststroke Upper-limb Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Clin EEG Neurosci 155005942110090. https://doi.org/10.1177/15500594211009065

Marquez-Chin, C., Popovic, M.R., 2020. Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: a review. BioMedical Engineering OnLine 19, 34. https://doi.org/10.1186/s12938-020-00773-4

Marzbani, H., Marateb, H.R., Mansourian, M., 2016. Neurofeedback: A Comprehensive Review on System Design, Methodology and Clinical Applications. Basic Clin Neurosci 7, 143–158. https://doi.org/10.15412/J.BCN.03070208

Mehler, D.M.A., Williams, A.N., Krause, F., Lührs, M., Wise, R.G., Turner, D.L., Linden, D.E.J., Whittaker, J.R., 2019. The BOLD response in primary motor cortex and supplementary motor area during kinesthetic motor imagery based graded fMRI neurofeedback. Neuroimage 184, 36–44. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.09.007

Mihara, M., Hattori, N., Hatakenaka, M., Yagura, H., Kawano, T., Hino, T., Miyai, I., 2013. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. Stroke 44, 1091–1098. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.674507

Mills, S., 2020. Feeling the Difference: Discrimination of Vibration Frequency and Acceleration Magnitude in the Tactile Channels [WWW Document]. URL https://eprints.soton.ac.uk/447166/1/Sean_R_Mills_Thesis_Dynamics_Group_2020_6_15.pdf (accessed 1.12.22).

Monge-Pereira, E., Ibañez-Pereda, J., Alguacil-Diego, I.M., Serrano, J.I., Spottorno-Rubio, M.P., Molina-Rueda, F., 2017. Use of Electroencephalography Brain-Computer Interface Systems as a Rehabilitative Approach for Upper Limb Function After a Stroke: A Systematic Review. PM&R 9, 918–932. https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2017.04.016

Mottaz, A., Solcà, M., Magnin, C., Corbet, T., Schnider, A., Guggisberg, A.G., 2015. Neurofeedback training of alpha-band coherence enhances motor performance. Clinical Neurophysiology 126, 1754–1760. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.11.023

Mrachacz-Kersting, N., Jiang, N., Stevenson, A.J.T., Niazi, I.K., Kostic, V., Pavlovic, A., Radovanovic, S., Djuric-Jovicic, M., Agosta, F., Dremstrup, K., Farina, D., 2016. Efficient neuroplasticity induction in chronic stroke patients by an associative brain-computer interface. Journal of Neurophysiology 115, 1410–1421. https://doi.org/10.1152/jn.00918.2015

Mulder, T., 2007. Motor imagery and action observation: cognitive tools for rehabilitation. J Neural Transm (Vienna) 114, 1265–1278. https://doi.org/10.1007/s00702-007-0763-z

Müller, M.M., Teder, W., Hillyard, S.A., 1997. Magnetoencephalographic recording of steady-state visual evoked cortical activity. Brain Topogr 9, 163–168. https://doi.org/10.1007/BF01190385

Murillo, N., Valls-Sole, J., Vidal, J., Opisso, E., Medina, J., Kumru, H., 2014. Focal vibration in neurorehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med 50, 231–242.

Nagai, H., Tanaka, T., 2019. Action Observation of Own Hand Movement Enhances Event-Related Desynchronization. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2019.2919194

Naito, E., Ehrsson, H.H., Geyer, S., Zilles, K., Roland, P.E., 1999. Illusory Arm Movements Activate Cortical Motor Areas: A Positron Emission Tomography Study. J. Neurosci. 19, 6134–6144. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-14-06134.1999

Naito, E., Roland, P.E., Ehrsson, H.H., 2002. I feel my hand moving: a new role of the primary motor cortex in somatic perception of limb movement. Neuron 36, 979–988. https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)00980-7

Nakayama, H., Jørgensen, H.S., Raaschou, H.O., Olsen, T.S., 1994. Recovery of upper extremity function in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil 75, 394–398. https://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90161-9

Naros, G., Naros, I., Grimm, F., Ziemann, U., Gharabaghi, A., 2016. Reinforcement learning of self-regulated sensorimotor β-oscillations improves motor performance. NeuroImage 134, 142–152. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.03.016

Neuper, C., Pfurtscheller, G., 2001. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. International Journal of Psychophysiology, Thalamo-Cortical Relationships 43, 41–58. https://doi.org/10.1016/S0167-8760(01)00178-7

Norman, S.L., McFarland, D.J., Miner, A., Cramer, S.C., Wolbrecht, E.T., Wolpaw, J.R., Reinkensmeyer, D.J., 2018. Controlling pre-movement sensorimotor rhythm can improve finger extension after stroke. J. Neural Eng. 15, 056026. https://doi.org/10.1088/1741-2552/aad724

Nudo, R.J., Wise, B.M., SiFuentes, F., Milliken, G.W., 1996. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science 272, 1791–1794.

Ono, T., Shindo, K., Kawashima, K., Ota, N., Ito, M., Ota, T., Mukaino, M., Fujiwara, T., Kimura, A., Liu, M., Ushiba, J., 2014. Brain-computer interface with somatosensory feedback improves functional recovery from severe hemiplegia due to chronic stroke. Front Neuroeng 7. https://doi.org/10.3389/fneng.2014.00019

Ono, Y., Tominaga, T., Murata, T., 2016. Digital mirror box: An interactive hand-motor BMI rehabilitation tool for stroke patients, in: 2016 Asia-Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference (APSIPA). Presented at the 2016 Asia-Pacific Signal and Information Processing Association Annual Summit and Conference (APSIPA), pp. 1–7. https://doi.org/10.1109/APSIPA.2016.7820761

Ono, Y., Wada, K., Kurata, M., Seki, N., 2018. Enhancement of motor-imagery ability via combined action observation and motor-imagery training with proprioceptive neurofeedback. Neuropsychologia 114, 134–142. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.016

Pei, G., Wu, J., Chen, D., Guo, G., Liu, S., Hong, M., Yan, T., 2018. Effects of an Integrated Neurofeedback System with Dry Electrodes: EEG Acquisition and Cognition Assessment. Sensors (Basel) 18, E3396. https://doi.org/10.3390/s18103396

Perez-Marcos, D., 2018. Virtual reality experiences, embodiment, videogames and their dimensions in neurorehabilitation. J Neuroeng Rehabil 15, 113. https://doi.org/10.1186/s12984-018-0461-0

Perez-Marcos, D., Slater, M., Sanchez-Vives, M.V., 2009. Inducing a virtual hand ownership illusion through a brain–computer interface: NeuroReport 20, 589–594. https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32832a0a2a

Perronnet, L., Lécuyer, A., Mano, M., Fleury, M., Lioi, G., Cury, C., Clerc, M., Lotte, F., Barillot, C., 2020. Learning 2-in-1: Towards Integrated EEG-fMRI-Neurofeedback.

Pfurtscheller, G., Flotzinger, D., Kalcher, J., 1993. Brain-Computer Interface—a new communication device for handicapped persons. Journal of Microcomputer Applications 16, 293–299. https://doi.org/10.1006/jmca.1993.1030

Pfurtscheller, G., Lopes da Silva, F.H., 1999. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. Clin Neurophysiol 110, 1842–1857.

Pfurtscheller, G., Neuper, C., 2001. Motor imagery and direct brain-computer communication. Proceedings of the IEEE 89, 1123–1134. https://doi.org/10.1109/5.939829

Pfurtscheller, G., Pregenzer, M., Neuper, C., 1994. Visualization of sensorimotor areas involved in preparation for hand movement based on classification of μ and central β rhythms in single EEG trials in man. Neuroscience Letters 181, 43–46. https://doi.org/10.1016/0304-3940(94)90556-8

Pichiorri, F., Morone, G., Petti, M., Toppi, J., Pisotta, I., Molinari, M., Paolucci, S., Inghilleri, M., Astolfi, L., Cincotti, F., Mattia, D., 2015. Brain-computer interface boosts motor imagery practice during stroke recovery. Ann. Neurol. 77, 851–865. https://doi.org/10.1002/ana.24390

Pike, S., Lannin, N.A., Wales, K., Cusick, A., 2018. A systematic review of the psychometric properties of the Action Research Arm Test in neurorehabilitation. Aust Occup Ther J 65, 449–471. https://doi.org/10.1111/1440-1630.12527

Pillette, L., N'Kaoua, B., Sabau, R., Glize, B., Lotte, F., 2021. Multi-Session Influence of Two Modalities of Feedback and Their Order of Presentation on MI-BCI User Training. Multimodal Technologies and Interaction 5, 12. https://doi.org/10.3390/mti5030012

Pongrac, H., 2007. Vibrotactile perception: examining the coding of vibrations and the just noticeable difference under various conditions. Multimedia Systems 13, 297–307. https://doi.org/10.1007/s00530-007-0105-x

Popović, D.B., 2014. Advances in functional electrical stimulation (FES). Journal of Electromyography and Kinesiology 24, 795–802. https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2014.09.008

Raffin, E., Hummel, F.C., 2018. Restoring Motor Functions After Stroke: Multiple Approaches and Opportunities. Neuroscientist 24, 400–416. https://doi.org/10.1177/1073858417737486

Raghavan, P., 2015. Upper Limb Motor Impairment Post Stroke. Phys Med Rehabil Clin N Am 26, 599–610. https://doi.org/10.1016/j.pmr.2015.06.008

Ramos-Murguialday, A., Birbaumer, N., 2015. Brain oscillatory signatures of motor tasks. Journal of Neurophysiology 113, 3663–3682. https://doi.org/10.1152/jn.00467.2013

Ramos-Murguialday, A., Broetz, D., Rea, M., Läer, L., Yilmaz, Ö., Brasil, F.L., Liberati, G., Curado, M.R., Garcia-Cossio, E., Vyziotis, A., Cho, W., Agostini, M., Soares, E., Soekadar, S., Caria, A., Cohen, L.G., Birbaumer, N., 2013. Brain-Machine-Interface in Chronic Stroke Rehabilitation: A Controlled Study. Ann Neurol 74, 100–108. https://doi.org/10.1002/ana.23879

Ramos-Murguialday, A., Curado, M.R., Broetz, D., Yilmaz, Ö., Brasil, F.L., Liberati, G., Garcia-Cossio, E., Cho, W., Caria, A., Cohen, L.G., Birbaumer, N., 2019. Brain-Machine Interface in Chronic Stroke: Randomized Trial Long-Term Follow-up. Neurorehabil Neural Repair 33, 188–198. https://doi.org/10.1177/1545968319827573

Ramos-Murguialday, A., Schürholz, M., Caggiano, V., Wildgruber, M., Caria, A., Hammer, E.M., Halder, S., Birbaumer, N., 2012. Proprioceptive Feedback and Brain Computer Interface (BCI) Based Neuroprostheses. PLoS One 7. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047048

Randazzo, L., Iturrate, I., Perdikis, S., Millán, J. d. R., 2018. mano: A Wearable Hand Exoskeleton for Activities of Daily Living and Neurorehabilitation. IEEE Robotics and Automation Letters 3, 500–507. https://doi.org/10.1109/LRA.2017.2771329

Randolph, A.B., 2012. Not All Created Equal: Individual-Technology Fit of Brain-Computer Interfaces, in: 2012 45th Hawaii International Conference on System Sciences. Presented at the 2012 45th Hawaii International Conference on System Sciences, pp. 572–578. https://doi.org/10.1109/HICSS.2012.451

Rayegani, S.M., Raeissadat, S.A., Sedighipour, L., Mohammad Rezazadeh, I., Bahrami, M.H., Eliaspour, D., Khosrawi, S., 2014. Effect of Neurofeedback and Electromyographic-Biofeedback Therapy on Improving Hand Function in Stroke Patients. Topics in Stroke Rehabilitation 21, 137–151. https://doi.org/10.1310/tsr2102-137

Remsik, A., Young, B., Vermilyea, R., Kiekoefer, L., Abrams, J., Elmore, S.E., Schultz, P., Nair, V., Edwards, D., Williams, J., Prabhakaran, V., 2016. A review of the progression and future implications of brain-computer interface therapies for restoration of distal upper extremity motor function after stroke. Expert Rev Med Devices 13, 445–454. https://doi.org/10.1080/17434440.2016.1174572

Révész, G., 1950. Psychology and art of the blind, Psychology and art of the blind. Longmans, Green, Oxford, England.

Ribot-Ciscar, E., Rossi-Durand, C., Roll, J.-P., 1998. Muscle spindle activity following muscle tendon vibration in man. Neuroscience Letters 258, 147–150. https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00732-0

Rinderknecht, M.D., Kim, Y., Santos-Carreras, L., Bleuler, H., Gassert, R., 2013. Combined tendon vibration and virtual reality for post-stroke hand rehabilitation, in: 2013 World Haptics Conference (WHC). Presented at the 2013 World Haptics Conference (WHC), pp. 277–282. https://doi.org/10.1109/WHC.2013.6548421

Rittweger, J., 2010. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. Eur. J. Appl. Physiol. 108, 877–904. https://doi.org/10.1007/s00421-009-1303-3

Roll, J.-P., 2019. Stimulation vibratoire transcutanée et douleur. Douleurs : Évaluation - Diagnostic - Traitement 20, 226–231. https://doi.org/10.1016/j.douler.2019.09.004

Roll, J.-P., 2003. 1.1. Physiologie de la kinesthèse. La proprioception musculaire : sixième sens, ou sens premier ? Intellectica 36, 49–66. https://doi.org/10.3406/intel.2003.1676

Roll, J.P., Gilhodes, J.C., Tardy-Gervet, M.F., 1980. [Effects of vision on tonic vibration response of a muscle or its antagonists in normal man (author's transl)]. Experientia 36, 70–72.

Roll, J.P., Vedel, J.P., 1982. Kinaesthetic role of muscle afferents in man, studied by tendon vibration and microneurography. Exp Brain Res 47, 177–190. https://doi.org/10.1007/BF00239377

Romaiguère, P., Anton, J.-L., Roth, M., Casini, L., Roll, J.-P., 2003. Motor and parietal cortical areas both underlie kinaesthesia. Brain Res Cogn Brain Res 16, 74–82.

Rome, S., Grünewald, R., 1999. Abnormal perception of vibration-induced illusion of movement in dystonia - PubMed [WWW Document]. URL https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.passerelle.univ-rennes1.fr/10563630/ (accessed 10.15.20).

Rostami, R., Salamati, P., Karimi, Y., Khoshnevisan, A., 2017. Effects of neurofeedback on the short-term memory and continuous attention of patients with moderate traumatic brain injury: A preliminary randomized controlled clinical trial | Chinese Journal of Traumatology [WWW Document]. URL https://medcentral.net/doi/full/10.1016/j.cjtee.2016.11.007 (accessed 3.6.22).

Sallés, L., Martín-Casas, P., Gironès, X., Durà, M.J., Lafuente, J.V., Perfetti, C., 2017. A neurocognitive approach for recovering upper extremity movement following subacute stroke: a randomized controlled pilot study. J Phys Ther Sci 29, 665–672. https://doi.org/10.1589/jpts.29.665

Saposnik, G., Cohen, L.G., Mamdani, M., Pooyania, S., Ploughman, M., Cheung, D., Shaw, J., Hall, J., Nord, P., Dukelow, S., Nilanont, Y., De los Rios, F., Olmos, L., Levin, M., Teasell, R., Cohen, A., Thorpe, K., Laupacis, A., Bayley, M., 2016. Efficacy and safety of non-immersive virtual reality exercising in stroke rehabilitation (EVREST): a randomised, multicentre, single-blind, controlled trial. The Lancet Neurology 15, 1019–1027. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30121-1

Schnitzler, A., Woimant, F., Tuppin, P., de Peretti, C., 2014. Prevalence of Self-Reported Stroke and Disability in the French Adult Population: A Transversal Study. PLoS One 9. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115375

Seo, N.J., Lakshminarayanan, K., Lauer, A.W., Ramakrishnan, V., Schmit, B.D., Hanlon, C.A., George, M.S., Bonilha, L., Downey, R.J., DeVries, W., Nagy, T., 2019. Use of imperceptible wrist vibration to modulate sensorimotor cortical activity. Exp Brain Res 237, 805–816. https://doi.org/10.1007/s00221-018-05465-z

Sheean, G., 2002. The pathophysiology of spasticity. European Journal of Neurology 9, 3–9. https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2002.0090s1003.x

Shelstad, W., C. Smith, D., Chaparro, B., 2017. Gaming on the Rift: How Virtual Reality Affects Game User Satisfaction. Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting 61, 2072–2076. https://doi.org/10.1177/1541931213602001

Shu, X., Chen, S., Meng, J., Yao, L., Sheng, X., Jia, J., Farina, D., Zhu, X., 2018. Tactile Stimulation Improves Sensorimotor Rhythm-based BCI Performance in Stroke Patients. IEEE Trans Biomed Eng. https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2882075

Slater, M., Sanchez-Vives, M.V., 2016. Enhancing Our Lives with Immersive Virtual Reality. Frontiers in Robotics and AI 3.

Soekadar, S.R., Birbaumer, N., Slutzky, M.W., Cohen, L.G., 2015. Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke. Neurobiol Dis 83, 172–179. https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.11.025

Soulard, J., Huber, C., Baillieul, S., Thuriot, A., Renard, F., Aubert Broche, B., Krainik, A., Vuillerme, N., Jaillard, A., on behalf of the ISIS-HERMES Group, 2020. Motor tract integrity predicts walking recovery: A diffusion MRI study in subacute stroke. Neurology 94, e583–e593. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000008755

Stan, A., Irimia, D.C., Botezatu, N.A., Lupu, R.G., 2015. Controlling a hand orthosis by means of P300-based brain computer interface, in: 2015 E-Health and Bioengineering Conference (EHB). Presented at the 2015 E-Health and Bioengineering Conference (EHB), pp. 1–4. https://doi.org/10.1109/EHB.2015.7391389

Stinear, C.M., 2017. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers. The Lancet Neurology 16, 826–836. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30283-1

Sunnerhagen, K.S., Opheim, A., Alt Murphy, M., 2018. Onset, time course and prediction of spasticity after stroke or traumatic brain injury. Ann Phys Rehabil Med. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.04.004

Tacchino, G., Gandolla, M., Coelli, S., Barbieri, R., Pedrocchi, A., Bianchi, A.M., 2017. EEG Analysis During Active and Assisted Repetitive Movements: Evidence for Differences in Neural Engagement. IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering 25, 761–771. https://doi.org/10.1109/TNSRE.2016.2597157

Tardy-Gervet, M.F., Gilhodes, J.C., Roll, J.P., 1986. Interactions between visual and muscular information in illusions of limb movement. Behav. Brain Res. 20, 161–174.

Tidoni, E., Fusco, G., Leonardis, D., Frisoli, A., Bergamasco, M., Aglioti, S.M., 2015. Illusory movements induced by tendon vibration in right- and left-handed people. Exp Brain Res 233, 375–383. https://doi.org/10.1007/s00221-014-4121-8

Tsuchimoto, S., Shindo, K., Hotta, F., Hanakawa, T., Liu, M., Ushiba, J., 2019. Sensorimotor Connectivity after Motor Exercise with Neurofeedback in Post-Stroke Patients with Hemiplegia. Neuroscience 416, 109–125. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.07.037

Várkuti, B., Guan, C., Pan, Y., Phua, K.S., Ang, K.K., Kuah, C.W.K., Chua, K., Ang, B.T., Birbaumer, N., Sitaram, R., 2013. Resting state changes in functional connectivity correlate with movement recovery for BCI and robot-assisted upper-extremity training after stroke. Neurorehabil Neural Repair 27, 53–62. https://doi.org/10.1177/1545968312445910

Vourvopoulos, A., Pardo, O.M., Lefebvre, S., Neureither, M., Saldana, D., Jahng, E., Liew, S.-L., 2019. Effects of a Brain-Computer Interface With Virtual Reality (VR) Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. Front. Hum. Neurosci. 13. https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00210

Vukelić, M., Gharabaghi, A., 2015. Oscillatory entrainment of the motor cortical network during motor imagery is modulated by the feedback modality. Neuroimage 111, 1–11. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.058

Walker, J.E., Kozlowski, G.P., 2005. Neurofeedback treatment of epilepsy. Child and Adolescent Psychiatric Clinics 14, 163–176. https://doi.org/10.1016/j.chc.2004.07.009

Wang, X., Wong, W., Sun, R., Chu, W.C., Tong, K.-Y., 2018. Differentiated Effects of Robot Hand Training With and Without Neural Guidance on Neuroplasticity Patterns in Chronic Stroke. Frontiers in Neurology 9.

Wen, D., Fan, Y., Hsu, S.-H., Xu, J., Zhou, Y., Tao, J., Lan, X., Li, F., 2021. Combining brain-computer interface and virtual reality for rehabilitation in neurological diseases: A narrative review. Ann Phys Rehabil Med 64, 101404. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2020.03.015

Wessel, M.J., Hummel, F.C., 2018. Non-invasive Cerebellar Stimulation: a Promising Approach for Stroke Recovery? Cerebellum 17, 359–371. https://doi.org/10.1007/s12311-017-0906-1

Witkowski, M., Cortese, M., Cempini, M., Mellinger, J., Vitiello, N., Soekadar, S.R., 2014. Enhancing brain-machine interface (BMI) control of a hand exoskeleton using electrooculography (EOG). Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation 11, 165. https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-165

Wolpaw, J.R., Millán, J. del R., Ramsey, N.F., 2020. Brain-computer interfaces: Definitions and principles, in: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, pp. 15–23. https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63934-9.00002-0

Wu, Q., Yue, Z., Ge, Y., Ma, D., Yin, H., Zhao, H., Liu, G., Wang, J., Dou, W., Pan, Y., 2019. Brain Functional Networks Study of Subacute Stroke Patients With Upper Limb Dysfunction After Comprehensive Rehabilitation Including BCI Training. Front Neurol 10, 1419. https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01419

Yao, L., Meng, J., Sheng, X., Zhang, D., Zhu, X., 2015. A novel calibration and task guidance framework for motor imagery BCI via a tendon vibration induced sensation with kinesthesia illusion. J Neural Eng 12, 016005. https://doi.org/10.1088/1741-2560/12/1/016005

Young, B.M., Nigogosyan, Z., Walton, L.M., Song, J., Nair, V.A., Grogan, S.W., Tyler, M.E., Edwards, D.F., Caldera, K., Sattin, J.A., Williams, J.C., Prabhakaran, V., 2014. Changes in functional brain organization and behavioral correlations after rehabilitative therapy using a brain-computer interface. Front Neuroeng 7, 26. https://doi.org/10.3389/fneng.2014.00026

Zhang, J., Wang, B., Zhang, C., Xiao, Y., Wang, M.Y., 2019. An EEG/EMG/EOG-Based Multimodal Human-Machine Interface to Real-Time Control of a Soft Robot Hand. Frontiers in Neurorobotics 13.

Zich, C., Debener, S., Thoene, A.-K., Chen, L.-C., Kranczioch, C., 2017. Simultaneous EEG-fNIRS reveals how age and feedback affect motor imagery signatures. Neurobiol Aging 49, 183–197. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.10.011

ANNEXES

Annexe 1 : Protocole HANDS validé en comité d'éthique

PROTOCOLE

HANDS (HAptic Neurofeedback Design for Stroke)

Etude préliminaire pour évaluer l'effet d'un Neurofeedback EEG-proprioceptif sur l'excitabilité corticale et la motricité du membre supérieur après AVC

Catégorie de la recherche : Recherche impliquant la personne humaine à risques et contraintes minimes (RIPH 2)	
Réf. CHU de Rennes : 35RC19_8866_HANDS	N° ID-RCB : 2019-A01812-55
Promoteur : CHU de Rennes Hôpital de Pontchaillou 2 rue Henri le Guilloux 35 033 Rennes Cedex 9 Tél : 02.99.28.25.55	Investigateur Principal : Dr Mélanie COGNE CHU de Rennes - Hôpital de Pontchaillou Service de Médecine physique et de réadaptation 2 rue Henri le Guilloux 35 033 Rennes Cedex 9 Tél : 02.99.28.42.18

Coordination et suivi de l'étude : Direction de la Recherche et de l'Innovation, CHU de Rennes – Hôpital de

Pontchaillou, 2 rue Henri le Guilloux, 35033 Rennes Cedex 9. Tél. : 02.99.28.25.55 - Email : drc@chu-rennes.fr

N° et date de version de protocole :	8.0 du 11/01/2022
Comité de Protection des Personnes :	Avis favorable le 08/10/2019 du CPP Est IV de Strasbourg

Historique des versions :	Version 2.0 : version diffusée Version 4.0 : version diffusée suite à la MS n°1 Version 6.0 : version diffusée suite à la MS n°2 Version 8.0 : version diffusée suite à la MS n°3

CE DOCUMENT CONFIDENTIEL EST LA PROPRIETE DU CHU DE RENNES
Aucune information non publiée figurant dans ce document ne peut être divulguée sans autorisation écrite préalable.

PAGE DE SIGNATURES

INVESTIGATEUR PRINCIPAL

J'ai lu l'ensemble des pages du protocole de l'essai clinique dont le CHU de Rennes est le promoteur. Je confirme qu'il contient toutes les informations nécessaires à la conduite de l'essai. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant le protocole et les termes et conditions qui y sont définis. Je m'engage à réaliser l'essai en respectant la législation, la réglementation et les bonnes pratiques cliniques en vigueur.

Je m'engage également à ce que les investigateurs et les autres membres qualifiés de mon équipe aient accès aux copies de ce protocole et des documents relatifs à la conduite de l'essai pour leur permettre de travailler dans le respect des dispositions figurant dans ces documents.

NOM : Mélanie COGNE Date : 11/01/2022

Signature :

PROMOTEUR

NOM : Nicolas MEVEL – Directeur de la Recherche et de l'Innovation – CHU de Rennes Signature : Date : 11/01/2022

RESUME

HANDS (HAptic Neurofeedback Design for Stroke)

Etude préliminaire pour évaluer l'effet d'un Neurofeedback EEG-proprioceptif sur l'excitabilité corticale et la motricité du membre supérieur après AVC

Catégorie de la recherche : Recherche impliquant la personne humaine à risques et contraintes minimes (RIPH 2)	
Réf. CHU de Rennes : 35RC19_8866_HANDS	N° ID-RCB : 2019-A01812-55
Promoteur : CHU de Rennes Hôpital de Pontchaillou 2 rue Henri le Guilloux 35 033 Rennes Cedex 9 Tél : 02.99.28.25.55	Investigateur Principal : Dr Mélanie COGNE CHU de Rennes - Hôpital de Pontchaillou Service de Médecine physique et de réadaptation 2 rue Henri le Guilloux 35 033 Rennes Cedex 9 Tél : 02.99.28.42.18

N° et date de version de protocole :	8.0 du 11/01/2022
Comité de Protection des Personnes :	Avis favorable le 08/10/2019 du CPP Est IV de Strasbourg

Historique des versions :	Version 2.0 : version diffusée Version 4.0 : version diffusée suite à la MS n°1 Version 6.0 : version diffusée suite à la MS n°2 Version 8.0 : version diffusée suite à la MS n°3

JUSTIFICATION / CONTEXTE	De nombreux patients après accident vasculaire cérébral (AVC) présentent un déficit moteur sévère du membre supérieur impactant leur autonomie. Le Neurofeedback (NFB) par électroencéphalogramme (EEG) est une technique de rééducation permettant une amélioration de la plasticité cérébrale et un gain moteur chez ces personnes à la phase chronique de l'AVC. Les feedbacks visuels habituellement utilisés tendent à diminuer les ressources attentionnelles du sujet, tandis que les feedbacks proprioceptifs paraissent plus efficaces sur l'excitabilité corticale. Le

	feedback par stimulation vibratoire induisant une illusion de mouvement a montré son efficacité chez des sujets sains, mais n'a pas encore été testé chez des personnes ayant subi un AVC.
OBJECTIF PRINCIPAL	L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation par Neurofeedback proprioceptif de type visuo-vibratoire sur la modulation des rythmes sensorimoteurs dans les zones cérébrales motrices chez des sujets à la phase chronique de l'AVC par rapport au Neurofeedback visuel.
CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL	Le critère d'évaluation principal est l'augmentation des Event Related Desynchronization (ERD) des rythmes sensorimoteurs en EEG pendant la dernière séance de Neurofeedback dans le cortex moteur.
OBJECTIFS SECONDAIRES	L'objectif secondaire de l'étude est d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation par Neurofeedback proprioceptif de type visuo-vibratoire sur la motricité et la fonction du membre supérieur chez des sujets à la phase chronique de l'AVC par rapport au Neurofeedback visuel.

CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES	Les critères d'évaluation secondaires sont : Amélioration de la motricité et de la fonction du membre supérieur après le programme de rééducation évaluée par les échelles suivantes : Fugl- Meyer Assessment (FMA-UE), Action Research Arm test (ARAT), Motor Activity Log (MAL), Nine Hole Peg Test (NHPT), Finger Tapping test.
NOMBRE DE PARTICIPANTS	Test 1: 30 sujets sains et 20 sujets post-AVC Test 2: 20 sujets sains Test 3 : 26 sujets post-AVC
POPULATION CONCERNEE	Sujets volontaires sains sans antécédents neurologiques. Patients ayant présenté un AVC hémisphérique unilatéral de plus de 6 mois avec un déficit moteur léger à sévère d'un membre supérieur.

CRITERES D'INCLUSION	<u>Pour les sujets sains</u> : - Majeur (âge supérieur ou égal à 18 ans) et de moins de 80 ans ; - Consentement libre, éclairé et écrit signé par le volontaire ; - Absence d'antécédents neurologiques cliniques pouvant interagir avec la réalisation de la tâche motrice ou avec le signal EEG. <u>Pour les sujets post-AVC</u> : - Majeur (âge supérieur ou égal à 18 ans) et de moins de 80 ans ; - Atteinte ischémique ou hémorragique hémisphérique cérébrale unilatérale ; -AVC datant de plus de 6 mois (considéré comme un délai où la récupération du membre supérieur à attendre est moindre avec de la rééducation classique) ; - Déficit léger à sévère du membre supérieur : score de FMA-UE ≤ à 60 ; - Consentement libre, éclairé et écrit signé par le patient ou un membre de son entourage (dans le cas d'un patient apte à

	comprendre l'information et à manifester son consentement mais présentant des difficultés motrices entraînant une signature non valide).
CRITERES DE NON INCLUSION	Pour les sujets sains : -Personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle), personnes privées de liberté. Pour les sujets post-AVC : -Atteinte ischémique ou hémorragique de fosse postérieure (tronc cérébral, cervelet) ; -Déficit moteur complet du membre supérieur (FMA-UE = 0) ; -Anesthésie épicritique et proprioceptive ; -Troubles de compréhension limitant la participation à l'étude ; -Personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle), personnes privées de liberté.

TRAITEMENTS / STRATEGIES / PROCEDURES	<u>Chez le sujet sain et le sujet post-AVC</u> Test 1 : L'objectif est d'évaluer si certaines conditions visuelles virtuelles peuvent augmenter l'illusion de mouvement induite par la vibration tendineuse du membre supérieur. Il sera appliqué au sujet (sain et post-AVC) selon un ordre randomisé

	un vibrateur pendant quelques minutes sur sa main non dominante (ou déficitaire) cachée de sa vue, avec un écran représentant une main virtuelle statique, puis un vibrateur sur sa main cachée avec un écran représentant une main virtuelle animée, puis un vibrateur sur sa main cachée avec un écran représentant un fond vide. Le sujet évaluera après chaque vibration l'intensité d'illusion de mouvement sur une échelle de Likert, et répondra à un questionnaire de satisfaction pour déterminer quelle situation est la plus cohérente pour créer des illusions de mouvement (V1). <u>Chez le sujet sain</u> Test 2 : L'objectif est d'évaluer si la stimulation vibratoire du membre supérieur induisant une illusion de mouvement impacte l'excitabilité corticale et la lecture du signal EEG pendant un travail d'imagerie mentale. Il sera appliqué au sujet un casque EEG enregistrant l'activité cérébrale pendant l'application d'une stimulation vibratoire produisant l'illusion de mouvement sur la main non dominante ou bien pendant une tâche d'imagerie mentale du membre supérieur, ou bien pendant l'application conjointe d'une stimulation vibratoire et d'une tâche d'imagerie mentale sur le membre supérieur concerné selon un ordre randomisé. Le sujet répondra à un questionnaire de satisfaction à la fin de l'enregistrement pour déterminer l'intensité d'illusion de mouvement ressenti par la vibration et le niveau de difficulté de réalisation des tâches d'imagerie mentale en fonction des conditions (V1). L'analyse des signaux EEG permettra d'évaluer si la stimulation vibratoire affecte le signal EEG pendant les séances. <u>Chez le sujet post-AVC</u>

	L'objectif sera d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation en Neurofeedback EEG avec feedback visuo-vibratoire versus feedback visuel sur la modulation des rythmes sensorimoteurs et la motricité du membre supérieur. Test 3 : Le sujet post-AVC est évalué sur les tests cliniques (FMA, ARAT, MAL, NHPT, Finger Tapping test) lors de la première Visite (V1). Puis, il effectue 12 séances de NFB (sur son membre déficitaire) d'une durée de 45 minutes, réparties sur 6 semaines, selon la modalité de feedback qui aura été tirée au sort (visuel ou visuo-vibratoire). Une

	deuxième visite (V2) réalisée après la première séance de NFB et une troisième visite (V3) après la dernière séance de NFB évalue la motricité du membre supérieur entrainé (FMA, ARAT, MAL, NHPT, Finger Tapping test) et un questionnaire de satisfaction est remis au sujet pour évaluer la tolérance et la satisfaction par rapport à la modalité de feedback attribuée. Evaluation des modifications des rythmes sensorimoteurs EEG à la fin du programme.
METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE	Etude pilote, monocentrique, prospective, randomisée, ouverte.
BENEFICES	Le bénéfice individuel attendu pour les personnes ayant subi un AVC est une augmentation de la récupération motrice de leur membre supérieur déficitaire grâce au protocole de rééducation proposé. Ce bénéfice sera objectivé par des échelles d'évaluation clinique de la motricité. En revanche, aucun bénéfice direct n'est attendu pour les volontaires sains. Le bénéfice collectif attendu est la validation et l'utilisation d'une technique innovante pour améliorer la récupération du membre supérieur après un AVC. Ce dispositif permettrait d'optimiser la commande motrice du membre supérieur paralysé et son utilisation en vie quotidienne grâce à une activation plus importante de la plasticité cérébrale. S'il est montré comme efficace, il pourrait être facilement implémenté dans les services de rééducation prenant en charge ces patients.
RISQUES	L'utilisation d'un enregistrement électroencéphalographique (EEG) est une pratique courante en médecine et ne présente aucun risque. Lors des séances de Neurofeedback, un casque EEG adapté au périmètre crânien est placé sur le crâne des patients. Du gel électroconducteur (Electro-gel ECI®) est appliqué sous chaque électrode. Ce gel est hypoallergénique, hydrosoluble, non irritant et part avec un simple shampooing.

	Les risques liés à cette recherche sont ceux inhérents à l'utilisation d'un Neurofeedback EEG et au travail en imagerie mentale pouvant provoquer une fatigue ou des céphalées modérées transitoires (rares). La stimulation vibratoire à la fréquence de 100 Hz (utilisée dans l'étude) ne provoque aucune sensation douloureuse ni d'effets secondaires cutanés. Le sujet peut ressentir des paresthésies non douloureuses transitoires à l'endroit de l'application en fin de séance, sans conséquence.
DUREE DE LA RECHERCHE ET CALENDRIER PREVISIONNEL	- Durée d'inclusion pour les participants (sujets sains et patients) : 42 mois - Durée de participation d'un sujet : • Test 1 : 30 minutes (V1) • Test 2 : 1h15 (V1) chez le sujet sain • Test 3 : 6 semaines - Durée totale de l'étude : 54 mois (42 mois d'inclusion, durée de participation puis analyses statistiques et rédaction d'un ou plusieurs articles scientifiques)
DUREE D'INTERDICTION DE PARTICIPATION A UNE AUTRE RECHERCHE	Pendant l'essai, la participation simultanée à une autre recherche n'est pas autorisée. A la fin de l'essai, aucune période d'exclusion, pendant laquelle la participation à une autre recherche est interdite, n'est prévue.
LIEUX DE RECHERCHE ET CARACTERISTIQUES INVESTIGATEURS	Nombre prévisionnel de centres : 1 Service de Médecine Physique et de Réadaptation / CHU de Rennes / Investigateur Principal : Mélanie COGNE
RETOMBEES ATTENDUES	Nous nous attendons à ce que le feedback proprioceptif visuo-vibratoire soit supérieur au feedback visuel en termes de confort, de modulation des rythmes sensorimoteurs et de motricité du membre supérieur chez les sujets sains et chez les sujets à la phase chronique d'un AVC. La confirmation de la supériorité du feedback visuo-vibratoire associé au Neurofeedback EEG pourrait ensuite permettre de l'utiliser en pratique clinique en rééducation chez les sujets à la phase chronique d'un AVC.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANOVA : Analysis of variance

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AR : Actes ajoutés par la recherche

ARAT : Action Research Arm Test

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BCI : Brain Computer Interfaces

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form

CSP : Code de la Santé Publique

EEG : Electroencéphalogramme

EEG-NFB : Neurofeedback basé sur l'électroencéphalographie

ERD : Event Related Desynchronization

FMA-UE : Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity

IRM : Imagerie par Resonance Magnétique

MAL : Motor Activity Log

MIQRS : Movement Imagery Questionnaire Revised Second version

MPR : Médecine Physique et de Réadaptation

MR : Méthodologie de Référence

NFB : Neurofeedback

NHPT : Nine Hole Peg Test

PR : actes de Pratique Courante

RIPH : Recherche Impliquant la Personne Humaine

SMR : Sensorimotor rhythm

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

TDM : Tomodensitométrie

V : feedback Visuel

VV : feedback visuo-vibratoire

SOMMAIRE

PAGE DE SIGNATURES 230

SOMMAIRE 240

1. CONTEXTE ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE 242

1.1. CONTEXTE 242

1.2. BALANCE BENEFICES / RISQUES 245

2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES D'EVALUATION 247

2.1. OBJECTIF ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL 247

2.2. OBJECTIF(S) ET CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S) 247

3. POPULATION ETUDIEE 248

3.1. CRITERE(S) D'INCLUSION 248

3.2. CRITERE(S) DE NON INCLUSION 248

4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE 249

4.1. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE 249

4.2. DEROULEMENT DE L'ETUDE 250

4.3. RANDOMISATION (OU TIRAGE AU SORT) 254

4.4. DUREE DE LA RECHERCHE 254

4.5. ARRET PREMATURE ET PERIODE D'EXCLUSION 254

4.6. INDEMNISATION 255

4.7. FICHIER NATIONAL DES PARTICIPANTS 255

5. STRATEGIE / PROCEDURE UTILISEES UTILISEE PENDANT L'ETUDE 255

6. EVALUATION DE LA SECURITE 257

7. GESTION DES DONNEES ET STATISTIQUES 257

7.1. MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES / CAHIER D'OBSERVATION 257

7.2. DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES 258

7.3. NOMBRE PREVU DE PERSONNES A INCLURE DANS LA RECHERCHE 258

7.4. DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU 258

7.5. CRITERES STATISTIQUES D'ARRET DE LA RECHERCHE 259

7.6. METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDEES 259

7.7. CHOIX DES PERSONNES A INCLURE DANS LES ANALYSES 259

8. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES 259

8.1. FAISABILITE DE L'ETUDE 259

8.2. INVESTIGATEURS ET SCIENTIFIQUES ASSOCIES 259

8.3. ASSURANCE 259

8.4. COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES 260

8.5. AUTORITE COMPETENTE 260

8.6. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE 260

8.7. TRAITEMENT DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL – CNIL 260

8.8. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES 260

8.9. CONTROLE QUALITE, AUDIT ET INSPECTION 261

8.10. DECLARATION DE DEBUT ET DE FIN DE LA RECHERCHE 262

8.11. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION 262

8.12. ARCHIVAGE 262

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 263

10. LISTE DES ANNEXES 267

1. CONTEXTE ET JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

1.1. CONTEXTE

L'accident vasculaire cérébral (AVC) est la première cause de handicap acquis sévère de l'adulte dans les pays industrialisés (Schnitzler et al., 2014; Lecoffre et al., 2017). L'atteinte motrice du membre supérieur après AVC est souvent sévère et persistante. Seuls 30 à 40% des patients présentant un déficit moteur du membre supérieur après AVC récupéreront une préhension utile (van Delden et al., 2009). Ce déficit entraine une diminution de l'autonomie en vie quotidienne et est donc un enjeu en rééducation (Opheim et al., 2015).

L'essentiel des progrès en termes de déficience motrice est effectué au cours des 15 premières semaines après l'AVC quel que soit l'importance du déficit moteur initial (Jørgensen et al., 1995) et il est classique de définir le déficit moteur séquellaire comme stable et chronique à partir du sixième mois (Langhorne et al., 2011).

Cependant, à la phase chronique après AVC, il est encore possible d'espérer une amélioration du contrôle du membre supérieur grâce à la réorganisation des cartes sensori-motrices cérébrales (Nudo et al., 1996). Ces mécanismes de plasticité cérébrale qui sous-tendent la récupération motrice sont de mieux en mieux compris grâce notamment au développement de l'imagerie cérébrale fonctionnelle (Favre et al., 2014). Deux mécanismes principaux de réorganisation cérébrale post-lésionnel ont été observés : le recrutement d'aires corticales dans l'hémisphère non lésé et l'extension des zones fonctionnelles adjacentes au site lésé (Chollet and Weiller, 1994). On sait que plus ce réseau de compensation est proche anatomiquement et fonctionnellement du réseau initial (redondance), plus le déficit est léger et meilleure sera la récupération (Loubinoux et al., 2003).

Les interfaces cerveau-machine (Brain-Computer Interfaces, BCIs) sont des dispositifs de communication et de contrôle permettant aux utilisateurs d'interagir avec leur environnement en utilisant leur propre activité cérébrale. Le paramètre physiologique relatif à la fonction que l'on souhaite améliorer, ici l'activité cérébrale dans les aires motrices, est mesuré et traité par une interface technique afin de rendre au sujet une information simple, continue et en temps réel lui permettant de s'autocontrôler. Les changements réalisés dans la bonne direction sont récompensés et sont donc renforcés positivement par un feedback adapté, motivant le sujet à continuer et permettant un apprentissage (Jeunet et al., 2018b). Dans notre étude, nous utiliserons le Neurofeedback basé sur l'électroencéphalographie (EEG-NFB), c'est-à-dire l'enregistrement de l'activité électrique cérébrale et son autorégulation par le sujet. C'est une technique largement utilisé actuellement, car elle offre de nombreux avantages : peu onéreuse, portable, et haute résolution temporelle. L'EEG-NF permet la réalisation d'enregistrement de l'activité cérébrale au cours d'une tâche motrice. Les rythmes sensorimoteurs (SMRs), c'est-à-dire les oscillations des ondes cérébrales enregistrées en regard des cortex somato-sensoriels et moteurs, détectables dans les fréquences de 8-40 Hz, (Pfurtscheller and Lopes da Silva, 1999; Pfurtscheller and Neuper, 2001) sont les plus étudiés. Ils sont représentés par les Event Related Desynchronization (ERD) qui représentent la diminution de la puissance du signal EEG dans les fréquences μ (8-13 Hz) et β (13-25 Hz) observées dans les cortex sensori-moteurs entre les tâches de repos et d'imagerie mentale (Lotte, 2014; Ono et al., 2014; Wada et al., 2019). Les rythmes SMR sont modifiés lors de la motricité passive, active, mais également dans la préparation et l'imagination du mouvement (imagerie mentale, IM)(Lotze et al., 1999). De nombreuses études sont publiées actuellement sur la modulation des rythmes SMR au décours des tâches d'imagerie mentale, qui miment les mécanismes d'excitabilité corticale physiologiques concernant les tâches motrices (Jeunet et al., 2018a).

L'EEG-NF est appliqué à différentes pathologies : dans le domaine psychiatrique tel que le TDAH (Trouble de Déficit de l'Attention/Hyperactivité) (Bussalb et al., 2019) mais aussi dans le cadre de la récupération motrice après AVC. Ces dernières années, des études contrôlées randomisées (Cervera

et al., 2018) chez des sujets AVC ont été réalisées avec des protocoles assez variés, faisant ressortir des résultats prometteurs en terme de récupération clinique du membre supérieur. La plupart des études sur le sujet utilisent des feedbacks visuels, avec des traductions de signal sur écran que le sujet peut observer et analyser en direct. Des constatations récentes ont pourtant démontrées le manque de fiabilité et d'efficacité de cette modalité de feedback, jugée trop consommatrices en capacités d'attention (Jeunet et al., 2015; Archer et al., 2017). De récentes avancées en matière de réalité virtuelle démontrent également que le feedback visuel est plus utile s'il est congruent à la tâche d'imagerie mentale (c'est-à-dire s'il représente la tâche motrice, comme par exemple visualiser une main virtuelle sur un écran pendant que le sujet imagine bouger sa main) et permet de meilleures performances en Neurofeedback (Alimardani et al., 2018). Certains auteurs mentionnent des états de « BCI illiteratacy » (Ahn and Jun, 2015) décrivant une incapacité à pouvoir interagir en Neurofeedback pour certains sujets (Guger et al., 2003, Shu et al., 2018b), et font l'hypothèse que d'autre modalités de feedback pourrait optimiser la technique. Ainsi, s'est développé le feedback proprioceptif utilisant orthèse motorisée ou stimulation électrique fonctionnelle sur le carpe et permettant un mouvement passif en cas de bonne activation des aires motrices, qui présente des avantages et des résultats encourageant dans la population générale et aussi après AVC (Carvalho et al., 2019). En comparant des modalités de feedback différent (visuel et proprioceptif), il a été observé que le feedback proprioceptif requérait moins de ressources attentionnelles (Leeb et al., 2013), et améliorait les performances d'imagerie mentale par BCIs (Jeunet et al., 2018a, Shu et al., 2018a). Dans la population de sujets post-AVC, il a aussi été observé une amélioration de la modulation des rythmes sensorimoteurs et de la motricité du membre supérieur (Vukelić and Gharabaghi, 2015; López-Larraz et al., 2018).

Dans le domaine de la rééducation, la stimulation vibratoire est utilisée dans diverses applications telles que la prise en charge de la douleur ou la rééducation proprioceptive (Cordo et al., 2009; Murillo et al., 2014) depuis de nombreuses années. Cette stimulation vibratoire possède un puissant rôle proprioceptif (Rittweger, 2010), et lorsqu'elle est appliquée dans de strictes conditions (fréquence de 80-100 Hz, cible tendineuse)(Goodwin et al., 1972; Naito et al., 1999), elle peut créer des illusions de mouvement (ou illusion kinesthésique)(Kenzie et al., 2018) par stimulation des aires motrices. La réception d'informations vibratoires appliquées sur le tendon déclenche un processus activant les mécanorécepteurs locaux, qui induit une élongation non visible de ce tendon mais qui est détectable à l'électromyogramme. Ce phénomène provoque une illusion kinesthésique antagoniste à la cible vibrée, et entraîne une plus grande activité corticale et un renforcement excitateur en boucle des réseaux somato-sensoriels et moteurs (Costantino et al., 2017; Mancheva et al., 2017). L'avantage de cette boucle proprio-motrice est qu'elle parait plus efficace que la boucle visuo- motrice qui est plus lente et moins automatique quant à l'activation neuronale. Des études chez des sujets sains comparant les modalités de feedback visuel versus combiné visuel-vibratoire induisant l'illusion de mouvement (Leonardis et al., 2012; Barsotti et al., 2018) ont montré une plus grande modulation des rythmes sensorimoteurs dans les groupes utilisant la vibration avec illusion de mouvement. Cet outil de vibration a donc un intérêt double dans la rééducation du membre supérieur après AVC, avec d'une part un renforcement de la boucle sensori- motrice et d'autre part une création d'illusion kinesthésique avec stimulation des aires motrices. Cependant, il n'existe pas d'études actuellement sur l'application du feedback vibratoire avec illusion induite chez des sujets AVC.

Nous faisons l'hypothèse que l'utilisation de feedback combiné visuo-vibratoire en EEG-NFB pourrait permettre une meilleure excitabilité corticale en renforçant la boucle d'activation sensori-motrice, donc des remaniements plastiques cérébraux et une meilleure récupération motrice chez des sujets post-AVC conservant des séquelles motrices, en utilisant un feedback produisant une illusion

kinesthésique et en réduisant la demande attentionnelle de l'exercice induite habituellement par le feedback visuel.

Tout d'abord nous nous sommes questionnés sur les paramètres de vibration optimaux pouvant induire une illusion de mouvement. Si les paramètres techniques sont établis (Leonardis et al., 2012; Rinderknecht et al., 2013; Tidoni et al., 2015; Fusco et al., 2016), les conditions visuelles facilitant la création de l'illusion kinesthésique ne sont pas toujours précis. Certaines études tendent à prouver que l'illusion kinesthésique est plus importante lorsque le sujet est soumis à une illusion visuelle congruente à l'illusion kinesthésique induite par la vibration (Tardy-Gervet et al., 1986; Guerraz et al., 2012; Blanchard et al., 2013) et qu'elle est supérieure à l'absence de vision lors de la vibration (Roll et al., 1980; Feldman and Latash, 1982; Lackner and Taublieb, 1984). Néanmoins ces études ne sont réalisées que chez des sujets sains, avec des protocoles utilisant souvent « the illusion mirror paradigm » (Metral et al., 2015) sans réalité virtuelle. Nous testerons donc dans le Test 1 des conditions visuelles différentes en réalité virtuelle (qui correspondront à notre feedback visuel en Neurofeedback) induisant l'illusion de mouvement chez des sujets sains et AVC.

Deuxièmement, l'impact de la stimulation vibratoire sur l'interprétation du signal EEG, n'est pas clairement établi dans la littérature avec des résultats plutôt discordants. Certaines études concluent à l'absence d'impact de la vibration sur la lecture du signal EEG et du Neurofeedback (Cincotti et al., 2007; Leeb et al., 2013) alors que (Chatterjee et al., 2007) conclue à l'inverse que la vibration impacte l'interprétation des résultats en Neurofeedback en les surévaluant, tandis que (Barsotti et al., 2018) n'est pas concluant sur le sujet. Pour répondre à cette question, nous testerons dans le Test 2 l'impact de la stimulation vibratoire sur la lecture du signal EEG chez des sujets sains.

Enfin, nous évaluerons la supériorité d'un programme d'entrainement avec plusieurs séances en EEGNFB avec feedback combiné visuo-vibratoire en comparaison à un feedback visuel chez des sujets post-AVC (Test 3) sur la modulation des rythmes sensori-moteurs.

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation par Neurofeedback proprioceptif de type visuo-vibratoire induisant l'illusion visuelle et proprioceptive du mouvement sur la modulation des rythmes sensorimoteurs dans les zones cérébrales motrices des sujets à la phase chronique de l'AVC (Test 3) par rapport au Neurofeedback visuel.

L'objectif secondaire est d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation par Neurofeedback proprioceptif de type visuo-vibratoire induisant l'illusion visuelle et proprioceptive du mouvement sur la motricité et la fonction du membre supérieur des sujets à la phase chronique de l'AVC (Test 3) par rapport au Neurofeedback visuel.

1.2. BALANCE BENEFICES / RISQUES

1.2.1. Bénéfices

Bénéfice(s) individuel(s)

Le bénéfice individuel attendu pour les personnes ayant subi un AVC est une augmentation de la récupération motrice de leur membre supérieur déficitaire grâce au protocole de rééducation proposé. Ce bénéfice sera objectivé par des échelles d'évaluation clinique de la motricité.

En revanche, aucun bénéfice direct n'est attendu pour les volontaires sains.

Bénéfice(s) collectif(s)

Le bénéfice collectif attendu est la validation et l'utilisation d'une technique innovante pour améliorer la récupération du membre supérieur après un AVC.

Ce dispositif permettrait d'optimiser la commande motrice du membre supérieur paralysé et son utilisation en vie quotidienne grâce à une activation plus importante de la plasticité cérébrale. S'il est montré comme efficace, il pourrait être facilement implémenté dans les services de rééducation prenant en charge ces patients.

1.2.2. Risques

L'utilisation d'un enregistrement électroencéphalographique (EEG) est une pratique courante en médecine et ne présente aucun risque. Lors des séances de Neurofeedback, un casque EEG adapté au périmètre crânien est placé sur le crâne des patients. Du gel électroconducteur (Electro-gel ECI®) est appliqué sous chaque électrode. Ce gel est hypoallergénique, hydrosoluble, non irritant et part avec un simple shampooing.

Les risques liés à cette recherche sont ceux inhérents à l'utilisation d'un Neurofeedback EEG et au travail en imagerie mentale pouvant provoquer une fatigue ou des céphalées modérées transitoires (rares).

Risque(s) physique(s)

Aucun risque physique n'est à craindre dans cette recherche. Les examens sont totalement indolores.

La stimulation vibratoire à la fréquence de 100 Hz ne provoque aucune sensation douloureuse ni d'effets secondaires cutanés. Le sujet peut ressentir des paresthésies non douloureuses transitoires à l'endroit de l'application en fin de séance.

Risque(s) psychologique(s)

Ce projet ne présente pas de risque psychologique particulier.

En séance de Neurofeedback, les tâches qui seront demandées aux personnes peuvent paraître ennuyeuses ou répétitives à certains participants, mais ne seront aucunement gênantes.

Risque(s) socio-économique(s)

Aucun risque socio-économique n'est à craindre dans cette recherche.

1.2.3. Rapport bénéfices / risques

La balance bénéfices/risques est favorable.

2. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE ET CRITERES D'EVALUATION

2.1. OBJECTIF ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL

2.1.1. Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation par Neurofeedback proprioceptif de type visuo-vibratoire sur la modulation des rythmes sensorimoteurs dans les zones cérébrales motrices chez des sujets à la phase chronique de l'AVC par rapport au Neurofeedback visuel.

2.1.2. Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal est l'augmentation des Event Related Desynchronization (ERD) des rythmes sensorimoteurs en EEG pendant la dernière séance de Neurofeedback dans le cortex moteur.

2.2. OBJECTIF(S) ET CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)

2.2.1. Objectif(s) secondaire(s)

L'objectif secondaire de l'étude est d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation par Neurofeedback proprioceptif de type visuo-vibratoire sur la motricité et la fonction du membre supérieur chez des sujets à la phase chronique de l'AVC par rapport au Neurofeedback visuel.

2.2.2. Critère(s) de jugement secondaire(s)

Les critères d'évaluation secondaires sont :

Amélioration de la motricité et de la fonction du membre supérieur après le programme de rééducation évaluée par les échelles suivantes : Fugl-Meyer Assessment (FMA-UE), Action Research Arm test (ARAT), Motor Activity Log (MAL), Nine Hole Peg Test (NHPT), Finger Tapping test.

3. POPULATION ETUDIEE

3.1. CRITERE(S) D'INCLUSION

Pour les sujets sains :

- Majeur (âge supérieur ou égal à 18 ans) et de moins de 80 ans ;
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le volontaire ;
- Absence d'antécédents neurologiques cliniques pouvant interagir avec la réalisation de la tâche motrice ou avec le signal EEG.

Pour les sujets post-AVC :

- Majeur (âge supérieur ou égal à 18 ans) et de moins de 80 ans ;
- Atteinte ischémique ou hémorragique hémisphérique cérébrale unilatérale ;
- AVC datant de plus de 6 mois (considéré comme un délai où la récupération du membre supérieur à attendre est moindre avec de la rééducation classique) ;
- Déficit léger à sévère du membre supérieur : score de FMA-UE ≤ à 60 ;
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le patient ou un membre de son entourage (dans le cas d'un patient apte à comprendre l'information et à manifester son consentement mais présentant des difficultés motrices entraînant une signature non valide).

3.2. CRITERE(S) DE NON INCLUSION

Pour les sujets sains :

- Personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle), personnes privées de liberté.

Pour les sujets post-AVC :

- Atteinte ischémique ou hémorragique de fosse postérieure (tronc cérébral, cervelet) ;

- Déficit moteur complet du membre supérieur (FMA-UE = 0) ;
- Anesthésie épicritique et proprioceptive ;
- Troubles de compréhension limitant la participation à l'étude ;
- Personnes majeures faisant l'objet d'une protection légale (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle), personnes privées de liberté

4. CONCEPTION ET DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

4.1. METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE

Etude pilote, monocentrique, prospective, randomisée, ouverte.

Chez le sujet sain et le sujet post-AVC Test 1 :

L'objectif est d'évaluer si certaines conditions visuelles virtuelles peuvent augmenter l'illusion de mouvement induite par la vibration tendineuse du membre supérieur.

Trente sujets volontaires sains et 20 sujets post-AVC testeront 3 situations différentes d'applications de la vibration, sans séance de Neurofeedback EEG. Il sera appliqué au sujet (sain et post-AVC) selon un ordre randomisé un vibrateur pendant quelques minutes sur sa main non dominante (ou déficitaire) cachée de sa vue, avec un écran représentant une main virtuelle statique, puis un vibrateur sur sa main cachée avec un écran représentant une main virtuelle animée, puis un vibrateur sur sa main cachée avec un écran représentant un fond vide. Le sujet évaluera après chaque vibration l'intensité d'illusion de mouvement sur une échelle de Likert, et répondra à un questionnaire de satisfaction pour déterminer quelle situation est la plus cohérente pour créer des illusions de mouvement. Chaque condition visuelle associée à la vibration est répétée 11 fois, et dure 10 secondes pour chaque essai.

Chez le sujet sain Test 2 :

L'objectif est d'évaluer si la stimulation vibratoire du membre supérieur induisant une illusion de mouvement impacte l'excitabilité corticale et la lecture du signal EEG pendant un travail d'imagerie mentale.

Vingt sujets volontaires sains testent 3 conditions d'enregistrement électroencéphalographique distinctes sans Neurofeedback. Il sera appliqué au sujet un casque EEG enregistrant l'activité cérébrale pendant l'application d'une stimulation vibratoire produisant l'illusion de mouvement sur la main non dominante ou bien pendant une tâche d'imagerie mentale du membre supérieur, ou bien pendant l'application conjointe d'une stimulation vibratoire et d'une tâche d'imagerie mentale sur le membre supérieur concerné selon un ordre randomisé. Le sujet répondra à un questionnaire de satisfaction à la fin de

l'enregistrement pour déterminer l'intensité d'illusion de mouvement ressenti par la vibration et le niveau de difficulté de réalisation des tâches d'imagerie mentale en fonction des conditions. L'analyse des signaux EEG permettra d'évaluer si la stimulation vibratoire affecte le signal EEG pendant les séances.

Chez le sujet post-AVC

L'objectif sera d'évaluer la supériorité d'un programme de rééducation en Neurofeedback EEG avec feedback visuo-vibratoire versus feedback visuel sur la modulation des rythmes sensorimoteurs et la motricité du membre supérieur.

Test 3 : Le sujet post-AVC est évalué sur les tests cliniques (FMA, ARAT, MAL, NHPT, Finger Tapping test) lors de la première visite. Puis, il effectue 12 séances de NFB (sur son membre déficitaire) d'une durée de 45 minutes, réparties sur 6 semaines, selon la modalité de feedback qui aura été tirée au sort (visuel ou visuovibratoire). Une deuxième visite réalisée après la première séance de NFB et une troisième visite après la dernière séance de NFB évalue la motricité du membre supérieur entrainé (FMA, ARAT, MAL, NHPT, Finger Tapping test) et un questionnaire de satisfaction est remis au sujet pour évaluer la tolérance et la satisfaction par rapport à la modalité de feedback attribuée. Evaluation des modifications des rythmes sensorimoteurs EEG à la fin du programme.

4.2. DEROULEMENT DE L'ETUDE

4.2.1. Modalités de recrutement

Les sujets sains qui participeront à cette étude seront recrutés sur la base du volontariat parmi les personnes susceptibles d'être intéressées par le projet (affichage d'un poster à l'Université de Rennes et dans le service de MPR), après recueil écrit du consentement pour la participation à l'étude.

Concernant les sujets après AVC : le recrutement se fera dans une cohorte de sujets ayant subi un AVC et hospitalisés ou suivis dans le service de Médecine Physique et de Réadaptation.

Après recueil écrit du consentement pour la participation à l'étude, les actes spécifiques de l'étude (y compris ceux qui sont nécessaires pour vérifier tous les critères d'inclusion et de non inclusion) pourront être réalisés.

4.2.2. Visites

Information et consentement

Les participants potentiels recevront une information orale de l'étude et recevront une lettre d'information écrite. Les participants seront informés de façon complète et loyale, en des

termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment. Le consentement libre, éclairé et écrit du participant sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude.

La lettre d'information et le formulaire de consentement seront signés par le participant. Le participant conservera la lettre d'information et la copie du consentement, l'investigateur en conservera l'original.

Dans le cas d'un patient apte à comprendre l'information et à manifester son consentement mais présentant des difficultés motrices entraînant une signature non valide, le consentement sera signé par un membre de son entourage.

Actes réalisés et données recueillies

Test 1 et 2 chez le sujet sain :

V0 : -Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion V1 : -Récupération du formulaire de consentement signé

- Initiale du nom et prénom, mois et année de naissance, sexe (anonymisation des données dès le recueil)

-Antécédents médicaux neurologiques, orthopédiques, rhumatologiques

-Latéralité selon le score d'Edinburgh

-Enregistrement des données électroencéphalographiques (uniquement Test 2) - Questionnaire de satisfaction (durée : 5 min) à la fin de la séance.

Test 1 chez le sujet post-AVC :

V0 : -Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion V1 : -Récupération du formulaire de consentement signé

-Initiale du nom et prénom, mois et année de naissance, sexe (anonymisation des données dès le recueil), latéralité (selon le questionnaire d'Edinburgh), type et localisation de l'AVC (IRM ou TDM faite au diagnostic), délai depuis l'AVC

-Questionnaire de satisfaction (durée : 5 min) à la fin de la séance.

Test 3 :

V0 : -Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion V1 : -Récupération du formulaire de consentement signé

- Initiale du nom et prénom, mois et année de naissance, sexe (anonymisation des données dès le recueil), latéralité (selon le questionnaire d'Edinburgh), type et localisation de l'AVC (IRM ou TDM faite au diagnostic), délai depuis l'AVC
- Randomisation
- Mesure de la capacité à faire de l'imagerie mentale selon un score MIQRS (durée : 20 min)
- Score clinique d'évaluation de la motricité : FMA-UE (durée : 5-20 min), ARAT (durée : 5-15 min), MAL (durée : 5-20 min) ; Finger Tapping test (durée : 2 min) ; NHPG (durée : 5-10 min) avant la première séance de NFB.

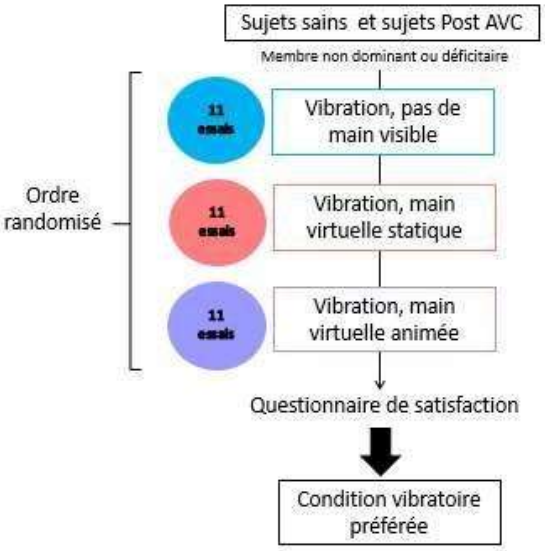
V2 : Score clinique d'évaluation de la motricité : FMA-UE (durée : 5-20 min), ARAT (durée : 5-15 min), MAL (durée : 5-20 min) ; Finger Tapping test (durée : 2 min) ; NHPG (durée : 5-10 min) après la première séance de NFB

V3 : - Score clinique d'évaluation de la motricité : FMA-UE (durée : 5-20 min), ARAT (durée : 5-15 min),
MAL (durée : 5-20 min) ; Finger Tapping test (durée : 2 min) ; NHPG (durée : 5-10 min) - Questionnaire de satisfaction (durée : 5 min)

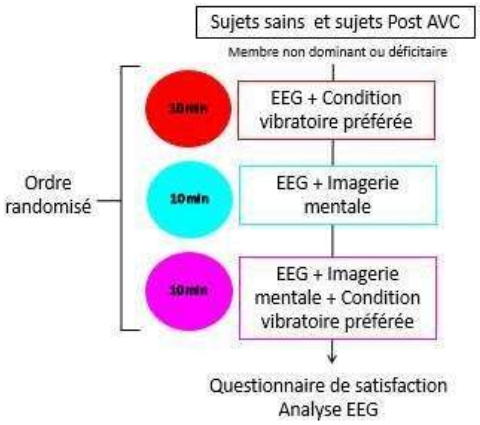
Enregistrement des données électroencéphalographiques à chaque séance de NFB

4.2.3. Schémas descriptifs et tableaux récapitulatifs

Descriptif du Test 1



Descriptif du Test 2



Descriptif du Test 3

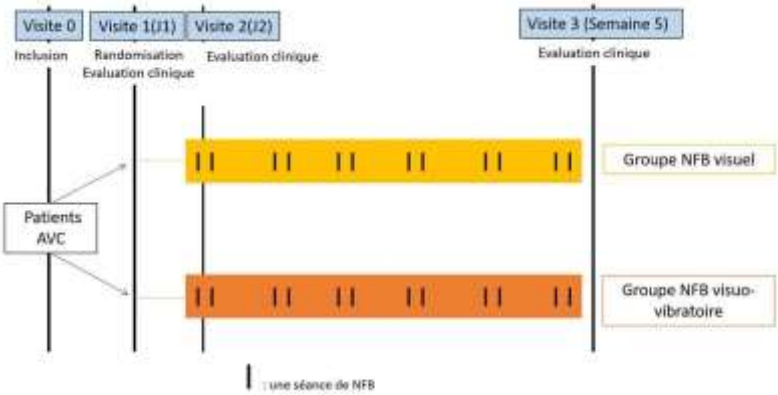


Tableau récapitulatif Test 3

Actions	Visite 0 : inclusion	Visite 1(J1)		Semaine 1 à 5		Visite 2(J2)		Visite 3 (Semaine 5)	
		AR	PC	AR	PC	AR	PC	AR	PC
Consentement éclairé		X							
Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion	X								
Renseignements complémentaires		X							
Score clinique : Finger Tapping test, FMA, ARAT, MAL, NHPG		X				X		X	
MIQRS		X							
Latéralité selon questionnaire d'Edinburgh		X							
Questionnaire de satisfaction								X	
Neurofeedback EEG				X					
Rééducation traditionnelle hospitalière et/ou ambulatoire					X				

4.3. RANDOMISATION (OU TIRAGE AU SORT)

Randomisation par tirage au sort préalable avec numéros d'attribution de groupe prédéterminés.

4.4. DUREE DE LA RECHERCHE

- Durée d'inclusion pour les participants (sujets sains et patients) : 42 mois - Durée de participation d'un sujet :
  - Test 1 : 30 minutes (V1)
  - Test 2 : 1h15 (V1) chez le sujet sain
  - Test 3 : 6 semaines
- Durée totale de l'étude : 54 mois (42 mois d'inclusion, durée de participation puis analyses statistiques et rédaction d'un ou plusieurs articles scientifiques)

4.5. ARRET PREMATURE ET PERIODE D'EXCLUSION

4.5.1. Arrêt de la participation d'une personne à la recherche

Les sujets pourront retirer leur consentement et demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. Les données antérieures à ce retrait de consentement seront recueillies sauf opposition écrite du participant.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du sujet.

En cas de sortie prématurée, l'investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

La sortie d'étude d'un participant ne doit changer en rien sa prise en charge habituelle par rapport à sa maladie.

En cas de sujet perdu de vue, l'investigateur mettra tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne.

4.5.2. Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

En plus des situations mentionnées ci-dessus, le CHU de Rennes se réserve le droit d'interrompre l'étude, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

De même, des évènements imprévus ou de nouvelles informations relatives au dispositif, au vu desquels les objectifs de l'étude ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l'étude

4.5.3. Définition de la période d'exclusion

Cette recherche ne nécessite pas de période d'exclusion pendant laquelle le sujet ne peut participer à un autre protocole de recherche clinique après la fin de l'étude ou après son arrêt prématuré.

4.6. INDEMNISATION

Aucune indemnisation n'est prévue.

4.7. FICHIER NATIONAL DES PARTICIPANTS

Il n'est pas prévu une inscription au fichier national des personnes qui se prêtent à des recherches impliquant la personne humaine.

5. STRATEGIE / PROCEDURE UTILISEES UTILISEE PENDANT L'ETUDE

Programme de rééducation traditionnelle de référence si l'état du patient le nécessite.

Modalités du feedback

-visuel : casque Gtec et Eegosport rt (32 électrodes), relié au logiciel OpenVibe qui enregistre les données électroencéphalographiques. Le retour visuel se fait via un écran d'ordinateur. Le sujet visualise sur l'écran une main virtuelle correspondant à la main qu'il essaye d'imaginer bouger en imagerie mentale. Si le seuil d'excitabilité corticale produit par l'imagerie mentale est atteint, la main virtuelle réalise des mouvements de flexion et d'extension du carpe de manière continue. La durée des mouvements alternés dépend de la qualité de la modulation des rythmes sensorimoteurs, et peut durer plusieurs secondes. Si le seuil d'excitabilité corticale n'est pas atteint, le sujet ne voit aucun mouvement de la main virtuelle. En cas d'artefact de réception de signal trop important, l'écran devient gris transitoirement. Lors des pauses, l'écran est blanc.

- visuo-vibratoire par vibration focale et indicage visuel : casque Gtec et Eegosport rt (32 électrodes), relié au logiciel OpenVibe qui enregistre les données électroencéphalographiques. Un vibrateur tactile (UniVibe™) est positionné sur les tendons des muscles fléchisseurs du carpe, ainsi qu'un écran affichant une main virtuelle comme dans la modalité de feedback visuelle décrite ci-dessus. Si le seuil d'excitabilité corticale produit par l'imagerie mentale est atteint, une stimulation proprioceptive par vibration à la fréquence de 100 Hz est déclenchée ainsi que les mouvements de la main virtuelle. L'intensité du feedback vibratoire, la durée de la vibration et le mouvement de la main sont corrélées à la qualité de la modulation des rythmes sensorimoteurs. Si le seuil d'excitabilité corticale n'est pas atteint, le sujet ne ressent aucune sensation de vibration au niveau de son carpe et ne voit pas la main virtuelle bougée. En cas d'artefact de réception de signal trop important, l'écran devient gris transitoirement. Lors des pauses, l'écran est blanc.

Installation pendant les séances en Neurofeedback par électroencéphalographie

Le sujet est installé dans une pièce isolée, au calme. Il est assis confortablement face à un écran d'ordinateur. Le membre supérieur cible du programme (droit ou gauche en fonction du sujet) est installé en position de pronation à 90° maintenu dans une gouttière en mousse. La main est dissimulée de la vue par un drap. Un investigateur installe le casque EEG et met en place du gel dans les électrodes (x 32). Branchement de l'amplificateur et de l'interface. Vérification du bon positionnement et du contact des électrodes (impédance). Le vibrateur est installé sur le fléchisseur du carpe qui est positionné dans la gouttière, et est maintenu par un élastique. Il est ajouté un accéléromètre sur les doigts pour s'assurer de l'immobilité du membre supérieur pendant les séances. Le temps d'installation est d'environ 20 minutes. Phase de calibration au repos. Bloc de 10 secondes de Neurofeedback, pause de 5 secondes. 20 blocs séparés de 1 min, 4 fois. Les séances à proprement parler durent 24 minutes.

Durée d'une séance au total (avec l'installation, le paramétrage et le travail en EEG-NFB lui-même) : 45 minutes.

En post séance : shampooing afin de retirer le gel avec l'aide d'une tierce personne si besoin.

Consigne pour les séances de Neurofeedback :

- Les sujets post-AVC ont pour consigne d'effectuer un exercice d'imagerie mentale du membre supérieur déficitaire.

La tâche consiste pour le sujet à imaginer des mouvements de son membre supérieur qui permettent de générer le plus de récompense en feedback. La consigne donnée au sujet est d'imaginer des mouvements imaginaires des doigts, du carpe, de l'avant-bras, dans toutes les directions, de façon libre ou pouvant être intégrés à des mouvements dits « fonctionnels ». (Ex : tourner une clé dans une serrure). Le mouvement imaginaire doit être visualisé par le sujet, et « ressenti » pour favoriser l'imagerie mentale kinesthésique qui est plus efficace. Progressivement le sujet apprendra grâce au retour visuel ou visuo-vibratoire en NFB à moduler son activité cérébrale.

Test 3

Les patients participant à cette phase sont suivis ou hospitalisés dans le service de Médecine Physique et de Réadaptation du CHU de Rennes.

Les patients poursuivront leur rééducation de référence préconisée.

Bloc de 10 secondes de Neurofeedback, pause de 5 secondes. 20 blocs séparés de 1 min, 4 fois. Les séances durent 24 minutes. Durée d'une séance au total (avec l'installation et le paramétrage) : 45 minutes. 12 séances de Neurofeedback, organisé en 2 à 3 séances par semaine pendant 6 semaines.

Chaque sujet est randomisé dans un groupe et n'aura qu'une modalité de feedback parmi visuel (V) ou visuo-vibratoire (VV).

6. EVALUATION DE LA SECURITE

Les évènements indésirables / effets indésirables / incidents seront à déclarer aux différents circuits de vigilances sanitaires applicables à chaque produit ou pratique concernée (vigilance du soin, pharmacovigilance, matériovigilance, hémovigilance, cosmétovigilance…) en conformité avec la règlementation en vigueur.

Il est demandé aux déclarants de spécifier que le patient est inclus dans un essai clinique et d'identifier précisément l'essai clinique concerné.

7. GESTION DES DONNEES ET STATISTIQUES

7.1. MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES / CAHIER D'OBSERVATION

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation (ou CRF) et une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

Les données erronées relevées sur les cahiers d'observation seront clairement barrées et les nouvelles données seront copiées, à côté de l'information barrée, accompagnées des initiales, de la date et éventuellement d'une justification par l'investigateur ou la personne autorisée qui aura fait la correction.

7.2. DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES

Les analyses statistiques seront réalisées avec les logiciels Excel, R, Matlab et SPSS.

L'étude ne comprendra qu'une seule analyse finale. Cette analyse sera réalisée sur tous les patients évalués (analyse en intention de traiter).

- Analyse descriptive :

Une analyse descriptive globale de l'ensemble des variables sera réalisée. Les variables qualitatives seront représentées par leurs nombres et pourcentages, et les variables quantitatives par les moyennes ± écart-types ainsi que les médianes et intervalles interquartiles.

Les analyses du Test 1, 2 seront descriptives et viseront à évaluer la tolérance et la préférence des sujets à chaque condition.

-Traitement analytique des données :

Un test de Friedman sera utilisé pour comparer les 3 conditions du Test 1.

Les comparaisons entre les 2 conditions du Test 3 seront effectuées en utilisant des ANOVA, puis deux à deux

en utilisant des tests de Student (si les conditions de normalité et de sphéricité sont bien remplies ; dans le cas contraire seront utilisés des tests de Kruskal-Wallis puis des comparaisons deux à deux à l'aide de tests de Wilcoxon).

7.3. NOMBRE PREVU DE PERSONNES A INCLURE DANS LA RECHERCHE

Test 1: 30 sujets sains et 20 sujets
post-AVC Test 2: 20 sujets sains

Test 3 : 26 sujets post-AVC

7.4. DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU

Tous les tests seront effectués avec un seuil de significativité de 5% ($p<0,05$).

7.5. CRITERES STATISTIQUES D'ARRET DE LA RECHERCHE

Aucune analyse intermédiaire n'est planifiée.

7.6. METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDEES

Les données manquantes ne seront pas remplacées.

7.7. CHOIX DES PERSONNES A INCLURE DANS LES ANALYSES

Tous les sujets inclus et évalués seront analysés.

8. ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES

8.1. FAISABILITE DE L'ETUDE

Le service de Médecine Physique et de Réadaptation du CHU de Rennes a pris en charge en 2016 environ 105 nouveaux patients AVC. Nous avons donc les capacités d'inclusion nécessaires à la réalisation de cette étude en 2 ans maximum.

Nous proposons une technique innovante, de pointe, maitrisée par l'équipe Hybrid d'INRIA avec qui nous avons une collaboration étroite, ce qui nous permet de développer de nouvelles technologies en rééducation.

8.2. INVESTIGATEURS ET SCIENTIFIQUES ASSOCIES

8.2.1. Investigateurs associés

Cf. Annexe « liste des investigateurs et scientifiques associés ».

8.2.2. Scientifiques associés

Cf. Annexe « liste des investigateurs et scientifiques associés ».

8.3. ASSURANCE

Le Promoteur souscrit pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

8.4. COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

Le promoteur de l'étude, le CHU de Rennes, soumet avant toute mise en œuvre de la recherche pour avis favorable et confirmation de la qualification de la recherche, le protocole d'étude, la lettre d'information et le formulaire de consentement de l'étude à un Comité de Protection des Personnes (CPP), conformément à l'article L 1121-1 du Code de la Santé Publique (CSP).

La notification de l'avis favorable du CPP est transmise au promoteur de l'étude et à l'Autorité Compétente.

8.5. AUTORITE COMPETENTE

Le promoteur de l'étude, le CHU de Rennes, transmet à l'ANSM, pour une information, l'avis favorable du CPP et le résumé de l'étude.

8.6. MODIFICATIONS SUBSTANTIELLES DU PROTOCOLE

Toute modification substantielle au protocole de l'étude devra être notifiée au CPP afin de vérifier que les modifications proposées n'altèrent à aucun moment les garanties apportées aux personnes qui se prêtent à la recherche.

Une modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur doit être approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir, préalablement à la mise en œuvre de cette modification, un avis favorable du CPP.

Si nécessaire, un nouveau consentement des personnes participant à la recherche sera recueilli.

8.7. TRAITEMENT DES DONNEES A CARACTERE PERSONNEL – CNIL

Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-001) en application des dispositions de l'article 54 alinéa 5 de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Ce changement a été homologué par décision du 5 janvier 2006. Le CHU de Rennes, promoteur de l'étude, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».

8.8. DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCES

8.8.1. Accès aux données

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur,
- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

8.8.2. Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment la nature des produits, les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux produits , aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse. Seule la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagné d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

8.9. CONTROLE QUALITE, AUDIT ET INSPECTION

L'investigateur et les personnes associées s'engagent à accepter les éventuels audits d'assurance qualité effectués par le promoteur de l'étude ainsi que les inspections effectuées

par l'autorité compétente. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

8.10. DECLARATION DE DEBUT ET DE FIN DE LA RECHERCHE

Dès la première inclusion, le promoteur doit informer sans délai l'ANSM et le CPP de la date effective de démarrage de l'étude. La date effective de démarrage correspond à la date de signature du consentement par la première personne qui se prête à la recherche.

La date de fin d'étude sera transmise par le promoteur à l'ANSM et au CPP dans un délai de 90 jours. La date de fin de la recherche correspond au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

8.11. REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'étude avec l'accord des investigateurs responsables. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315). L'étude sera enregistrée sur un site web en libre accès (Clinical Trials) avant l'inclusion du premier participant dans cette étude.

8.12. ARCHIVAGE

Les documents de l'étude seront conservés par le promoteur et dans les services ayant participé à la recherche pendant au moins 15 ans après la fin de l'étude ou son arrêt anticipé.

Les documents sources sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistrés au cours de l'étude clinique. Ils seront conservés pendant 15 ans par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Les documents suivants seront également conservés :

- Protocole et annexes, modifications substantielles éventuelles,
- Lettres d'information et formulaires de consentement originaux signés,
- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes),
- Documents de suivi, - Analyses statistiques,
- Rapport final de l'étude.

Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur de l'étude.

Au terme de la période d'archivage, le promoteur de l'étude pourra notifier que la conservation des documents n'est plus nécessaire et que ces documents pourront être détruits.

9. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ahn M, Jun SC. Performance variation in motor imagery brain–computer interface: A brief review. Journal of Neuroscience Methods 2015; 243: 103–110.

Alimardani M, Nishio S, Ishiguro H. Brain-Computer Interface and Motor Imagery Training: The Role of Visual Feedback and Embodiment [Internet]. In: Larrivee D, editor(s). Evolving BCI Therapy - Engaging Brain State Dynamics. InTech; 2018[cited 2019 Feb 5]

Archer DB, Kang N, Misra G, Marble S, Patten C, Coombes SA. Visual feedback alters force control and functional activity in the visuomotor network after stroke. Neuroimage Clin 2018; 17: 505–517.

Barsotti M, Leonardis D, Vanello N, Bergamasco M, Frisoli A. Effects of Continuous Kinaesthetic Feedback Based on Tendon Vibration on Motor Imagery BCI Performance. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2018; 26: 105–114.

Barut C. Advanced Analysis of Finger-Tapping Performance: A Preliminary Study [Internet]. 2013[cited 2018 Dec

6]

Blanchard C, Roll R, Roll J-P, Kavounoudias A. Differential contributions of vision, touch and muscle proprioception to the coding of hand movements. PLoS ONE 2013; 8: e62475.

Bussalb A, Congedo M, Barthélemy Q, Ojeda D, Acquaviva E, Delorme R, et al. Clinical and Experimental Factors Influencing the Efficacy of Neurofeedback in ADHD: A Meta-Analysis. Front Psychiatry 2019; 10: 35.

Carvalho R, Dias N, Cerqueira JJ. Brain-machine interface of upper limb recovery in stroke patients rehabilitation: A systematic review. Physiother Res Int 2019: e1764.

Cervera MA, Soekadar SR, Ushiba J, Millán JDR, Liu M, Birbaumer N, et al. Brain-computer interfaces for post- stroke motor rehabilitation: a meta-analysis. Ann Clin Transl Neurol 2018; 5: 651–663.

Chancel M, Landelle C, Blanchard C, Felician O, Guerraz M, Kavounoudias A. Hand movement illusions show changes in sensory reliance and preservation of multisensory integration with age for kinaesthesia. Neuropsychologia 2018; 119: 45–58.

Chatterjee A, Aggarwal V, Ramos A, Acharya S, Thakor NV. A brain-computer interface with vibrotactile biofeedback for haptic information. J Neuroeng Rehabil 2007; 4: 40.

Chollet F, Weiller C. Imaging recovery of function following brain injury. Curr Opin Neurobiol 1994; 4: 226–230.

Cincotti F, Kauhanen L, Aloise F, Palomäki T, Caporusso N, Jylänki P, et al. Vibrotactile Feedback for Brain- Computer Interface Operation [Internet]. Comput Intell Neurosci 2007; 2007[cited 2019 Jan 15]

Cordo P, Lutsep H, Cordo L, Wright WG, Cacciatore T, Skoss R. Assisted movement with enhanced sensation (AMES): coupling motor and sensory to remediate motor deficits in chronic stroke patients. Neurorehabil Neural Repair 2009; 23: 67–77.

Costantino C, Galuppo L, Romiti D. Short-term effect of local muscle vibration treatment versus sham therapy on upper limb in chronic post-stroke patients: a randomized controlled trial. Eur J Phys Rehabil Med 2017; 53: 32– 40.

van Delden ALEQ, Peper CLE, Harlaar J, Daffertshofer A, Zijp NI, Nienhuys K, et al. Comparing unilateral and bilateral upper limb training: the ULTRA-stroke program design. BMC Neurol 2009; 9: 57.

Feldman AG, Latash ML. Inversions of vibration-induced senso-motor events caused by supraspinal influences in man. Neurosci Lett 1982; 31: 147–151.

Frolov. Post-stroke Rehabilitation Training with a Motor-Imagery-Based Brain-Computer Interface (BCI)- Controlled Hand Exoskeleton: A Randomized Controlled Multicenter Trial [Internet]. 2017[cited 2019 Jan 15]

Fusco G, Tidoni E, Barone N, Pilati C, Aglioti SM. Illusion of arm movement evoked by tendon vibration in patients with spinal cord injury. Restor Neurol Neurosci 2016; 34: 815–826.

Goodwin GM, McCloskey DI, Matthews PB. Proprioceptive illusions induced by muscle vibration: contribution by muscle spindles to perception? Science 1972; 175: 1382–1384.

Guerraz M, Provost S, Narison R, Brugnon A, Virolle S, Bresciani J-P. Integration of visual and proprioceptive afferents in kinesthesia. Neuroscience 2012; 223: 258–268.

Guger C, Edlinger G, Harkam W, Niedermayer I, Pfurtscheller G. How many people are able to operate an EEG- based brain-computer interface (BCI)? IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 2003; 11: 145–147.

Jeunet C, Glize B, McGonigal A, Batail J-M, Micoulaud-Franchi J-A. Using EEG-based brain computer interface and neurofeedback targeting sensorimotor rhythms to improve motor skills: Theoretical background, applications and prospects. Neurophysiol Clin 2018

Jeunet C, Lotte F, Batail J-M, Philip P, Micoulaud Franchi J-A. Using Recent BCI Literature to Deepen our Understanding of Clinical Neurofeedback: A Short Review. Neuroscience 2018; 378: 225–233.

Jeunet C, Vi C, Spelmezan D, N'Kaoua B, Lotte F, Subramanian S. Continuous Tactile Feedback for Motor- Imagery Based Brain-Computer Interaction in a Multitasking Context. In: Abascal J,

Barbosa S, Fetter M, Gross T, Palanque P, Winckler M, editor(s). Human-Computer Interaction – INTERACT 2015. Cham: Springer International Publishing; 2015. p. 488–505

Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Vive-Larsen J, Støier M, Olsen TS. Outcome and time course of recovery in stroke. Part I: Outcome. The Copenhagen Stroke Study. Arch Phys Med Rehabil 1995; 76: 399–405.

Kenzie JM, Ben-Shabat E, Lamp G, Dukelow SP, Carey LM. Illusory limb movements activate different brain networks than imposed limb movements: an ALE meta-analysis. Brain Imaging Behav 2018; 12: 919–930.

Lackner JR, Taublieb AB. Influence of vision on vibration-induced illusions of limb movement. Experimental Neurology 1984; 85: 97–106.

Langhorne P, Bernhardt J, Kwakkel G. Stroke rehabilitation. The Lancet 2011; 377: 1693–1702.

Lecoffre C, de Peretti C, Gabet A, Grimaud O, Woimant F, Giroud M, et al. National Trends in Patients Hospitalized for Stroke and Stroke Mortality in France, 2008 to 2014. Stroke 2017; 48: 2939–2945.

Leeb R, Gwak K, Kim D-S, del R Millán J. Freeing the visual channel by exploiting vibrotactile BCI feedback. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2013; 2013: 3093–3096.

Leonardis D, Frisoli A, Solazzi M, Bergamasco M. Illusory perception of arm movement induced by visuo- proprioceptive sensory stimulation and controlled by motor imagery. In: 2012 IEEE Haptics Symposium (HAPTICS). 2012. p. 421–424

Loison B, Moussaddaq A-S, Cormier J, Richard I, Ferrapie A-L, Ramond A, et al. Translation and validation of the French Movement Imagery Questionnaire - Revised Second Version (MIQ-RS). Ann Phys Rehabil Med 2013; 56: 157–173.

López-Larraz E, Sarasola-Sanz A, Irastorza-Landa N, Birbaumer N, Ramos-Murguialday A. Brain-machine interfaces for rehabilitation in stroke: A review. NeuroRehabilitation 2018; 43: 77–97.

Lotte F. A Tutorial on EEG Signal-processing Techniques for Mental-state Recognition in Brain–Computer Interfaces. In: Miranda ER, Castet J, editor(s). Guide to Brain-Computer Music Interfacing. London: Springer London; 2014. p. 133–161

Lotze M, Montoya P, Erb M, Hülsmann E, Flor H, Klose U, et al. Activation of cortical and cerebellar motor areas during executed and imagined hand movements: an fMRI study. J Cogn Neurosci 1999; 11: 491–501.

Loubinoux I, Brihmat N, Castel-Lacanal E, Marque P. Cerebral imaging of post-stroke plasticity and tissue repair. Revue Neurologique 2017; 173: 577–583.

Mancheva K, Rollnik JD, Wolf W, Dengler R, Kossev A. Vibration-Induced Kinesthetic Illusions and Corticospinal Excitability Changes. J Mot Behav 2017; 49: 299–305.

Metral M, Chancel M, Brun C, Luyat M, Kavounoudias A, Guerraz M. Kinaesthetic mirror illusion and spatial congruence. Exp Brain Res 2015; 233: 1463–1470.

Murillo N, Valls-Sole J, Vidal J, Opisso E, Medina J, Kumru H. Focal vibration in neurorehabilitation. Eur J Phys Rehabil Med 2014; 50: 231–242.

Naito E, Ehrsson HH, Geyer S, Zilles K, Roland PE. Illusory Arm Movements Activate Cortical Motor Areas: A Positron Emission Tomography Study. J Neurosci 1999; 19: 6134–6144.

Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science 1996; 272: 1791–1794.

Ono T, Shindo K, Kawashima K, Ota N, Ito M, Ota T, et al. Brain-computer interface with somatosensory feedback improves functional recovery from severe hemiplegia due to chronic stroke [Internet]. Front Neuroeng 2014; 7[cited 2018 Nov 24]

Opheim A, Danielsson A, Alt Murphy M, Persson HC, Sunnerhagen KS. Early prediction of long-term upper limb spasticity after stroke: part of the SALGOT study. Neurology 2015; 85: 873–880.

Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. Clin Neurophysiol 1999; 110: 1842–1857.

Pfurtscheller G, Neuper C. Motor imagery and direct brain-computer communication. Proceedings of the IEEE 2001; 89: 1123–1134.

Raghavan P. Upper Limb Motor Impairment Post Stroke. Phys Med Rehabil Clin N Am 2015; 26: 599–610.

Ramos-Murguialday A, Schürholz M, Caggiano V, Wildgruber M, Caria A, Hammer EM, et al. Proprioceptive Feedback and Brain Computer Interface (BCI) Based Neuroprostheses [Internet]. PLoS One 2012; 7[cited 2018

Nov 23]

Rinderknecht MD, Kim Y, Santos-Carreras L, Bleuler H, Gassert R. Combined tendon vibration and virtual reality for post-stroke hand rehabilitation. In: 2013 World Haptics Conference (WHC). 2013. p. 277–282

Rittweger J. Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be. Eur J Appl Physiol 2010; 108: 877–904.

Roll JP, Gilhodes JC, Tardy-Gervet MF. [Effects of vision on tonic vibration response of a muscle or its antagonists in normal man (author's transl)]. Experientia 1980; 36: 70–72.

Schnitzler A, Woimant F, Tuppin P, de Peretti C. Prevalence of Self-Reported Stroke and Disability in the French

Adult Population: A Transversal Study [Internet]. PLoS One 2014; 9[cited 2019 Jan 24]

Sheean G. The pathophysiology of spasticity. European Journal of Neurology 2002; 9: 3–9.

Shibata E, Kaneko F, Katayose M. Muscular responses appear to be associated with existence of kinesthetic perception during combination of tendon co-vibration and motor imagery. Exp Brain Res 2017; 235: 3417–3425.

Shu X, Chen S, Meng J, Yao L, Sheng X, Jia J, et al. Tactile Stimulation Improves Sensorimotor Rhythm-based

BCI Performance in Stroke Patients. IEEE Trans Biomed Eng 2018

Shu X, Chen S, Yao L, Sheng X, Zhang D, Jiang N, et al. Fast Recognition of BCI-Inefficient Users Using

Physiological Features from EEG Signals: A Screening Study of Stroke Patients. Front Neurosci 2018; 12: 93.

Sunnerhagen KS, Opheim A, Alt Murphy M. Onset, time course and prediction of spasticity after stroke or traumatic brain injury. Ann Phys Rehabil Med 2018

Tardy-Gervet MF, Gilhodes JC, Roll JP. Interactions between visual and muscular information in illusions of limb movement. Behav Brain Res 1986; 20: 161–174.

Tidoni E, Fusco G, Leonardis D, Frisoli A, Bergamasco M, Aglioti SM. Illusory movements induced by tendon vibration in right- and left-handed people. Exp Brain Res 2015; 233: 375–383.

Vukelić M, Gharabaghi A. Oscillatory entrainment of the motor cortical network during motor imagery is modulated by the feedback modality. Neuroimage 2015; 111: 1–11.

Wada K, Ono Y, Kurata M, (Imanishi) Ito M, (Tani) Minakuchi M, Kono M, et al. Development of a Brain-machine Interface for Stroke Rehabilitation Using Event-related Desynchronization and Proprioceptive Feedback.

Advanced Biomedical Engineering 2019; 8: 53–59.

10. LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Liste des investigateurs et scientifiques associés

Annexe 2 : Questionnaire de satisfaction

2a) Test 1

2b) Test 2

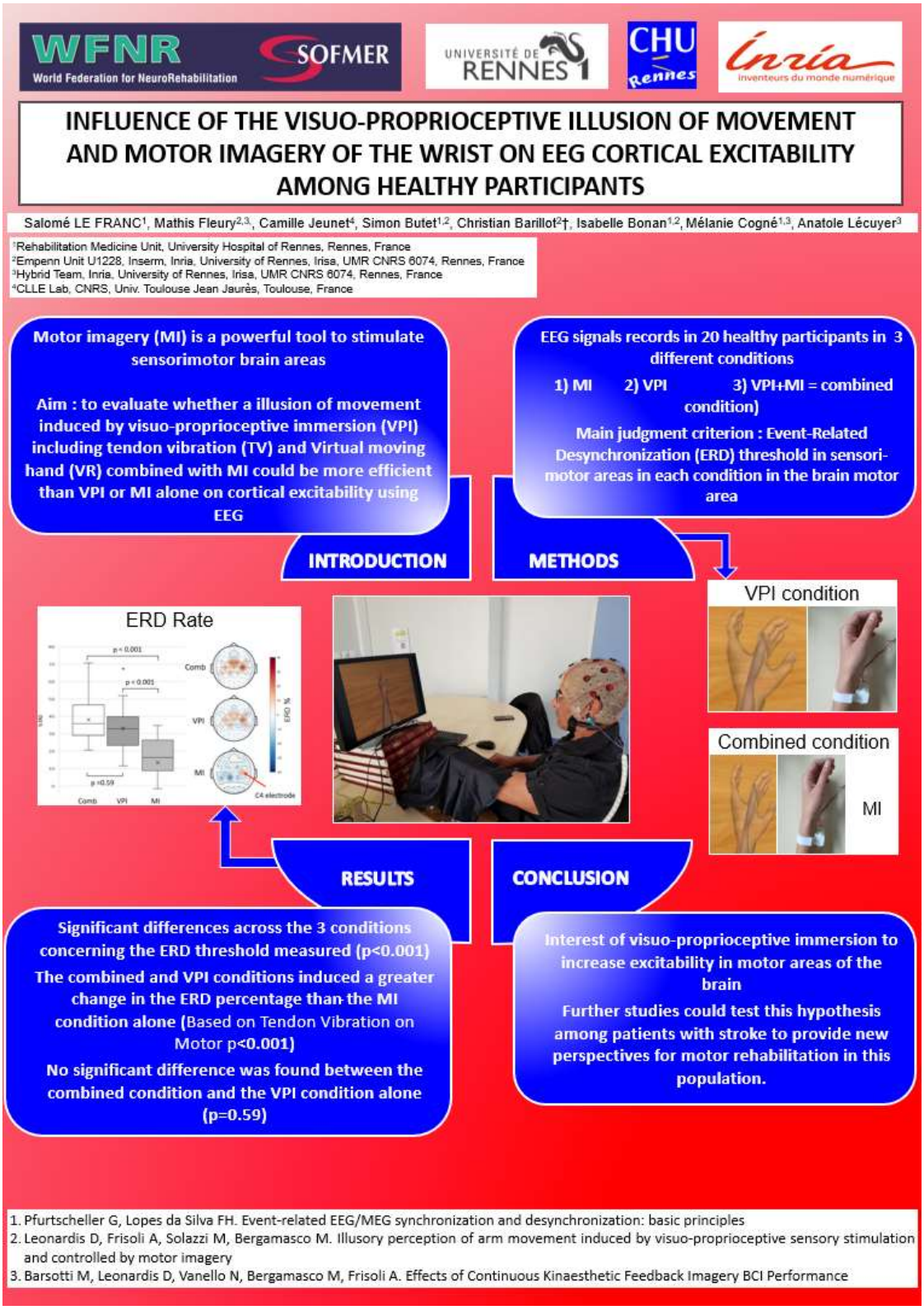
2c) Test 3

Annexe 2 : Communications affichées

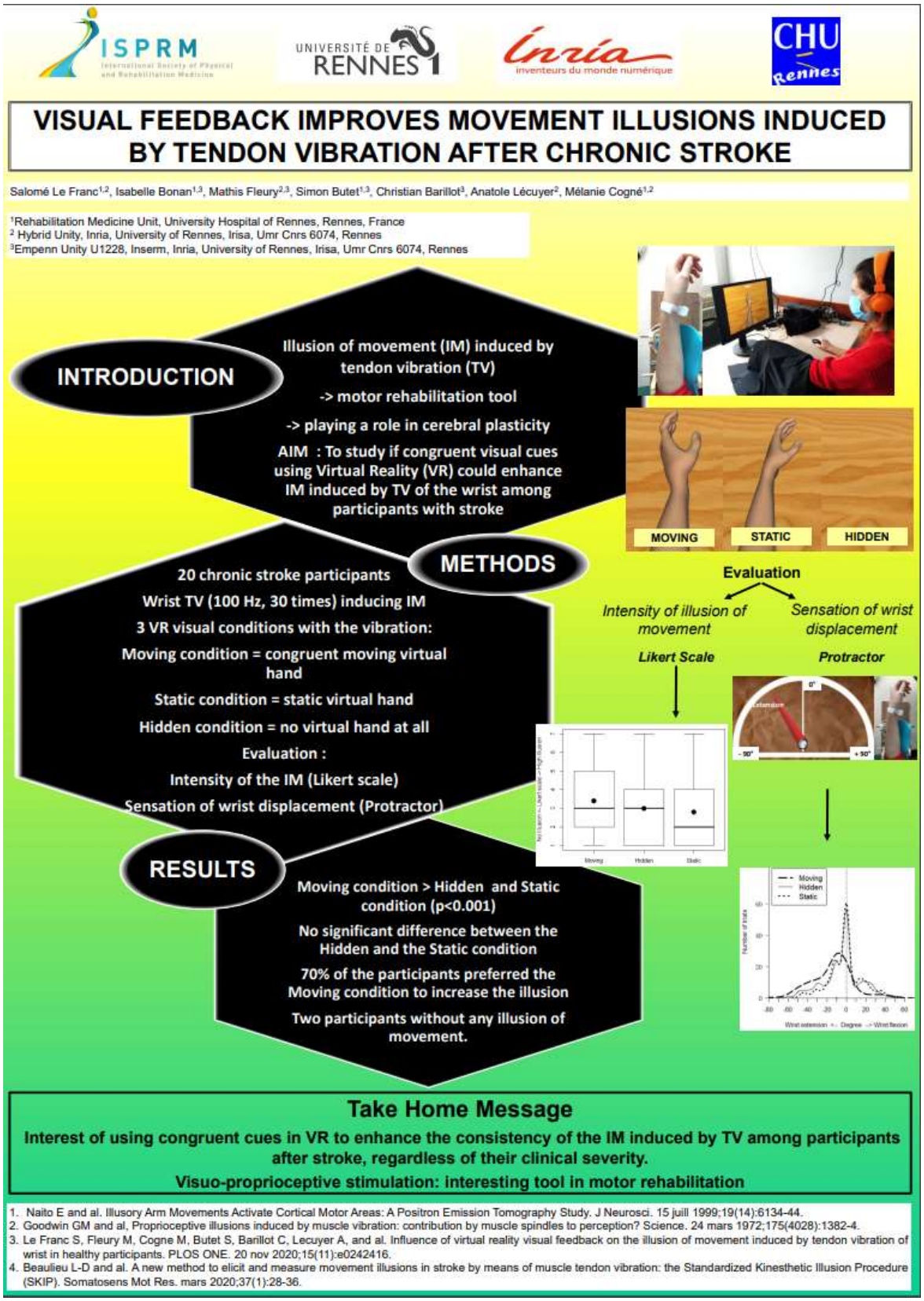
- **Poster et ePoster**

- WCNR (World Congress for NeuroRehabilitation) 2020

Présentation d'un ePoster « Influence of the visuo-proprioceptive illusion of movement and motor imagery of the wrist on EEG cortical excitability among healthy participants »



●ISPRM (International Congress Physical and Rehabilitation Medicine) 2021
Présentation d'un ePoster « Visual feedback improves movement illusions induced by tendon vibration after chronic stroke »



●Scientific days de l'école doctorale Biologie-Santé de l'Université Bretagne-Loire 2021
Présentation d'un poster « Proprioceptive and Virtual feedback used in Neurofeedback study for post-stroke motor rehabilitation »

JS 2021 – Brest

UNIVERSITÉ DE RENNES 1 · CHU Rennes · Inria inventeurs du monde numérique · UNIVERSITE BRETAGNE LOIRE

9th and 10th of december 2021

Proprioceptive and Virtual feedback used in Neurofeedback study for post-stroke motor rehabilitation

Salomé Le Franc[1,2] salome.le.franc@hotmail.fr Mélanie Cogné[1,2], Anatole Lécuyer[2], Isabelle Bonan[1,3]

[1]Rehabilitation Medicine Unit, University Hospital of Rennes, Rennes, France [2] Hybrid Unity, Inria, University of Rennes, Irisa, Umr Cnrs 6074, Rennes [3]Empenn Unity U1228, Inserm, Inria, University of Rennes, Irisa, Umr Cnrs 6074, Rennes

Introduction and objectives

Stroke is a public health problem, which can lead to constant upper limb motor injury with a major loss of independence. Rehabilitation techniques are being developed to stimulate brain plasticity and allow clinical recovery. Neurofeedback by Electroencephalography (EEG-NFB) is an innovative technique for modulating brain activity, allowing sensori-motor areas stimulation by doing motor imagery (MI).

The aim of our study is to evaluate new feedback modalities used in the EEG-NFB to stimulate brain plasticity, generate an efficient sensori-motor activation loop, and positively motivate the subject to continue his rehabilitation through playful feedback.

Materials and methods

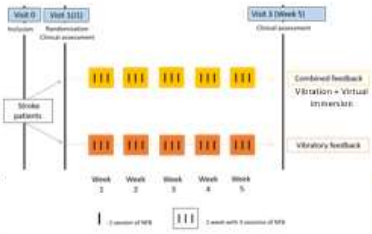
26 chronic stroke patients, 12 sessions of EEG-NFB

1 group : feedback with tendon vibration (TV)

1 group : combined feedback with TV and virtual feedback

Main judgment criterion : clinical improvement in FMA-UE scale

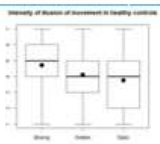
Second judgment criterion : Event-Related Desynchronization (ERD) threshold in sensori-motor areas



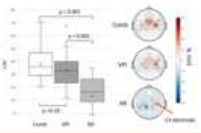
Results

Ongoing study…Previous studies led to this research hypothesis

We proved that congruent virtual stimulation combined to tendon vibration increased the feeling of illusion of movement in healthy and post stroke participants (1,3)



We also showed the interest of visuo-proprioceptive immersion to increase excitability in brain motor areas in healthy subjects (2)



Conclusion

We introduce the concept of wrist tendon vibration associated with a virtual hand as feedback. These tools can create illusions of movement on the vibrated limb (even if it is deficient) and induce powerful stimulation of brain motor areas. Ongoing study is to test these tools as feedback in a NFB loop in chronic stroke participants.

References :

1. Le Franc S, Fleury M, Cogne M, Butet S, Barillot C, Lecuyer A, et al. Influence of virtual reality visual feedback on the illusion of movement induced by tendon vibration of wrist in healthy participants. PLOS ONE 2020; 15: e0242416.
2. Le Franc S, Fleury M, Jeunet C, et al. Influence of the visuo-proprioceptive illusion of movement and motor imagery of the wrist on EEG cortical excitability among healthy participants. PLOS ONE. 2021;16(9):e0256723.
3. Le Franc S, Bonan I, Fleury M, et al. Visual feedback improves movement illusions induced by tendon vibration after chronic stroke. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. 2021;18(1

● Communication orale

● ISPRM 2018

Présentation du projet de master 2 « Evaluation de l'effet d'un Neurofeedback EEG proprioceptif sur l'excitabilité corticale et la motricité du membre supérieur après AVC »

● SOFMER (Société Française de Médecine Physique et Réadaptation) 2019

Présentation orale « Influence of virtual reality visual feedback on the illusion of movement induced by tendon vibration of wrist in healthy participants »

Annexe 3 : Ma thèse en 180 secondes

En 2022, j'ai suivi la formation du pôle doctoral de Rennes « Ma thèse en 180 secondes » consistant à la vulgarisation scientifique des travaux de thèses de toutes origines, à présenter au grand public en 3 minutes. J'ai participé aux qualifications Rennaises le 01/03/2022.

Voici le lien Youtube de ma présentation : https://www.youtube.com/watch?v=LmLsMcMIHB0

UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Titre : Etude du neurofeedback avec retour visuo-proprioceptif pour la rééducation post-AVC

Mots clés : Accident Vasculaire Cérébral, rééducation, plasticité cérébrale, neurofeedback, réalité virtuelle, vibration tendineuse

Résumé : Les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) sont la principale cause de handicap acquis sévère chez les adultes dans les pays développés. Les séquelles motrices peuvent être fréquentes et sévères au membre supérieur. La récupération motrice du membre supérieur demeure un enjeu majeur en rééducation. L'objectif de cette thèse est d'étudier l'efficacité d'un entraînement en NFB utilisant des feedbacks haptiques tels que réalité virtuelle non immersive et vibration tendineuse avec illusions de mouvement, sur l'excitabilité corticale dans les régions motrices cérébrales et sur la fonction motrice du membre supérieur. Plusieurs études ont été nécessaires pour déterminer les paramètres optimaux d'utilisation de ces feedbacks ainsi que l'impact de la stimulation visuo-proprioceptive sur l'excitabilité corticale mesurée en Electroencéphalographie (EEG) dans les régions motrices cérébrales chez des sujets sains. Nos travaux ont permis de démontrer l'intérêt des stimulations visuo-proprioceptives congruentes associant réalité virtuelle non immersive et vibration tendineuse pour potentialiser les illusions de mouvements, chez des sujets sains et chez des sujets après AVC. Nous avons constaté que ces stimulations visuo-proprioceptives permettaient des activations dans les régions motrices cérébrales, mesurées en EEG, lorsqu'elles étaient associées à l'imagerie mentale. Enfin, ce travail de thèse se poursuit par l'étude en NFB évaluant l'efficacité de ces feedbacks visuo-proprioceptifs pour la rééducation motrice post-AVC et l'impact global sur les modifications corticales. Cette étude reste en cours d'inclusion. Ce travail de thèse souligne l'importance de développer nos connaissances sur les mécanismes neuro-physiopathologiques après AVC, afin d'obtenir une meilleure compréhension des processus possibles de plasticité cérébrale. Il souligne l'intérêt d'utiliser des techniques de rééducation stimulantes et novatrices pour la récupération motrice du membre supérieur après AVC.

Title : Visuo-proprioceptive feedback in Neurofeedback study for post-stroke motor rehabilitation

Keywords : rehabilitation, stroke, brain plasticity, neurofeedback, virtual reality, tendon vibration

Abstract : Stroke are the leading cause of severe acquired disability in adults in developed countries. Motor sequelae can be frequent and severe in the upper limb, and motor recovery remains a major goal in rehabilitation. The aim of this thesis is to study the effectiveness of a NFB training using visual and proprioceptive feedback including non-immersive virtual reality and tendon vibration with motion illusions, on cortical excitability in cerebral motor regions and on upper limb motor function. Several studies were necessary to determine the optimal parameters for the use of these feedback, then the impact of visuo-proprioceptive stimulation on cortical excitability measured by EEG in healthy subjects. Our work demonstrated the interest of congruent visuo-proprioceptive stimulations associating non-immersive virtual reality and tendon vibration to better movement illusions, in healthy and post stroke in participants. We found that these visuo-proprioceptive stimulations produce activations in motor brain regions, measured in EEG, when associated with motor imagery. Finally, this thesis work continues with the NFB study evaluating the effectiveness of the visuo-proprioceptive feedback for post-stroke motor rehabilitation and the overall impact on cortical events. This work underlines the importance of developing our knowledge on the neuro-physiopathological mechanisms after stroke, in order to obtain a better understanding of the possible processes of brain plasticity. It also demonstrates the interest of using stimulating and innovative rehabilitation techniques for the motor recovery of the upper limb after stroke.