



HAL
open science

Contrôle cortico-spinal à partir des aires motrices et pré-motrices impliquant le système propriospinal cervical chez l'Homme

Louis-Solal Giboin

► **To cite this version:**

Louis-Solal Giboin. Contrôle cortico-spinal à partir des aires motrices et pré-motrices impliquant le système propriospinal cervical chez l'Homme. Neurobiologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2012. Français. NNT : 2012PAO66395 . tel-00829414

HAL Id: tel-00829414

<https://theses.hal.science/tel-00829414>

Submitted on 3 Jun 2013

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

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



Université Paris VI – Pierre et Marie Curie
École Doctorale Cerveau Cognition Comportement

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : sciences de la vie
Spécialité : neurosciences

présentée par

Louis Solal Giboin

Contrôle cortico-spinal à partir des aires motrices et pré-motrices impliquant le système propriospinal cervical chez l'Homme

dirigée par VÉRONIQUE MARCHAND-PAUVERT

Soutenue le 25 septembre 2012 devant le jury composé de :

M ^{me} Christiane ROSSI-DURAND, CR HDR	CNRS	rapporteur
M. Hervé DEVANNE, CR HDR	Université de Lille 2	rapporteur
M ^{me} Ann LOHOFF, PU	Université Paris VI	examinateur
M. Marc MAIER, PU	Université Paris V/Paris VII	examinateur
M. Olivier SIGAUD, PU	Université Paris VI	examinateur
M ^{me} Véronique MARCHAND-PAUVERT, CR HDR	INSERM	directeur de thèse

Er6 UPMC – Physiologie et physiopathologie de la motricité chez l'homme
Rose Katz
Service de Médecine Physique et Réadaptation
Site Pitié Salpêtrière
91, bd de l'hôpital
75013 Paris

Remerciements

Je remercie Rose Katz de m'avoir si bien accueilli dans son laboratoire.

Je remercie grandement Véronique Marchand-Pauvert pour ses qualités de directrice et pour la formation qu'elle m'a donnée. Je la remercie également de m'avoir fait participer à de multiples projets (et congrès internationaux!) sans forcément de rapports avec cette thèse, et pour l'expérience et l'ouverture d'esprit que j'ai ainsi pu acquérir.

Je remercie Emmanuel Pierrot-Deseilligny et David Burke pour avoir partagé leur très grande expérience et pour m'avoir laissé participer au projet ayant abouti au premier papier de cette thèse (voir annexe).

Je remercie Alexandra Lackmy pour avoir grandement participé à ma formation, pour m'avoir fait participer à l'un de ses projets et pour sa disponibilité.

Je remercie Nicolas Roche et Valérie Achache pour leurs conseils et pour leur convivialité.

Je remercie Wanalee Klomjaï pour sa bonne humeur et gentillesse et lui souhaite bonne chance pour la fin de sa thèse et sa carrière de professeur en Thaïlande.

Je remercie Sina Sangari pour avoir travaillé avec moi sur le deuxième projet de cette thèse et lui souhaite bonne chance pour le début de sa propre thèse.

Je remercie Geneviève Bard pour avoir relu et surtout, corrigé les fautes d'orthographe du manuscrit.

Je remercie Christiane Rossi-Durand et Hervé Devanne pour avoir si méticuleusement examiné ma thèse.

Je remercie également Ann Lohoff, Marc Maier et Olivier Sigaud pour avoir accepté d'être membre du jury de soutenance de thèse.

Je remercie aussi tous les membres de l'ISIR de m'avoir accueilli durant 6 mois, et particulièrement Olivier Sigaud, Viviane Pasqui et tous les doctorants.

Mots clés

neurophysiologie	<i>neurophysiology</i>
électrophysiologie	<i>electrophysiology</i>
Homme	<i>human</i>
contrôle moteur	<i>motor control</i>
moelle épinière	<i>spinal cord</i>
interneurone	<i>interneuron</i>
motoneurone	<i>motoneuron</i>
système propriospinal	<i>propriospinal system</i>
électromyogramme	<i>electromyogramm</i>
stimulation magnétique transcrânienne	<i>transcranial magnetic stimulation</i>

Résumés

Contrôle cortico-spinal à partir des aires motrices et pré-motrices impliquant le système propriospinal cervical chez l'Homme

Les neurones propriospinaux C3-C4, situés au niveau des cervicales C3-C4, sont connectés de façon excitatrice ou inhibitrice aux motoneurones des membres supérieurs. Ils reçoivent des signaux périphériques et descendants, communiquent avec de multiples interneurones de la moelle et envoient une copie de leurs efférences au cervelet. Les neurones propriospinaux excitateurs sont sous le contrôle d'interneurones inhibiteurs. Les neurones propriospinaux pourraient servir à assister les commandes motrices provenant de structures supérieures, ainsi que l'initiation et la terminaison du mouvement.

Des études comportementales chez l'animal ont montré que ce système influence particulièrement les mouvements d'atteinte de cible visuellement guidés du membre antérieur (*reaching*), ainsi que des mouvements de préhension demandant de la dextérité (*precision grip*).

Le but de cette thèse est de confirmer le rôle du système propriospinal dans la transmission de la commande motrice du bras chez l'Homme. Ce travail a été divisé en deux parties.

Dans la première partie, nous avons étudié les effets d'une activation du système propriospinal sur la contraction d'un muscle fléchisseur du poignet (*FCR*) au cours de tâches dynamiques et visuo-guidées du bras et de la main (*reach to grasp* et *reach to point*). Nous avons activé les neurones propriospinaux à l'aide de stimulations magnétiques transcrâniennes (*TMS*) et de stimulations électriques du nerf ulnaire, pour en observer les effets sur la contraction musculaire du *FCR* au cours des différentes tâches.

Nous avons montré que le système propriospinal facilitait la contraction du *FCR* lors du *reach to grasp* mais pas lors du *reach to point*. Nous avons aussi montré que durant le *reach to grasp*, la facilitation propriospinale n'avait lieu que durant la phase de *reaching* mais pas pendant la phase de *grasping*. En augmentant l'intensité de stimulation du nerf ulnaire, la facilitation disparaissait.

Nous avons émis l'hypothèse que cette différence de facilitation propriospinale entre les différentes tâches et entre les différentes phases du mouvement soit due à une différence de retours proprioceptifs ainsi qu'à une différence de commandes descendantes. Nous avons suggéré que le contrôle des neurones propriospinaux diffère selon que la tâche soit statique (levée d'inhibition *feedback*) ou dynamique (renforcement de la commande descendante sur les neurones propriospinaux). Nous avons proposé que le système propriospinal soit un élément important pour l'expression de la dextérité en aidant notamment la stabilisation du bras.

La seconde partie consistait à mettre en évidence l'existence d'une relation entre les neurones propriospinaux inhibiteurs et le cortex moteur primaire (M1) et le cortex pré-moteur ventral (PMv). Pour cela, nous avons réalisé des expériences de convergence de volées sur les neurones propriospinaux inhibiteurs à l'aide de stimulations électriques du nerf médian et de *TMS* appliquée sur M1 ou PMv. Nous avons réussi à démontrer l'existence d'une interaction entre PMv et les neurones propriospinaux inhibiteurs, mais pas entre ces neurones et M1. Cette interaction pourrait se faire par des projections cortico-spinales issues de PMv ou en passant par M1. Nous avons donc inhibé transitoirement M1 par un traitement de double *continuous theta burst* tout en testant les interactions entre PMv et les neurones propriospinaux inhibiteurs. Les données préliminaires montrent que l'interaction avec PMv subsiste toujours : il est possible que des pro-

jections cortico-spinales issues du PMv projectée (directement ou indirectement) sur les neurones propriospinaux inhibiteurs.

Cortico-spinal control of the C3-C4 propriospinal system in human from motor and premotor areas

The C3-C4 propriospinal neurons, located at the C3-C4 spinal levels, has excitatory and inhibitory connections to arm motoneurons. They receive descending and peripheral inputs, communicate with multiple spinal interneurons and send an efferent copy to the cerebellum. The excitatory propriospinal neurons are under the control of spinal inhibitory interneurons. The propriospinal neurons could assist the motor command displayed by suprasegmental structures and could also assist the beginning and the ending of movement.

Behavior studies in animals, have shown that reaching movement and precision grip are influenced by this system. The aim of this thesis is to confirm the function of the propriospinal system into arm motor command transmission in human. This work has been divided in two parts.

In the first part, we have studied in human the effects of an activation of the propriospinal system on the wrist flexor (FCR) muscle contraction during reach to grasp and reach to point. In order to see the effect of the propriospinal neurons on muscular contraction during different tasks, propriospinal neurons were activated with transcranial magnetic stimulations (TMS) and ulnar nerve electrical stimulation.

We have shown that FCR muscular contraction was facilitated during reach to grasp but not during reach to point. We have also shown that during reach to grasp, the reaching phase was facilitated by propriospinal neurons, but not the grasping phase. By increasing the intensity of the median nerve stimulation, propriospinal facilitation disappeared.

We hypothesized that this difference in propriospinal facilitation between the different tasks and movement phases, originated from a difference of proprioceptive feedbacks and descending inputs. We have also suggested that propriospinal neurons control was different depending on whether the task is static (feedback inhibition removal) or dynamic (reinforcement of the descending inputs on propriospinal neurons). We suggest that the propriospinal system could assist dexterity by stabilizing the arm.

In the second part, we have shown that inhibitor propriospinal neurons and ventral premotor cortex (vPM) or primary motor cortex (M1) interact. We made descending and peripheral volleys to converge on the inhibitor propriospinal neurons by using TMS and median nerve electrical stimulation. According to our results, there is an interaction between inhibitor propriospinal neurons and the vPM but not between propriospinal neurons and M1. This interaction may imply cortico-spinal inputs from vPM or by passing through M1. Thus, we have inhibited transiently M1 synaptic transmissions by using paired continuous theta burst while testing interaction between inhibitor propriospinal neurons and vPM. Preliminary data have shown that despite inhibition of M1, interaction between vPM and inhibitor propriospinal neurons still exists : it might be that cortico-spinal inputs projects (directly or not) from vPM onto inhibitor propriospinal neurons.

Table des matières

Résumés	5
Table des figures	10
Liste des tables	11
Liste des symboles	12
1. Introduction	14
1. Rappels physiologiques	18
2. Comparaison du système propriospinal C3-C4 entre trois modèles d'étude	19
2.1. Introduction	19
2.2. Type de neurone	20
2.2.1. Le chat	20
2.2.2. Le macaque	20
2.2.3. L'Homme	20
2.3. Localisation	21
2.3.1. Le chat	21
2.3.2. Le macaque	21
2.3.3. L'Homme	22
2.4. Connexions	22
2.4.1. Le chat	22
2.4.2. Le macaque	23
2.4.3. L'Homme	23
2.5. Schémas récapitulatifs du système propriospinal C3-C4	24
2.6. Contrôle	26
2.6.1. Le chat	26
2.6.2. Le macaque	26
2.6.3. L'Homme	26
2.7. Comportement	27
2.7.1. Le chat	27
2.7.2. Le macaque	28
2.7.3. L'Homme	30
2.8. Hypothèse de travail du premier projet de la thèse	31
2.9. Tableau récapitulatif du système propriospinal C3-C4	31
3. Le cortex pré-moteur ventral et le système propriospinal C3-C4	33
3.1. Le cortex pré-moteur ventral	33
3.1.1. Anatomie	33

3.1.2.	Fonctions motrices	35
3.1.3.	Implication du PMv dans le <i>reach to grasp</i>	37
3.2.	Relations entre le cortex pré-moteur ventral et le système propriospinal C3-C4	39
3.2.1.	Relations anatomiques	39
3.2.2.	Relations fonctionnelles avec la moelle épinière	39
3.3.	Hypothèse de travail du deuxième projet de la thèse	42
II. Matériel et méthodes		43
4. Description générale		44
4.1.	Activité électromyographique	44
4.2.	Stimulations corticales	45
4.2.1.	Principe de la stimulation magnétique transcrânienne	45
4.2.2.	Effets physiologiques	45
4.2.3.	Résolution de la stimulation magnétique transcrânienne	46
4.2.4.	La stimulation magnétique transcrânienne et le cortex moteur du bras	46
4.2.5.	Limites de la stimulation magnétique transcrânienne	47
4.2.6.	La neuronavigation	47
4.2.7.	Inhibition de la transmission synaptique dans le cortex	47
4.3.	Stimulations périphériques	48
4.3.1.	Principe	48
4.3.2.	Le réflexe H ou réflexe de Hoffmann	48
4.3.3.	Le réflexe T ou le réflexe tendineux	48
4.4.	Convergences de volées	49
4.5.	Normalisation du recrutement des motoneurones par M_{max}	50
5. Paradigmes expérimentaux		51
5.1.	Activité du système propriospinal C3-C4 lors d'un mouvement de <i>reaching</i>	51
5.2.	Relations entre le système propriospinal C3-C4 et le cortex pré-moteur ventral	52
5.2.1.	Généralité	52
5.2.2.	Protocole 1 : effet de la stimulation du nerf médian sur le PEM	54
5.2.3.	Protocole 2 : effet de la <i>TMS</i> , appliquée sur le PMv ou M1, sur l'inhibition propriospinale	54
5.2.4.	Protocole 3 : contrôle de la double <i>cTBS</i>	56
5.2.5.	Protocole 4 : interaction entre le PMv et les neurones propriospinaux après double <i>cTBS</i>	56
5.2.6.	Analyse des données	57
III. Résultats		59
6. Activité du système propriospinal C3-C4 lors d'un mouvement de <i>reaching</i>		60
6.1.	Influence de la tâche motrice sur la facilitation propriospinale	60
6.2.	Différence de facilitation propriospinale du PEM entre les phases de <i>reaching</i> et de <i>grasping</i> durant le <i>reach to grasp</i>	61
6.3.	Influence de l'intensité de la stimulation conditionnante	62
7. Relation entre le système propriospinal C3-C4 et le cortex pré-moteur ventral		64
7.1.	Protocole 1 : effet de la stimulation du nerf médian sur le PEM	64

7.2. Protocole 2 : effet de la <i>TMS</i> , appliquée sur le PMv ou M1, sur l'inhibition propriospinale	65
7.3. Protocoles 3 et 4 : contrôle corticospinal des neurones propriospinaux inhibiteurs après inhibition de M1	68
IV. Discussion	71
8. Activité du système propriospinal C3-C4 lors d'un mouvement de <i>reaching</i>	72
8.1. Facilitation du PEM par l'activation de neurones propriospinaux excitateurs	72
8.2. Recrutement des motoneurones selon les tâches	73
8.2.1. Contrôle des propriétés de recrutement des motoneurones	73
8.2.2. Différences dans le recrutement motoneuronale	73
8.3. Une différence de retours proprioceptifs	74
8.3.1. Différence de retours proprioceptifs selon les tâches	74
8.3.2. Différence de retours proprioceptifs selon la phase	75
8.4. Une différence de signaux descendants	75
8.5. Contrôle du mécanisme de facilitation propriospinale	76
8.6. Questionnement quant aux commandes descendantes et à l'utilisation de la <i>TMS</i>	77
8.7. Signification fonctionnelle	78
8.7.1. Assistance d'une tâche de préhension statique	78
8.7.2. Assistance d'une tâche de précision dynamique	79
8.7.3. Différence de contrôle du système propriospinal entre différentes tâches de préhension	80
8.7.4. Comparaison de l'influence du système propriospinal sur le <i>Power grip</i> entre le macaque et l'Homme.	81
8.7.5. Phylogénie du système propriospinal C3-C4	81
9. Relations entre le système propriospinal C3-C4 et le cortex pré-moteur ventral	84
9.1. Contrôle corticospinal du système propriospinal à partir de M1	84
9.1.1. Inhibition du PEM par une stimulation du nerf médian	84
9.1.2. Convergence des volées descendantes et des volées périphériques	86
9.1.3. Convergence des volées périphériques et de volées descendantes issues de l'activation de M1 sur les neurones propriospinaux inhibiteurs	87
9.2. Contrôle corticospinal du système propriospinal à partir de PMv	91
9.2.1. Activation des neurones propriospinaux inhibiteurs depuis le PMv	91
9.2.2. Comment sont activés les neurones propriospinaux inhibiteurs?	93
9.3. Significations fonctionnelles	94
9.3.1. Observation de mouvements de préhension et inhibition en <i>feedforward</i>	94
9.3.2. Contrôle de la dextérité depuis le PMv	95
9.3.3. Les neurones propriospinaux inhibiteurs et l'inhibition <i>feedback</i>	95
V. Conclusion	96
10. Inclusion du système propriospinal C3-C4 dans un modèle « hybride » du mouvement	98
10.1. Planification de la commande motrice : composante <i>feedforward</i>	98
10.2. Modification du mouvement en cours : composante <i>feedback</i>	99
10.3. Inclusion des neurones propriospinaux inhibiteurs dans ce modèle	99

10.4. Implication du PMv dans un mouvement de <i>reach to grasp</i>	100
11. Applications thérapeutiques liées au système propriospinal	101
11.1. Récupération fonctionnelle après un traumatisme cérébral : le PMv et le système propriospinal C3-C4	101
11.2. Le système propriospinal et la rééducation	102
11.3. Le système propriospinal et la « crampe de l'écrivain »	102
12. Tableau récapitulatif final du système propriospinal C3-C4	104
VI. Annexes	106
13. Bibliographie	119

Table des figures

2.1. Schémas récapitulatifs du système propriospinal C3-C4	25
3.1. Vue latérale d'un cerveau de macaque et d'humain	35
5.1. Schéma du protocole 2	55
5.2. Contrôle de l'inhibition du PEM en contraction après deux séries de <i>cTBS</i>	57
5.3. Déroulement chronologique du protocole 4	58
6.1. Influence de la tâche motrice sur la facilitation du PEM du <i>FCR</i> par une stimulation ulnaire	61
6.2. Différence de facilitation du PEM par la stimulation ulnaire lors de la phase de <i>reaching</i> et lors de la phase de <i>grasping</i>	62
6.3. Influence de la variation de l'intensité de la stimulation du nerf ulnaire sur la facilitation du PEM	63
7.1. PEM de l' <i>ECR</i> conditionné par une stimulation du nerf médian	65
7.2. Comparaisons des effets des différentes stimulations sur le réflexe T	67
7.3. Contrôle corticospinal à partir de M1 et du PMv	68
7.4. Inhibition du PEM après double <i>cTBS</i>	69
7.5. Contrôle corticospinal de l'inhibition propriospinale par le PMv	70
9.1. Effet de saturation de l'inhibition propriospinale	88
9.2. Effets complexe de la <i>TMS</i>	89
9.3. Intensité trop faible de la <i>TMS</i>	90
9.4. Différence d'interaction des volées descendantes entre le protocole 1 et le protocole 2	91

Liste des tableaux

2.1. Comparaison du système propriospinal C3-C4 chez plusieurs modèles d'étude . . .	31
2.1. Comparaison du système propriospinal C3-C4 chez plusieurs modèles d'étude. NPs : neurones propriospinaux	32
12.1. Comparaison finale du système propriospinal C3-C4 chez plusieurs modèles d'étude	104
12.1. Comparaison finale du système propriospinal C3-C4 chez plusieurs modèles d'étude	105

Liste des symboles

<i>MT</i>	seuil moteur (<i>motor treshold</i>)
<i>ADM</i>	<i>abductor digiti minimi</i>
<i>AMT</i>	seuil moteur d'un muscle en contraction (<i>active motor treshold</i>)
<i>APB</i>	<i>abductor policis brevis</i>
<i>ECR</i>	<i>extensor carpi radialis</i>
<i>FCR</i>	<i>flexor carpi radialis</i>
<i>FDI</i>	<i>first dorsal interosseous</i>
<i>PSTH</i>	<i>Post-Stimulus Time Histogram</i>
<i>RMT</i>	seuil moteur d'un muscle au repos (<i>rest motor treshold</i>)
<i>RMT</i>	seuil moteur d'un muscle au repos (<i>resting motor threshold</i>)
<i>TMS</i>	stimulation magnétique transcrânienne (<i>transcranial magnetic stimulation</i>)
AIP-aIPS	région intra-pariétale antérieure
EMG	électromyogramme
iNPs	neurones propriospinaux inhibiteurs
ISI	intervalle inter stimulus
M1	cortex moteur primaire
NPs	neurones propriospinaux
PEM	potentiel évoqué moteur
PMd	cortex pré-moteur dorsal
PMv	cortex pré-moteur ventral
PPSE	potentiels post synaptiques excitateurs
PPSI	potentiel post synaptique inhibiteur

Chapitre 1.

Introduction

LE contrôle moteur est un très vaste sujet. Sa description requiert une approche pluridisciplinaire. Les interrogations qui subsistent sont très nombreuses. Les applications thérapeutiques et industrielles qui découlent de sa compréhension sont très importantes. Ceci justifie donc parfaitement le nombre d'études réalisées, en cours de réalisation ou futures.

Une des innombrables thématiques issues de la grande question concernant le contrôle moteur est la transmission de la commande motrice. En plus de la recherche cognitive, cette interrogation chez l'Homme demeure nécessaire pour, entre autre, affiner ou créer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Il ne sera ici question que de la transmission des commandes motrices vers le membre supérieur. Le bras, mais surtout la main du primate, fascine par la dextérité qui la caractérise du fait du contrôle indépendant de chacun de ses doigts. La découverte d'une voie cortico-motoneuronale directe chez le macaque a été immédiatement mise en relation avec la dextérité de la main [Bernhard et Bohm, 1954]. Cette hypothèse a été renforcée par des expériences de lésion du *tractus pyramidal* au niveau du tronc cérébral : le singe perd toute dextérité de la main [Lawrence et Kuypers, 1968; Lawrence et Hopkins, 1976]. Les interneurons spinaux semblent avoir des projections trop diffuses sur l'ensemble des motoneurons innervant les muscles de la main pour permettre des mouvements de doigts complexes et indépendants. À l'inverse, la voie cortico-motoneuronale directe est capable d'envoyer des signaux suffisamment forts et définis vers les motoneurons des muscles de la main pour assurer des mouvements précis et indépendants des doigts [Jankowska et Tanaka, 1975]. Elle permettrait de « fractionner » le mouvement en contrôlant les muscles de façon très sélective [Kuypers, 1978]. Chez le macaque, l'identification de neurones corticaux spécialisés dans une préhension précise (*precision grip*) soutient cette théorie. Il est intéressant de noter que dans le cas d'une préhension non précise, où les doigts n'ont pas besoin d'être contrôlés de façon indépendante (*power grip*), ces neurones corticaux ne sont pas aussi actifs ; les motoneurons recevraient aussi des signaux provenant de voies autres que la voie cortico-motoneuronale directe [Muir et Lemon, 1983]. Plus une espèce est phylogénétiquement proche de l'Homme et plus la dextérité de sa main est grande et plus sa voie cortico-motoneuronale directe est développée. Par corrélation, il est proposé que plus une espèce possède une voie cortico-motoneuronale directe développée et plus la dextérité de sa main sera importante [Nakajima *et al.*, 2000].

Concernant les mouvements d'atteinte de cible visuellement guidés (mouvements dit de *reaching*) et leur degré de précision, les conclusions suivent la même logique. En effet, la transmission de la commande du *reaching* chez le chat est assurée par le système propriospinal C3-C4. Chez le macaque, les motoneurons du membre supérieur seraient excités en majorité par la voie cortico-motoneuronale directe [Maier *et al.*, 1998]. Ainsi, en suivant une logique basée sur la phylogénie, la transmission de la commande motrice du membre supérieur chez le primate passerait majoritairement par la voie cortico-motoneuronale directe. Les relais au niveau de la moelle (interneurones segmentaires, système propriospinal C3-C4. . .) ne seraient plus qu'anecdotes¹

1. « *Finally, why have a direct cortico-motoneuronal system at all, if evolution shows that premotoneuronal control works so well?* [Lemon *et al.*, 2004] »

[Porter et Lemon, 1993; Lemon *et al.*, 2004].

Cependant, chez les macaques, la majorité des connexions cortico-spinales sur les motoneurones ne sont pas directes [Gelfan, 1964]. Ainsi, les neurones rubro-spinaux peuvent transmettre la commande de mouvements [Kuyppers, 1982]. D'autres interneurones spinaux influencent aussi les mouvements distincts de doigts. Ils apparaissent comme des candidats sérieux pour la transmission de la commande de synergies entre les différents muscles contrôlant les doigts [Takei et Seki, 2010]. De même, la voie reticulo-spinale possède des connexions directes et indirectes sur les motoneurones innervant les muscles du bras et les muscles intrinsèques de la main [Riddle *et al.*, 2009]. Ces connaissances amenuisent l'idée que la voie cortico-motoneuronale directe puisse être la seule impliquée dans la transmission de la commande des mouvements du bras et de la main.

De plus, avec l'amélioration des techniques chirurgicales, il a été démontré qu'en coupant spécifiquement la voie cortico-motoneuronale directe chez le singe, une récupération partielle de la dextérité de la main est possible. Une des voies de transmission responsable de cette récupération serait la voie propriospinale [Alstermark *et al.*, 1999; Sasaki *et al.*, 2004; Isa *et al.*, 2007]. Le système propriospinal C3-C4, chez le macaque, est capable de gérer des mouvements de grande précision du bras (*reaching*) et de la main (*precision grip*) [Alstermark *et al.*, 2011a]. Ces hypothèses sont très fortement soutenues par des observations anatomiques [Bortoff et Strick, 1993; Borra *et al.*, 2010].

En ce qui concerne l'Homme, de nombreux travaux décrivent un système propriospinal similaire à celui observé chez le chat et le singe [Malmgren et Pierrot-Deseilligny, 1988a; Gracies *et al.*, 1991; Burke *et al.*, 1992a]. Sa capacité à intervenir au cours d'un mouvement en fait une structure potentiellement apte à piloter le bras en parallèle de la voie cortico-motoneuronale directe [Roberts *et al.*, 2008; Iglesias *et al.*, 2007]. Ces hypothèses sont fortement soutenues par le fait que, pour les muscles du bras et de la main, la stimulation de la voie cortico-motoneuronale directe n'est pas toujours assez forte pour, à elle seule, activer une unité motrice de haut seuil. Il semblerait que des mécanismes spinaux de facilitation soient nécessaires [Hess *et al.*, 1987]. De plus, des patients ayant subi une lésion du *tractus* cortico-spinal direct, semblent retrouver, exactement comme le singe, la possibilité de bouger l'index et le pouce de façon précise [Lang et Schieber, 2004; Schieber *et al.*, 2009].

Chez le macaque, et probablement chez l'Homme aussi, la commande motrice pour des mouvements de *reaching* et de *precision grip* passe par le *tractus* corticospinal direct mais aussi indirect. Ainsi, des interneurones spinaux, dont le système propriospinal C3-C4, contribueraient fortement à cette transmission aux motoneurones contrôlant les muscles du bras et des doigts de la main². L'avantage de ce système ne se résume pas qu'à des solutions d'adaptation face à un traumatisme corporel. Le système propriospinal est surtout un système d'intégration d'informations sensitivo-motrices et permet une correction en ligne du mouvement bien plus rapide que les voies cortico-spinales [Pettersson *et al.*, 1997].

L'importance du système propriospinal dans le mouvement est révélée par le nombre très important de projections descendantes issues de structures supérieures, comme par exemple le cortex. Le travail effectué au cours de cette thèse porte sur le contrôle cortical du système propriospinal et en particulier depuis M1 et le cortex pré-moteur ventral (PMv).

En effet, chez l'humain, les neurones propriospinaux peuvent être activés par M1, et cela au tout début d'une contraction volontaire. M1 commanderait l'excitation propriospinale des motoneurones afin de faciliter le mouvement [Burke *et al.*, 1992a]. Le système propriospinal serait-il un outil important utilisé par M1 afin de gérer plus facilement les mouvements dynamiques visuo-guidé du bras (*reaching*)?

2. S'il ne s'agit pas de muscles intrinsèques de la main chez l'Homme.

Concernant le PMv, des données chez le singe laissent penser que cette aire corticale pourrait projeter directement sur le système propriospinal [He *et al.*, 1993, 1995; Borra *et al.*, 2010]. Le PMv est une aire très impliquée dans le *precision grip* et son interaction avec un système connu pour son implication dans le mouvement du membre antérieur (le système propriospinal) ne semble pas aberrant [Rizzolatti *et al.*, 1988]. Le PMv, grâce à ses « neurones miroirs », est aussi capable de processus cognitifs liés au contrôle moteur et à l'apprentissage moteur. Il permet en effet de reconnaître une actions en cours effectuée par un autre individu [Umiltà *et al.*, 2001], mais aussi d'apprendre à réaliser cette action par l'observation, en la simulant, depuis les « neurones miroirs », au sein de son propre système moteur [Rizzolatti et Craighero, 2004; Stefan *et al.*, 2005]. Lors de cet apprentissage par l'observation, il paraît concevable que des informations descendantes vers la moelle épinière préviennent de mouvements non voulus. En effet, lors de l'observation de mouvements de *precision grip*, l'excitabilité spinale se trouve inversée [Baldissera *et al.*, 2001]. Le système propriospinal contient des neurones propriospinaux capables d'inhiber directement les motoneurones. Ces neurones ont de plus des projections très diffuses sur les noyaux moteurs du bras [Lourenço *et al.*, 2007b]. Ils pourraient donc empêcher l'excitation des motoneurones lors d'un apprentissage moteur visuel. C'est cette hypothèse qui sera traitée dans cette thèse.

Une étude démontrant une interaction entre le système propriospinal et le PMv chez l'Homme ouvrirait un champ d'exploration très vaste sur la neuro-rééducation.

En effet, nous savons qu'un traumatisme du système nerveux au niveau des structures impliquées dans la transmission de la commande motrice entraîne une réorganisation du cortex [Borra *et al.*, 2010], une réorganisation des réseaux de neurones de la moelle [Sasaki *et al.*, 2004] et une modification de la pondération de recrutement des voies de transmission non atteintes [Courtine *et al.*, 2008; Nishimura *et al.*, 2009].

De très nombreux résultats suggèrent que le PMv, via le système propriospinal³, pourrait remplacer l'action sur le contrôle moteur de la main de M1 dans le cas où ce dernier se retrouve incapable [Nishimura et Isa, 2007; Higo, 2010; Borra *et al.*, 2010]. En coupant la voie cortico-motoneuronale directe, l'activité de réseaux neuronaux correspondant à des voies motrices indirectes⁴ augmente [Nishimura *et al.*, 2009]. On observe aussi une augmentation de l'activité du système propriospinal chez des patients ayant subi une attaque vasculaire cérébrale [Mazevet *et al.*, 2003]. Chez des patients atteints de Parkinson, une modification de l'activité des neurones propriospinaux est aussi notée [Pol *et al.*, 1998]. Il est probable que ces modifications fassent partie des adaptations du système nerveux pour pallier les difficultés de motricité. Beaucoup d'observations similaires existent chez le chat, mais ne sont pas évoquées ici : le chat ne possède pas de voie cortico-motoneuronale directe. Ces exemples démontrent bien que le système nerveux central, à la suite d'un traumatisme ayant touché certaines de ses voies de transmission de la commande motrice, est capable de se réorganiser pour s'adapter à sa nouvelle condition.

De plus, les circuits d'apprentissage moteurs par l'observation semblent eux aussi prometteurs dans le cadre d'une stratégie de récupération des fonctions motrices.

Il apparaît nécessaire, pour la rééducation de troubles moteurs ainsi que pour l'étude de la transmission physiologique de la commande motrice, de ne pas se limiter à l'étude de la voie cortico-motoneuronale directe mais de bien comprendre toutes les voies transmettant des informations aux motoneurones.

Cette thèse s'inscrit dans la continuité de la description du système propriospinal C3-C4 et de son contrôle cortical chez l'Homme.

3. Cf. 2.7.2.

4. La voie propriospinale, la voie reticulospinale et d'autres voies passant par le tronc cérébral ou la moelle épinière en sont les candidats plausibles.

Dans un premier temps, il y sera posé la question de l'implication de ce système dans le contrôle du *reaching* ainsi que du contrôle des neurones propriospinaux par M1. Il y sera étudié l'impact des connexions propriospinales sur les motoneurones innervant un muscle fléchisseur du poignet lors de mouvements de *reach to grasp* et de *reach to point*. Comment la facilitation propriospinale de la contraction apportée fluctuera au cours du mouvement ? De quelles façons seront gérées ces modulations ?

Dans un deuxième temps, il sera testé si le cortex moteur primaire et le cortex pré-moteur ventral sont capables d'influencer les neurones propriospinaux inhibiteurs. De quelles façons ces connexions sont-elles organisées : empruntent-elles la voie de sortie du cortex moteur primaire ou d'autres fibres, propres au PMv et projetant directement sur les neurones propriospinaux ?

Première partie .

Rappels physiologiques

Chapitre 2.

Comparaison du système propriospinal C3-C4 entre trois modèles d'étude

2.1. Introduction

LE système propriospinal C3-C4 a été observé en premier chez le chat (*Felis catus*). À ce jour, c'est chez ce modèle que le système a été le mieux décrit. Cependant, les différences anatomiques (notamment l'absence d'une voie cortico-motoneuronale directe) entre le chat et l'Homme (*Homo sapiens*) nécessitent l'utilisation d'un autre modèle. Le singe apparaît comme plus adapté. Le modèle le plus utilisé est le macaque (*Macaca mulatta*, *Macaca nemestria* et *Macaca fuscata* principalement) bien que d'autres espèces aient pu être étudiées. Cependant, dans le but de mettre en place des stratégies de thérapies ayant comme base le système propriospinal, il convient de parfaitement le décrire chez l'Homme [Courtine *et al.*, 2007]. L'inconvénient chez ce dernier modèle est l'impossibilité d'effectuer des lésions (ou du moins de les contrôler) ou des observations anatomiques couplées à de l'électrophysiologie cellulaire. Son grand avantage réside dans les études comportementales. En effet, il n'a pas besoin d'un conditionnement important et, contrairement au singe, l'Homme supporte l'utilisation de chocs électriques lors d'un mouvement, afin de réaliser des études de mouvement physiologiques et dynamiques. Ainsi, pour étudier l'excitabilité du système au cours d'un mouvement d'atteinte de cible avec le bras (*reaching*), l'humain se révèle être un modèle de choix.

Les neurones propriospinaux C3-C4 se situent majoritairement au niveau des cervicales C3-C4. Ils sont connectés monosynaptiquement aux motoneurons innervant les muscles des membres supérieurs. Les neurones propriospinaux peuvent être excitateurs ou inhibiteurs. Ils reçoivent des signaux périphériques et descendants et communiquent avec de multiples interneurons de la moelle. Ces divers signaux sont aussi susceptibles d'activer des systèmes inhibiteurs des neurones propriospinaux. Ces projections sont pré-motoneuronales et n'interfèrent pas avec les autres voies descendant vers les motoneurons. Ces neurones propriospinaux pourraient servir à assister les commandes motrices provenant de structures supérieures par le biais des voies rubro-, tecto-, reticulo- et cortico-spinales (dépendant des espèces). Des études comportementales ont montré que ce système influence particulièrement les mouvements d'atteinte de cible visuellement guidés du membre antérieur (*reaching*), ainsi que des mouvements de préhension précis (*precision grip*).

L'intégration d'une telle somme de données à un niveau si proche du motoneurone permet de corriger en ligne une commande descendante avec un temps de réactivité minimal, et cela avec une transparence absolue vis-à-vis du cervelet. Ce système interviendrait dans l'initiation et la terminaison du mouvement.

2.2. Type de neurone

2.2.1. Le chat

Chez le chat, il n'existe pas de connexions cortico-motoneuronales directes. Il a été montré par des expériences de lésion que les neurones propriospinaux C3-C4 servent de relais pour certaines voies descendantes. Il est possible d'enregistrer l'activité d'un motoneurone tout en stimulant électriquement des fibres cortico-spinales. L'activité enregistrée démontre la présence de potentiels post synaptiques excitateurs (PPSE) disynaptiques, toujours présents lorsque les fibres cortico-spinales sont sectionnées au niveau C5 et disparaissant avec une section en C2. Les axones issus des neurones propriospinaux restent intacts après la section en C5 mais sont coupés en C2. Cela montre que l'excitation des motoneurons par la stimulation électrique des fibres cortico-spinales est due aux neurones propriospinaux [Illert *et al.*, 1977].

Parallèlement au système précédemment décrit, il existe aussi une organisation de neurones propriospinaux inhibiteurs des motoneurons du membre antérieur [Alstermark *et al.*, 1984c].

Il existe différents sous-types de neurones propriospinaux excitateurs¹.

Ce système propriospinal C3-C4 fournit le chemin le plus rapide entre les signaux corticaux à vocation excitatrice ou inhibitrice vers les motoneurons du membre supérieur.

2.2.2. Le macaque

A la différence du chat, le macaque possède des projections cortico-spinales monosynaptiques sur les motoneurons, et issues de M1. Le système propriospinal C3-C4 n'est donc pas la voie de transmission de signaux à provenance corticale vers les motoneurons, la plus rapide. Chez le macaque, il est expérimentalement plus difficile d'observer l'action excitatrice de ces neurones propriospinaux sur les motoneurons que chez le chat²[Maier *et al.*, 1998]. Cependant, une grande majorité des motoneurons innervant les muscles du membre supérieur sont connectés aux neurones propriospinaux excitateurs [Alstermark *et al.*, 1999].

2.2.3. L'Homme

Il existerait des neurones propriospinaux excitateurs et inhibiteurs situés eux aussi en C3-C4. Il est probable que pour ces deux types de neurones, il en existe des sous-types.

Une expérience de *Post-Stimulus Time Histogram (PSTH)*, qui permet d'étudier la décharge d'une unité motrice [Fournier *et al.*, 1986], après une stimulation électrique du nerf ulnaire ou du nerf médian, montre l'existence d'une facilitation plus tardive (4 à 2 ms en plus) que la facilitation monosynaptique déjà connue au niveau des motoneurons des muscles du *flexor carpi radialis (FCR)* [Malmgren et Pierrot-Deseilligny, 1988b]. Cette différence de latence ne s'explique pas par une réduction de taille du PPSE [Fetz et Gustafsson, 1983]. Ce type d'expérience a été répété sur de nombreux autres muscles du bras [Gracies *et al.*, 1991]. Le même genre de facilitation

1. Cf. 2.4.1.

2. Il est intéressant de noter que ces difficultés expérimentales furent à l'origine d'une polémique sur l'existence même du système propriospinal chez l'Homme entre les groupes de recherches de Lemon (contre) et de Pierrot-Deseilligny et Alstermark (pour). En effet, si les connexions vers ces neurones ne semblaient pas évidentes chez le macaque, pourquoi ce système aurait-il un rôle chez l'Homme, phylogénétiquement plus proche du macaque que du chat? Les travaux du groupe d'Alstermark sur le macaque en 1999 apportèrent une nouvelle explication du phénomène [Alstermark *et al.*, 1999]. Les doutes du groupe de Lemon sur l'importance des neurones propriospinaux chez l'Homme et le singe continuent cependant [Nakajima *et al.*, 2000; Kirkwood *et al.*, 2002]. Isa en 2007 et Alstermark en 2011 apportent des preuves solides de l'influence du système propriospinal sur la dextérité [Isa *et al.*, 2007; Alstermark *et al.*, 2011b]. Les derniers travaux sur l'Homme ne reproduisent bien entendu pas ceux effectués chez le macaque mais prouvent néanmoins que ce système n'est pas vestigial [Iglesias *et al.*, 2007; Roberts *et al.*, 2008].

à latence tardive est retrouvée, alors même qu'une connexion monosynaptique entre les fibres sensitives du groupe Ia du nerf stimulé et les motoneurones étudiés n'existe pas. La facilitation pourrait être médiée par un interneurone jouant sur l'activation des motoneurones, à l'instar du système propriospinal C3-C4 du chat. En effet, les latences de ces facilitations augmentent avec l'éloignement des noyaux moteurs de la zone C3-C4. Ces différences de latence sont expliquées par la plus grande distance à parcourir pour les volées engendrées par la stimulation électrique du nerf. Cet allongement de latence est typiquement utilisé comme argument pour une transmission propriospinale [Lourenço *et al.*, 2007b; Iglesias *et al.*, 2007].

Ces mêmes expériences indiquent aussi une grande différence dans la probabilité d'apparition de cette facilitation non monosynaptique selon le muscle et le nerf stimulé : il existerait différents sous-types de neurones propriospinaux excitateurs chez l'Homme. D'autres expériences le confirment. En effet, une facilitation propriospinale induite par la stimulation du nerf ulnaire facilite plus le début d'une flexion volontaire du poignet que le début d'une contraction volontaire du biceps. L'inverse est observé avec une stimulation électrique au niveau de la paume de la main [Burke *et al.*, 1992a]. La facilitation de la flexion du poignet et de la flexion du coude semble passer par deux sous-types de neurones propriospinaux. Des preuves supplémentaires sont rapportées par le fait que les facilitations propriospinales, ne sont pas inhibées également selon les afférences cutanées stimulées³ [Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991]. Ces sous-types de neurones propriospinaux se distinguent par leurs afférences. Ils sont probablement sélectionnés par des excitations descendantes lors d'un mouvement volontaire afin de focaliser la commande motrice sur les noyaux moteurs pertinents pour le mouvement.

Des neurones propriospinaux inhibiteurs existaient aussi chez l'Homme. En effet, avec une stimulation de faible intensité du nerf médian ou du nerf ulnaire, il est possible d'inhiber la contraction des muscles du bras et de l'avant-bras. Tout comme la facilitation, la latence de cette inhibition est d'autant plus grande que le noyau moteur du muscle concerné est caudal [Lourenço *et al.*, 2007b].

2.3. Localisation

2.3.1. Le chat

Des expériences de lésion [Illert *et al.*, 1977] et de marquage transneuronal [Alstermark et Kümmel, 1990] démontrent que ces neurones propriospinaux se situent majoritairement au niveau des cervicales C3 et C4 mais aussi en C2 et C5. Les corps cellulaires de ces neurones sont localisés principalement dans la partie latérale des zones VI, VII et VIII de la *laminae* [Alstermark *et al.*, 1991]. En lésant différentes parties du *funiculus* latéral en C5, il a pu être montré que leurs axones passaient par la partie ventrale du *funiculus* latéral.

2.3.2. Le macaque

Les expériences de lésion localisent les neurones propriospinaux au niveau des segments C3-C4 [Alstermark *et al.*, 1999]. Les neurones propriospinaux sont détectés en les activant par des volées antidromiques partant des noyaux moteurs du membre antérieur, du *funiculus* latéral ou du noyau réticulaire latéral. Ils se situent dans la *laminae* VI et VII des segments C3-C4 [Isa *et al.*, 2006].

3. Cf. 2.6.3.

2.3.3. L'Homme

Chez le chat et divers primates (macaque, saïmiri), le système propriospinal étudié se situe au niveau des cervicales C3-C4. Les classifications phylogénétiques nous apprennent que l'Homme est plus proche du macaque que du chat. La localisation de ce système est relativement identique chez le chat et le macaque. Il est donc tentant de supposer que, chez l'Homme, ce système puisse aussi être retrouvé au niveau des cervicales C3-C4. Cette supposition est bien entendue appuyée par les données physiologiques obtenue chez l'Homme⁴.

Il a été observé chez un patient souffrant d'une lésion incomplète de la moelle au niveau C6 (avec une récupération remarquable des fonctions motrices), une facilitation et une dysfacilitation propriospinale classique pour un muscle dont le noyau moteur est situé au dessus de la lésion. En revanche, cette facilitation propriospinale n'est pas retrouvée pour un muscle dont le noyau moteur se trouve en deçà de cette lésion. Il est probable que les fibres efférentes propriospinales passent au niveau de la lésion [Marchand-Pauvert *et al.*, 2001]. Le système propriospinal chez l'Homme serait donc situé au dessus de la cervicale C6.

2.4. Connexions

2.4.1. Le chat

Avec des expériences de facilitation spatiale, il a pu être démontré que les neurones propriospinaux C3-C4 recevaient des projections cortico-, rubro-, reticulo- et tecto-spinales [Illert *et al.*, 1977; Illert et Tanaka, 1978; Illert *et al.*, 1981]. Les connexions cortico-spinales ont été particulièrement étudiées en stimulant localement le cortex : les neurones propriospinaux peuvent donc être stimulés par des cellules pyramidales controlatérales situées dans le *gyrus* sigmoïde antérieur de l'aire 4 (pour 71% des cellules testées) [Alstermark et Ohlson, 2000a,b]. Ces neurones propriospinaux possèdent des connexions vers tous les noyaux moteurs des muscles du membre antérieur mais aussi sur des motoneurones innervant certains muscles du tronc et certains muscles du dos [Alstermark et Sasaki, 1985, 1986b; Alstermark *et al.*, 1990c; Tantisira *et al.*, 1996]. Leurs axones passent par la partie ventrale du *funiculus* latéral [Illert *et al.*, 1977; Alstermark *et al.*, 1991]. Des collatérales issues de leurs axones se connectent aussi sur des interneurones situés dans la *laminae* VII et VIII des segments cervicaux contenant les motoneurones des muscles du membre antérieur⁵ [Alstermark *et al.*, 1990c]. Presque tous les neurones propriospinaux reliés aux motoneurones du membre supérieur projettent aussi, à l'aide d'une collatérale, sur le noyau réticulaire latéral. Ce dernier se connecte sur le cervelet au travers des fibres moussues du noyau réticulaire latéral [Alstermark *et al.*, 1981a]. Les neurones propriospinaux excitateurs projettent également sur les interneurones de l'inhibition réciproque (interneurones Ia) [Alstermark *et al.*, 1984c]. Les neurones propriospinaux peuvent aussi projeter sur des neurones spino-cérébelleux et spino-réticulaires situés dans les segments C6-D1 [Alstermark *et al.*, 1990b]. Des afférences provenant du membre antérieur se connectent aussi sur ces neurones propriospinaux, bien qu'ayant en majorité pour cible les interneurones inhibiteurs des neurones propriospinaux excitateurs ou encore les neurones propriospinaux inhibiteurs [Illert *et al.*, 1978].

Les neurones propriospinaux excitateurs peuvent être divisés en sous groupes selon les motoneurones cibles (lents, rapides peu fatigables et rapides fatigables) et la vitesse de conduction de leur axones. Il existerait donc trois sous-groupes de neurones propriospinaux excitateurs. Des neurones propriospinaux avec une conduction rapide connectés aux motoneurones rapides, des neurones propriospinaux avec une conduction rapide connectés aux motoneurones rapides

4. Cf. 2.2.3.

5. Situés en C6-Th1.

et lents et des neurones propriospinaux avec une conduction lente connectés aux motoneurones lents [Alstermark et Sasaki, 1986a].

Les neurones propriospinaux inhibiteurs reçoivent eux aussi directement des projections tecto-, reticulo-, rubro- et cortico-spinales, ainsi que d'afférences cutanées issues du membre antérieur [Alstermark *et al.*, 1984c].

2.4.2. Le macaque

Les neurones propriospinaux reçoivent des projections cortico-, rubro-, reticulo- et tecto-spinales. Leurs axones innervant les motoneurones passent par la partie ventrale du *funiculus* latéral [Illert *et al.*, 1978]. Les neurones propriospinaux reçoivent des signaux excitateurs via les cellules pyramidales contralatérales du cortex moteur primaire (pour 74% des cellules testées) [Isa *et al.*, 2006]. Environ 30% des neurones propriospinaux projettent à la fois sur les motoneurones et sur le noyau réticulaire latéral. Les neurones propriospinaux peuvent aussi être activés par des volées antidromiques depuis les noyaux moteurs innervant la main ou le bras [Isa *et al.*, 2006].

Des expériences utilisant des traceurs antérogrades ont montré que de nombreuses aires corticales telles que l'aire motrice supplémentaire, l'aire motrice cingulaire ou encore les aires pré-motrices ventrales et dorsales possèdent des connexions descendantes projetant sur les mêmes segments et parties de la *laminae* que les neurones propriospinaux [Dum et Strick, 1991; He *et al.*, 1993; Bortoff et Strick, 1993; He *et al.*, 1995]. Pourrait-il y avoir une interaction directe, c'est à dire sans emprunter la sortie issue de l'aire motrice primaire M1 entre ces neurones propriospinaux et ces aires corticales? Cette hypothèse semble plausible puisque dans ces aires pré-motrices, ont été trouvées des cellules corticospinales de grande taille, similaires aux cellules de M1 permettant l'initiation du mouvement [Dum et Strick, 1991]. D'autres expériences utilisant des traceurs antérogrades ont été entreprises en partant de l'aire pré-motrice F5, qui traite les mouvements visuellement guidés de la main [Rizzolatti *et al.*, 1988] et qui se projette sur les champs moteurs de la main de M1 [Muakkassa et Strick, 1979] mais aussi au niveau de nombreuses autres structures sous-corticales. Une partie de ces projections se termine dans la partie moyenne-dorsale de la *laminae* au niveau des segments C4-C5, précisément au même emplacement que les neurones propriospinaux. Les auteurs suggèrent un contrôle possible des motoneurones de la main par F5 via les neurones propriospinaux C3-C4, en parallèle de M1 [Borra *et al.*, 2010].

2.4.3. L'Homme

Au niveau périphérique, des afférences cutanées [Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991; Gracies *et al.*, 1991] et des afférences du groupe Ia [Malmgren et Pierrot-Deseilligny, 1988a]⁶ projettent sur les neurones propriospinaux. Il en est de même pour les neurones propriospinaux inhibiteurs [Lourenço *et al.*, 2007b] et les interneurones inhibiteurs des neurones propriospinaux excitateurs [Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991; Malmgren et Pierrot-Deseilligny, 1988a].

Les neurones propriospinaux (et leurs interneurones inhibiteurs) reçoivent des projections descendantes. En effet, au début d'une contraction volontaire (trop tôt pour que l'origine soit autre que descendante), la facilitation propriospinale est augmentée par des signaux provenant de structures supérieures [Baldissera et Pierrot-Deseilligny, 1989; Burke *et al.*, 1992a]. De plus, des expériences de facilitation spatiale sur le réflexe H [Gracies *et al.*, 1994a] et l'enregistrement

6. Les fibres du groupe Ia sont mises en évidence par l'utilisation d'une intensité de stimulation électrique faible ($0,5 \times$ le seuil moteur $[MT]$) et par le maintien de la facilitation propriospinale en utilisant un réflexe T plutôt qu'une stimulation électrique.

d'unités motrices au niveau du *FCR* [Pauvert *et al.*, 1998] avec utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne (*TMS*) sur le cortex moteur primaire associé au *FCR* montrent une extra-facilitation. Il existe donc une voie cortico-motoneuronale disynaptique, ayant pour relais les neurones propriospinaux.

La stimulation de fibres du groupe Ia au sein d'un même nerf, induit une facilitation propriospinale dans de nombreux noyaux moteurs. L'effet de la stimulation est donc très diffus. Il en est de même pour une stimulation cutanée. Cela implique que la contraction d'un muscle du bras pourrait potentiellement activer les neurones propriospinaux, et ce faisant, faciliter la contraction des autres muscles. Les neurones propriospinaux reçoivent des projections de tous les noyaux moteurs et projettent à leur tour sur tous les noyaux moteurs. Les neurones propriospinaux possèdent des afférences et des projections préférentielles d'où leur classification en sous-groupes. Les différents sous-types de neurones propriospinaux ne possèderaient pas forcément le même seuil d'activation [Gracies *et al.*, 1991]. Pour résumer, les afférences provenant d'un muscle visent préférentiellement des sous types de neurones propriospinaux spécifiques dont les cibles (noyaux moteurs) sont multiples [Mazevet et Pierrot-Deseilligny, 1994a].

Il apparaît que la facilitation propriospinale est distribuée de façon homogène au sein des motoneurones d'un même noyau, qu'ils soient de haut seuil ou de bas seuil. Ce type de connexions permettrait d'augmenter la pente de la courbe représentant le recrutement des motoneurones. Les motoneurones rapides (de haut seuil), plus difficilement recrutables, sont donc activés plus rapidement, tout en respectant le « principe de taille » d'Henneman [Marchand-Pauvert *et al.*, 2000]. On suppose une régulation de ce réseau par des structures supérieures.

Une asymétrie⁷ de la facilitation propriospinale induite par stimulation musculo-cutanée existe pour l'extenseur du poignet. Il est possible que l'utilisation préférentielle de l'un des deux bras conduise à une transmission synaptique plus efficace des afférences musculaires [Marchand-Pauvert *et al.*, 1999].

2.5. Schémas récapitulatifs du système propriospinal C3-C4

7. La facilitation est significativement plus grande pour le côté dominant. Cette différence statistique n'est retrouvée que chez les droitiers.

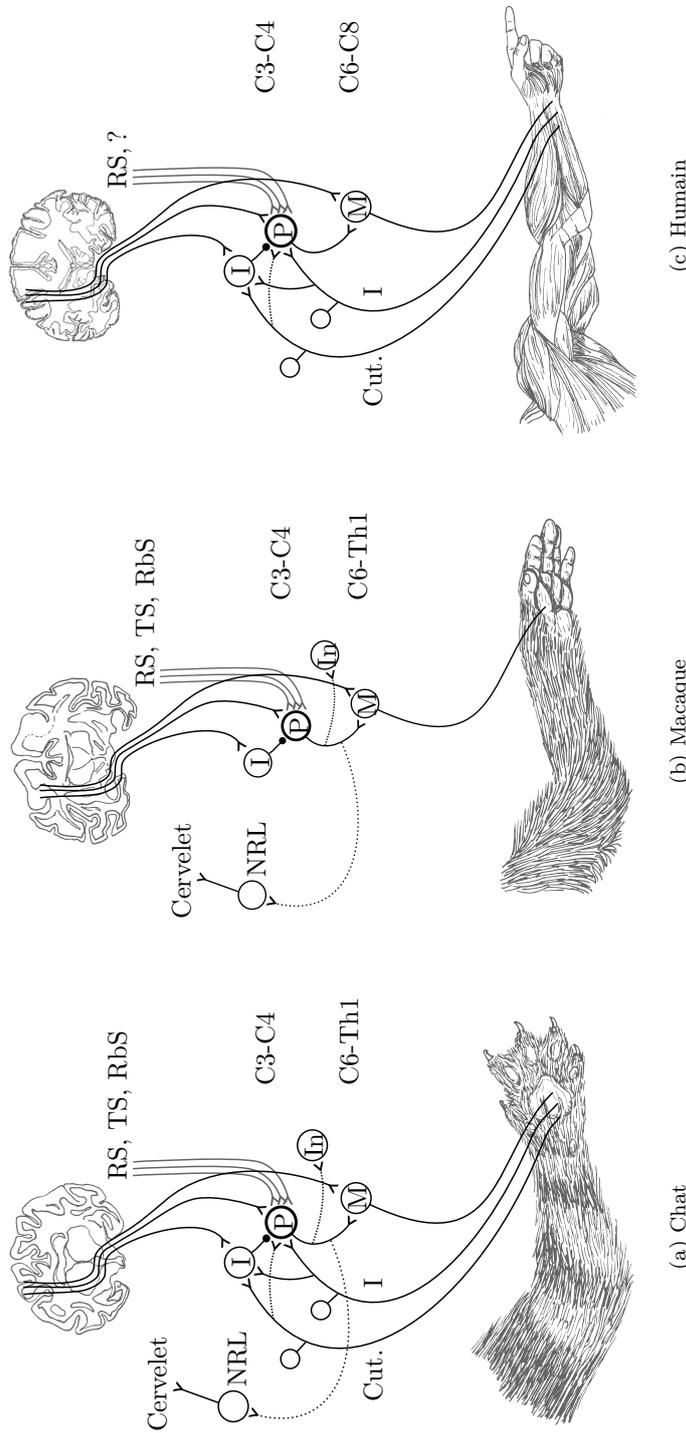


FIGURE 2.1. : Schéma récapitulatif des connexions synaptiques sur les neurones excitateurs du système propriospinal C3-C4 chez l'humain, le macaque et le chat. Les neurones propriospinaux inhibiteurs ne sont pas représentés. La séparation des interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux en inhibition de *feed-back* et de *feed-forward* n'est pas représentée. Les cercles à fond blanc représentent le corps cellulaire des neurones. La forme en « Y » représente une connexion inhibitrice. Le « P » représente les neurones synaptique excitatrice. Une forme en « point » représente les interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux. Le « M » représente les motoneurons du membre antérieur (sauf les muscles intrinsèques de la main pour l'humain). Le « In » représente des interneurons médullaires tels que les interneurons spino-cérébelleux ou encore les interneurons de l'inhibition réciproque (liste non exhaustive). Le « NRL » représente le noyau réticulaire latéral qui se connecte au cervelet. « RS, TS, RbS » représentent des connexions descendantes réticulo-spinales, tecto-spinales et rubro-spinales vers les neurones propriospinaux. « Cut. » et « I » représentent des afférences cutanées ou du groupe I se connectant aux neurones propriospinaux.

2.6. Contrôle

2.6.1. Le chat

Les neurones propriospinaux excitateurs du chat sont contrôlés par deux types d'inhibition : l'inhibition dite *feed-back* et l'inhibition dite *feed-forward*.

Stimuler électriquement des afférences du groupe I ou des afférences cutanées, génère avec plus ou moins de facilité⁸ un potentiel post synaptique inhibiteur (PPSI) dans tous les neurones propriospinaux excitateurs C3-C4. Cette inhibition est médiée par les interneurons inhibiteurs dit *feed-back*, situés dans la partie médiane de la *laminae* VI. Ils reçoivent aussi des signaux cortico-spinaux excitateurs [Alstermark *et al.*, 1984b,a].

Les neurones inhibiteurs *feed-forward* sont situés dans la partie latérale VII de la *laminae* et en dessous de la cervicale C2 [Alstermark *et al.*, 1984b,a]. Ils peuvent être excités par les voies tecto-, reticulo-, rubro- et cortico-spinales [Alstermark *et al.*, 1984c] mais aussi, pour certains d'entre eux, par des neurones réticulo-spinaux [Alstermark *et al.*, 1984c].

Une copie des signaux transmis par ces interneurons inhibiteurs passe par une collatérale qui remonte dans le cervelet au travers des fibres moussues du noyau réticulaire latéral [Alstermark *et al.*, 1981a].

2.6.2. Le macaque

Le système propriospinal du macaque est beaucoup plus fortement contrôlé par le système inhibiteur que celui du chat. En effet, sans préparation spécifique à l'observation d'une transmission au travers du système propriospinal, seuls 3% des motoneurons ont manifestés des PPSE disynaptiques [Maier *et al.*, 1998]. Pour pouvoir observer au niveau des motoneurons⁹ des PPSE transmis par des neurones propriospinaux C3-C4¹⁰, il faut au préalable injecter de la strychnine. Cette molécule est capable de bloquer l'inhibition glycinergique [Curtis, 1963; Aprison et Werman, 1965]. Cette toxine bloque la production de PPSI dans les neurones propriospinaux induite par les interneurons de l'inhibition *feedback* et *feed-forward* [Alstermark *et al.*, 1999]. L'inhibition *feed-forward* a été étudiée en lésant les connexions cortico-spinales en C4-C5. En effet, à la suite de cette lésion, il était beaucoup plus facile d'évoquer des PPSE¹¹ dans les neurones propriospinaux sans pour autant utiliser de la strychnine. Cela correspond à une diminution de l'inhibition *feed-forward* (vraisemblablement plus forte que chez le chat) dont les neurones sont excités via le *tractus* cortico-spinal [Sasaki *et al.*, 2004].

L'inhibition *feedback* n'a pas été étudiée.

2.6.3. L'Homme

Les neurones propriospinaux reçoivent des signaux descendants qui les activent au début d'un mouvement [Burke *et al.*, 1992a]. Durant le mouvement, on suppose que l'excitation descendante est centrée sur les neurones propriospinaux recevant des retours sensitifs induits par le mouvement. Ceci permet de sélectionner les neurones propriospinaux pertinents pour le mouvement [Mazevet et Pierrot-Deseilligny, 1994b]. Ce système est soumis à des afférences excitatrices et inhibitrices dont la résultante se traduit par le degré de facilitation de l'activation des motoneu-

8. Les interneurons inhibiteurs dit *feed-back* sont plus sensibles aux afférences cutanées qu'aux afférences du groupe I. Il est possible d'activer ces neurones par un simple touché de la peau du membre antérieur.

9. A priori, tous les motoneurons du membre supérieur sont connectés aux neurones propriospinaux.

10. PPSE qui disparaissent avec une lésion en C2, mais maintenus avec une lésion en C5.

11. Les PPSE apparaissent dans 50% des neurones propriospinaux à la suite de la lésion contre 21% initialement.

rones. Il est clair que la balance entre excitation et inhibition n'est pas constante et demeure contextuelle.

Chez le primate, le système propriospinal C3-C4 est bien plus dépendant de son système inhibiteur que le chat, à tel point que son observation en est rendu impossible si certains protocoles ne sont pas appliqués [Maier *et al.*, 1998; Nakajima *et al.*, 2000; Olivier *et al.*, 2001].

Chez l'Homme, ce contrôle par les interneurons inhibiteurs est facilement démontré en augmentant légèrement l'intensité d'une stimulation provoquant une facilitation propriospinale : la facilitation disparaît aussitôt. En effet, la stimulation magnétique transcrânienne (*TMS*), à faible intensité¹², permet de faciliter la décharge des motoneurons fléchisseurs du poignet, en activant les neurones propriospinaux excitateurs. En augmentant très légèrement l'intensité¹³ de la *TMS*, la facilitation disparaît [Gracies *et al.*, 1994b; Pauvert *et al.*, 1998]. Il est supposé que les interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux aient un seuil d'activation plus élevé que les neurones propriospinaux. Ceci explique qu'une faible stimulation n'active que des neurones propriospinaux excitateurs et qu'il est nécessaire d'augmenter l'intensité de la stimulation pour recruter des interneurons inhibiteurs. Lors d'une expérience utilisant la technique du *PSTH*, l'inhibition qui apparaît ne modifie pas la fréquence de décharge du motoneurone. Il n'apparaît pas de « trou » dans le *PSTH*, témoin d'une inhibition motoneuronale. L'inhibition n'est retrouvée que sur des unités motrices pouvant être facilitées par le système propriospinal; ce système d'inhibition est donc parallèle à la facilitation propriospinale [Pauvert *et al.*, 1998]. Cela démontre que cette inhibition s'exerce à un niveau pre-motoneuronal, probablement en inhibant les neurones propriospinaux facilitateurs [Malmgren et Pierrot-Deseilligny, 1988b].

Il a aussi été montré que les muscles dont la contraction était facilitée par les neurones propriospinaux avec une stimulation du nerf radial¹⁴ étaient dysfacilités avec une stimulation cutanée au niveau du dos de la main. De la même façon, les muscles facilités par une stimulation du nerf médian¹⁵ étaient dysfacilités par une stimulation cutanée de la paume de la main. Des afférences cutanées ciblent donc aussi, et de façon spécifique, les interneurons inhibiteurs de sous-groupes de neurones propriospinaux C3-C4 [Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991].

Des expériences de convergence de volées descendantes et périphériques ont permis de démontrer que les mêmes interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux reçoivent des afférences descendantes et périphériques. Il semble évident que les signaux corticaux descendant sur les neurones propriospinaux et leurs interneurons inhibiteurs puissent être contrôlés indépendamment [Nicolas *et al.*, 2001].

Ces types d'inhibition pourraient être comparés à l'inhibition *feedback* et *feed-forward*. Une distinction entre ces deux types d'interneurones inhibiteurs n'a cependant pas encore été faite.

Certaines des afférences périphériques projetant sur les neurones propriospinaux sont soumises à l'inhibition présynaptique, ce qui souligne encore une fois la finesse du contrôle possible sur ce système [Burke *et al.*, 1992b].

2.7. Comportement

2.7.1. Le chat

Les neurones propriospinaux C3-C4 ainsi que certains de leurs interneurons inhibiteurs sont connectés au cervelet grâce à des collatérales passant par le noyau réticulaire latéral mais aussi par des collatérales projetant sur des neurones spino-cérébelleux. Le cervelet peut ainsi connaître

12. Sous le seuil moteur.

13. 2 à 5% de stimulation maximale permise par la machine, en plus suffisent.

14. Le nerf radial innerve les muscles responsables d'une extension de la main.

15. Le nerf médian innerve les muscles responsables d'une flexion du poignet.

et ajuster la commande motrice issue des neurones propriospinaux en fonction du mouvement à initier ou des corrections à effectuer sur un mouvement en cours. Le cervelet transmettra ces modifications aux centres moteurs supérieurs connectés aux neurones propriospinaux [Alstermark *et al.*, 1981a, 1990b].

Des connexions entre les neurones propriospinaux et certains neurones spino-cérébelleux et spino-réticulaires qui projettent vers des segments inférieurs, laissent supposer une interaction entre la posture du chat et les mouvements du membre supérieur [Alstermark *et al.*, 1990b].

Il est suggéré que les différents sous-groupes de neurones propriospinaux interviennent spécifiquement au cours du mouvement. Ainsi, à l'initiation, lorsqu'une accélération est demandée, le sous-groupe commandant les unités motrices rapides est actif. Puis lorsque la vitesse du mouvement diminue et que des ajustements précis sont demandés, les deux autres sous-groupes commandant les motoneurones lents prennent le relais [Alstermark et Sasaki, 1986a].

L'implication du système propriospinal a beaucoup été étudié lors de tâches d'atteinte de cibles (*target reaching*) et de préhension (*grasping* ou *food-taking*). Il est possible d'interrompre une connexion descendante en détruisant le *tractus* correspondant. Ainsi, en lésant les *tractus* rubro-et cortico-spinal connectant les interneurones commandant les muscles du membre antérieur en laissant intact, ou non, ceux joignant les neurones propriospinaux C3-C4, on discrimine l'influence du système propriospinal sur une tâche du membre antérieur. Une lésion laissant intactes les connexions sur les neurones propriospinaux ne modifie pas les capacités de *reaching* du chat mais empêche tout *food-taking*. Avec une lésion complète des deux *tracti*, le chat ne pourra alors que lever sa patte antérieure de manière très imprécise et incapable de la maintenir en l'air. En coupant spécifiquement les connexions vers les neurones propriospinaux et en laissant intactes les autres, la capacité de *reaching* se trouve fortement altérée tandis que le *food-taking* n'est pas modifié [Alstermark *et al.*, 1981b]. Cependant, il est possible que les neurones propriospinaux contribuent à certains mouvements composant le *food-taking* après une réorganisation plastique de la voie propriospinale [Blagovechtchenski *et al.*, 2000; Pettersson *et al.*, 2007].

Il a été aussi suggéré que ce système contribuerait à une modification de trajectoire en ligne d'un mouvement de *reaching* et que, sans ce dernier, le chat mettrait 10 à 20 ms de plus à réagir face à un changement de cible [Alstermark *et al.*, 1990a; Pettersson *et al.*, 1997]. Néanmoins, cette fonction de correction en ligne est encore mal connue et il est très probable qu'elle soit soumise à de nombreuses boucles différentes avec pour cibles d'autres types de neurones spinaux [Pettersson et Perfiliev, 2002]. La fin du mouvement de *reaching* nécessite un système d'inhibition *feedback* fonctionnel, la vision ne compensant que très mal l'absence d'intégration de signaux tactiles [Alstermark et Sasaki, 1986b].

Le système propriospinal C3-C4 est donc, chez le chat, essentiel pour un mouvement de *reaching* mais beaucoup moins pour la phase de *grasping* qui suit qui dépendrait plus des interneurones segmentaires.

2.7.2. Le macaque

Plus un mouvement est complexe et plus on assume un retour important vers le cervelet. Cependant, il apparaît que le macaque, déployant pourtant plus de dextérité que le chat, posséderait beaucoup moins de neurones propriospinaux ayant une collatérale remontant vers le cervelet via le noyau réticulaire latéral. Chez le chat, un retour vers le cervelet est aussi possible grâce aux connexions entre les neurones propriospinaux et des interneurones spino-cérébelleux. Il est probable que chez le macaque, ce type de connexions soit majoritaire et permet donc un retour très important vers le cervelet [Alstermark *et al.*, 2007].

Il est intéressant de noter que chez le macaque, qui possède une meilleure dextérité que le

chat, l'inhibition *feed-forward* soit plus dominante. Il est très probable que cette dernière puisse rendre plus précise la sélection des neurones propriospinaux (spatialement mais aussi dans le temps) pour mieux contrôler l'activation des motoneurones afin d'appréhender des mouvements plus complexes que le chat [Alstermark *et al.*, 1999; Isa *et al.*, 2006].

En lésant le *tractus* cortico-spinal au niveau C5, on coupe la connexion cortico-motoneuronale directe tout en laissant intacte la voie propriospinale. Ceci ne modifie pas la capacité d'un macaque à aller attraper un morceau de nourriture dans un endroit difficile d'accès. Le *reaching* et le *grasping* (ou *food-taking*) associé ne s'en trouvent pas perturbés. La précision de préhension (*precision grip*) issue de l'utilisation du pouce et de l'index non plus. Néanmoins, il y a une perte transitoire¹⁶ de l'indépendance de fonctionnement des autres doigts de la main (ils se mettent à suivre l'index). Une perte du contrôle de la force exercée par les doigts, des problèmes dans l'ajustement de la configuration des doigts de la main ainsi qu'une diminution de la vitesse d'exécution sont observables [Sasaki *et al.*, 2004; Isa *et al.*, 2007].

Pendant, ces expériences ne permettent pas de discriminer l'action du système propriospinal de l'action de systèmes issus du tronc cérébral ou d'interneurones de la moelle situés au dessus des segments C4-C5 voir même du *tractus* corticospinal direct ipsilatéral. Des contrôles électrophysiologiques assurent que la part ipsilatérale d'activation des motoneurones est très faible et probablement non fonctionnelle [Alstermark *et al.*, 2011a]. En lésant le *tractus* cortico-spinal au niveau C2, ce qui signifie que les connexions corticales vers le système propriospinal sont interrompues, le macaque perd le *precision grip* tout en gardant la possibilité d'attraper un objet en contractant simultanément tous ses doigts (*power grip*)¹⁷ [Isa *et al.*, 2007]. Ces observations démontrent que le *precision grip* peut être assuré par le système propriospinal C3-C4 tandis que le *power grip* peut être transmis par des neurones du tronc cérébral [Alstermark *et al.*, 2011a]. Néanmoins, il est aussi possible que la transmission de la commande motrice via le système propriospinal ne soit due qu'à un remodelage des réseaux de neurones après la lésion [Bareyre *et al.*, 2004]. Pour vérifier cela, il faudrait être capable d'inhiber transitoirement l'activité spécifique des neurones propriospinaux. C'est ce qu'ont fait Kinoshita *et al.* en 2012 en infectant spécifiquement les neurones propriospinaux connectés aux neurones du bras et de la main avec un virus. Les neurones infectés ont une transmission synaptique déprimée lorsque de la doxycycline leur est donnée. En effet, la doxycycline induit l'expression du gène transfecté dont le produit bloquera la transmission synaptique. Cinq jours après l'infection, les singes ont le *reaching* et le *grasping* profondément perturbés. Deux des quatre macaques testés perdent leur capacité de *precision grip*. Deux à trois jours après, malgré la prise continue de doxycycline, les capacités de *reaching* et de *grasping* sont retrouvées. Les autres voies, y compris la voie cortico-spinale directe, ont compensé le blocage de la transmission synaptique des neurones propriospinaux. Les neurones propriospinaux semblent donc être des acteurs essentiels de la transmission physiologique de la commande motrice de la main, et cela y compris pour des actions de *precision grip* [Kinoshita *et al.*, 2012].

Un macaque subissant une lésion de l'aire motrice du bras et de la main au niveau de M1 récupère une partie de sa dextérité et récupère le *precision grip* [Murata *et al.*, 2008]. Les résultats compilés de plusieurs études suggèrent dans le cas d'une lésion du *tractus* cortico-spinal au niveau de C5, le PMv remplace M1 et permet au macaque de retrouver une partie de sa dextérité manuelle [Borra *et al.*, 2010]. L'activité corticale observée par imagerie correspondant au PMv est modifiée [Nishimura et Isa, 2007; Higo, 2010] et l'expression de protéines marqueurs d'un bourgeonnement synaptique augmente [Higo *et al.*, 2009]. Le PMv semble tout indiqué pour remplacer l'action de M1 dans le contrôle de la dextérité de la main grâce à, pourquoi pas, ses connexions directes avec des systèmes sous-corticaux dont les neurones propriospinaux.

16. Une semaine.

17. Le *power grip* est retrouvé après 2 semaines de récupération.

Le système propriospinal C3-C4 est capable de transmettre aux motoneurones contrôlant le mouvement du bras et des doigts de la main des commandes de précision et par la même occasion de participer activement à la dextérité de ces mouvements (*reaching* et *precision grip*).

Il convient de préciser que : i) la voie cortico-motoneuronale directe joue un rôle critique dans la transmission de la commande d'un mouvement de la main ; ii) d'autres interneurons spinaux sont impliqués et iii) les mouvements testés dans ces expériences comportementales ne sont pas du plus haut degré de dextérité [Alstermark *et al.*, 2011a; Kinoshita *et al.*, 2012].

2.7.3. L'Homme

Les propriétés de réseau¹⁸ des neurones propriospinaux ainsi que la finesse de son contrôle rendent légitime une influence du système propriospinal C3-C4 dans l'exécution de mouvements du membre supérieur chez l'Homme.

Les modifications de décharge d'une unité motrice permet d'observer les effets des interneurons inhibiteurs sur la facilitation propriospinale de la contraction d'un muscle. La première partie (< 1 ms) du signal cortico-spinal est monosynaptique, et pendant cette phase, la facilitation n'est pas encore inhibée. La part de la commande motrice passant par les neurones propriospinaux est difficile à estimer. Nous savons cependant que l'activation du système inhibiteur des neurones propriospinaux diminue considérablement un potentiel évoqué moteur (PEM) par exemple. Néanmoins, l'activation du motoneurone va dépendre de la sommation des PPSE induits par les connexions monosynaptiques et propriospinales, et nous ne connaissons pas, ni le pourcentage d'inhibition des neurones propriospinaux lors de l'activation de leurs interneurons inhibiteurs, ni leur part d'activation physiologique du motoneurone. Il est donc difficile d'estimer la portion de la commande motrice transmise par les neurones propriospinaux, même si son influence semble très importante [Nicolas *et al.*, 2001].

Les muscles intrinsèques de la main ne reçoivent pas d'afférences provenant du système propriospinal mais en revanche l'abreuve de signaux, via des fibres cutanées [Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991] et des fibres du groupe I [Iglesias *et al.*, 2008]. La main pourrait servir de sonde au membre qui la porte, à la fois dans le but de modifier au plus vite la trajectoire lors d'une rencontre imprévue avec un objet, ou encore la terminaison du mouvement, mais aussi pour répondre au plus vite au changement de position des doigts suite à une modulation de la tâche donnée, comme par exemple réguler la contraction de la main lors de la préhension d'un objet.

Plus précisément, lors d'une contraction musculaire aboutissant à une tâche statique, l'influence du système propriospinal sur cette contraction est modulée selon la tâche. Ainsi, une contraction du *FCR* sera facilitée lors de la préhension ou du pincement d'un objet et peu ou pas facilitée lors d'un pointage du doigt ou d'une simple contraction tonique. Ces tâches statiques semblent soumises et affinées par une inhibition *feedback* qui peut être levée afin de laisser le système propriospinal s'exprimer [Iglesias *et al.*, 2007]. Cette modulation selon la tâche (statique) de la facilitation de la contraction musculaire par le système propriospinal est retrouvée aussi au niveau du deltoïde [Roberts *et al.*, 2008].

On notera un rôle certain du système propriospinal C3-C4 dans la transmission de la commande motrice chez des patients ayant subi une attaque cérébrale vasculaire ayant touché la zone corticale motrice. En effet son activité sur les motoneurones augmente, a priori à la suite d'une réorganisation de l'attribution des commandes motrices descendantes sur les voies restantes non endommagées [Mazevet *et al.*, 2003].

18. Réseau diffus vers les motoneurones, existence de nombreux sous types de neurones propriospinaux et réception de signaux périphériques et descendants [Burke *et al.*, 1994].

2.8. Hypothèse de travail du premier projet de la thèse

Chez l'Homme, le système propriospinal C3-C4 semble être capable de transmettre une partie de la commande motrice lors de tâches statiques au moins dans les muscles du bras¹⁹ [Roberts *et al.*, 2008; Iglesias *et al.*, 2007]. Il apparaît judicieux de s'intéresser à l'influence du système propriospinal lors de tâches dynamiques (*reach to grasp*), et de voir si, comme chez le singe, la voie cortico-motoneuronale n'est pas la seule composante de la dextérité du bras et de la main.

Pour cela, nous avons étudié les effets d'une activation forcée du système propriospinal sur la contraction d'un muscle fléchisseur du poignet au cours de tâches dynamiques et visuo-guidées du bras et de la main (*reach to grasp* et *reach to point*). Nous avons donc déterminé que le système propriospinal est capable de s'exprimer et de faciliter la contraction musculaire lors de ce types de mouvements. Nous avons aussi suggéré le fonctionnement des mécanismes régulant cette facilitation. Cette étude électrophysiologique est originale car elle n'a pas été réalisée sur les modèles animaux.

2.9. Tableau récapitulatif du système propriospinal C3-C4

		Chat	Macaque	Humain
Type de neurone	Excitateur	Oui	Oui	Oui
	Inhibiteur	Oui	?	Oui
Localisation		De C2 à C5, majoritairement en C3-C4. Partie latérale des zones VI, VII et VIII de la <i>laminae</i> .	En C3-C4. Zone VI et VII de la <i>laminae</i> .	Au dessus de C6.

... \ ...

TABLE 2.1. : Comparaison du système propriospinal C3-C4 chez plusieurs modèles d'étude.

¹⁹. Hormis les muscles intrinsèques de la main.

		Chat	Macaque	Humain
connexions	Voies descendantes	Tecto-, réticulo-, rubro-,cortico-spinale.	Tecto-, réticulo-, rubro-,cortico-spinale. Probablement depuis les aires pré-motrices.	Cortico-spinales et peut être réticulo-spinale.
	Voies périphériques	Afférences cutanées et du groupe I du membre antérieur.	?	Afférences cutanées, afférences du groupe I de tous les noyaux moteurs du bras et de la main.
	Autres projections	Sur les motoneurones. Pour presque tous, vers le noyau latéral réticulaire. Vers interneurons inhibition réciproque. Vers interneurons spino-cérébelleux et spino-réticulaires.	Sur les motoneurones. Pour 30% des NPs, vers le noyau latéral réticulaire.	Sur les motoneurones sauf ceux des muscles intrinsèques de la main. Connexions plus fortes sur les motoneurones des muscles proximaux que distaux.
Contrôle	<i>Feed-forward</i>	Neurones situés dans la partie latérale VII de la <i>laminae</i> .	Plus fort que chez le chat.	Plus fort que chez le chat.
	<i>Feed-back</i>	Neurones situés dans la partie médiane VI de la <i>laminae</i> .	?	Oui.
Comportement		Nécessaire au <i>target reaching</i> , très peu pour le <i>grasping</i> .	Nécessaire pour le <i>target reaching</i> et pour le <i>precision grip</i> . Pas pour le <i>power grip</i> .	Impliqué dans le <i>precision grip</i> statique.

TABLE 2.1. : Comparaison du système propriospinal C3-C4 chez plusieurs modèles d'étude. NPs : neurones propriospinaux

Chapitre 3.

Le cortex pré-moteur ventral et le système propriospinal C3-C4

3.1. Le cortex pré-moteur ventral

Il ne sera exposé ici que les connaissances concernant le primate. Les deux modèles sont L'Homme (*Homo sapiens*) et le macaque (*Macaca*). Ce dernier est un modèle d'étude plus aisé et donc mieux documenté. Bien que ces deux modèles semblent se compléter, il est important de rappeler qu'il existe des différences significatives entre les deux [Buxhoeveden *et al.*, 1996]. Les connaissances du fonctionnement de ce système chez l'Homme ne peuvent entièrement s'appuyer sur des expérimentations effectuées chez le macaque [Courtine *et al.*, 2007].

Le cortex pré-moteur est, chez l'Homme et le macaque, constitué de plusieurs aires différentes. La corrélation anatomique et fonctionnelle de ces différentes aires n'est toutefois pas toujours évidente [Pardo-Vazquez *et al.*, 2011]. Il ne sera évoqué ici seulement la partie ventrale du cortex pré-moteur, c'est à dire les aires F4 et F5 (aires délimités par Matelli *et al.*, 1985) chez le macaque et l'aire 44 et la partie ventrale de l'aire 6 chez l'Homme (aires de Brodmann).

3.1.1. Anatomie

Description générale

Chez le singe, le cortex pré-moteur est défini strictement comme l'aire ayant des connexions directes avec le cortex moteur (aire 4 de Brodmann) [Dum et Strick, 1991]. Il est divisé en 6 aires pré-motrices que l'on peut différencier et situer au niveau des aires 6, 23 et 24 selon Brodmann [Muakkassa et Strick, 1979]. Ces différentes aires, qui constituent le cortex pré-moteur ventral, peuvent être délimitées selon leurs caractéristiques cyto-architecturales. Y sont représenté le pré-moteur ventral, le pré-moteur dorsal (PMd), l'aire motrice supplémentaire et les aires motrices cingulaire dorsale, rostrale et ventrale. De part cette définition, les zones corticales du lobe frontal associées au mouvement mais ne possédant pas de connexions directes avec l'aire motrice primaire ne font pas partie du cortex pré-moteur.

Ces 6 aires pré-motrices possèdent des projections, en nombre égal voire même supérieur au nombres de projections issues de M1, vers des neurones spinaux cervicaux ou lombaires [Dum et Strick, 1991; He *et al.*, 1993, 1995]. Ces projections, sortant de toutes parts du cortex, sont organisées de telles sortes que se forment des représentations des membres inférieurs et supérieurs sur chacune des aires pré-motrices. Le PMv se différencie des autres aires pré-motrices par le fait qu'il ne projette qu'au niveau des segments cervicaux hauts¹. De plus, le départ de ces projections est concentré depuis une région bien spécifique [He *et al.*, 1993].

1. Mis à part quelques projections au delà de T7 dont les neurones corticaux se situent sur une zone et dont l'activité change avec des mouvements de jambe ou du pied. Le PMv pourrait aussi posséder une petite zone de représentation du membre inférieur.

Anatomie du cortex pré-moteur ventral

La zone de délimitation du cortex pré-moteur ventral chez le macaque est très variable [Vogt C, 1919; Barbas et Pandya, 1987]. Des analyses histo-chimiques, immuno-histo-chimiques et cyto-architecturales ont finalement circonscrit cette aire aux zones F4 (partie caudale du PMv) et F5 (partie rostrale du PMv) [Matelli *et al.*, 1985; Geyer *et al.*, 1998]. F4 et F5 possèdent des caractéristiques différentes. Par exemple, F4 est moins dense en cellules que F5 [Geyer *et al.*, 1998] mais connectée plus fortement avec l'aire motrice supplémentaire (F3) que F5 ne l'est. Il est important de noter que toute l'aire F4 se connecte à F1 (l'équivalent de M1) tandis que F5 ne l'est que depuis une zone spécifique [Matelli *et al.*, 1986].

Le PMv, au niveau rostral (F5) est subdivisé en trois aires : F5a, F5c et F5p [Belmalih *et al.*, 2009]. F5p possède une très forte densité de projections vers les zones de représentation de la main de M1 [Tokuno et Tanji, 1993; Gerbella *et al.*, 2011]. F5p possède des cellules pyramidales au niveau de la couche corticale Vb [Belmalih *et al.*, 2009] et projette au niveau de la formation réticulée du tronc cérébral et au niveau des segments cervicaux hauts mais pas au niveau des segments comprenant les noyaux moteurs correspondant aux muscles de la main [He *et al.*, 1993; Borra *et al.*, 2010; Gerbella *et al.*, 2011]. Cependant, des stimulations électriques effectuées à la surface du cortex, sur l'emplacement de sortie des projections cortico-spinales, évoquent des mouvements ; le plus souvent du pouce et des doigts et parfois, du poignet ou de l'épaule [Martino et Strick, 1987; He *et al.*, 1993]. Il serait finalement possible qu'une très faible partie de ces projections finissent directement sur les motoneurons de la main [Borra *et al.*, 2010]. Il est néanmoins prudent de rappeler qu'à cet emplacement de stimulation se situe aussi les projections se finissant sur M1 : ces transmissions de commandes motrices peuvent donc suivre la voie cortico-motoneuronale directe « habituelle ». Chez l'Homme, comme chez le macaque [He *et al.*, 1993], le PMv est atypique par le fait que ses projections corticospinales sortent de la même zone (la sortie de ces projections est plus diffuse sur les autres aires) [Verstynen *et al.*, 2011].

La partie dorsale de F4, qui contient une représentation proximale du bras, projette vers le tronc cérébral et la moelle épinière. La partie ventrale vers les structures du tronc cérébral contrôlant les muscles de la face et de la bouche [Rizzolatti *et al.*, 1981; Gentilucci *et al.*, 1988; He *et al.*, 1993].

Les différences anatomiques du cortex entre l'Homme et le macaque ne facilitent pas l'analogie des structures entre les deux espèces. Grossièrement, chez le macaque, le PMv est divisé en une partie caudale (F4) et une partie rostrale (F5). Pour retrouver les aires homologues chez l'Homme il convient de s'appuyer sur des études à la fois anatomiques et fonctionnelles. Il s'agit de tenir compte de la fonctionnalité d'une aire et de sa connectivité avec les autres. Ainsi, il apparaîtrait que l'Homme possède bien des régions rassemblant les mêmes fonctionnalités et une architecture plus ou moins comparable à celles du singe. L'aire F5 et l'aire F4 (toutes deux situées sur l'aire 6 de Brodmann) du singe correspondraient respectivement en partie à l'aire 44 et à la partie ventrale de l'aire 6 chez l'Homme selon la cartographie de Brodmann [Rizzolatti *et al.*, 2002].

Il y aurait autant, voire même plus de systèmes cortico-spinaux issus des aires pré-motrices que de l'aire motrice primaire chez le macaque [Dum et Strick, 1991].

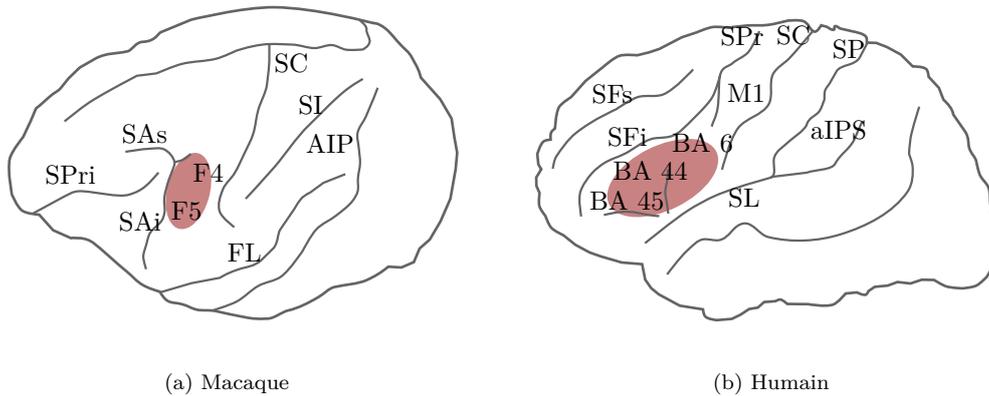


FIGURE 3.1. : Vue latérale d'un cerveau de macaque et d'humain. L'ellipse rouge montre l'emplacement du cortex pré-moteur primaire chez les deux espèces. AIP, aIPS : région intra pariétale antérieure; FL : fissure latérale; SAI : sillon arqué inférieur; SAs : Sillon arqué supérieur; SC : sillon central; SFi : sillon frontal inférieur; SFs : sillon frontal supérieur; SL : sillon latéral; SI : sillon intrapariétal; SP : sillon postcentral; SPri : sillon précentral; SPri : sillon principal. BA 44, BA 45, BA 46 : aire de Brodmann 44, 45 et 46. M1 et F1 : cortex moteur primaire. F4 et F5 : cortex frontal inférieur agranulaire.

3.1.2. Fonctions motrices

Le cortex pré-moteur et le cortex moteur primaire ont été très tôt dissociés dans leurs fonctions [Campbell, 1905]. Les premières expériences de lésion sur le chimpanzé faisaient apparaître des symptômes proches de l'apraxie humaine et ont démontré l'importance de cette aire dans l'intégration de mouvements nécessitant une grande dextérité [Jacobsen, 1934].

Les différentes aires composant le cortex-pré-moteur sont incluses dans des systèmes moteurs pouvant fonctionner en parallèle de M1. Ainsi, le cortex pré-moteur se situe sur un même niveau hiérarchique que M1. Il semblerait donc que la fonction traditionnelle de M1 en tant qu'effecteur cortical final de la transmission de la commande motrice soit à revoir; les aires pré-motrices possèdent la capacité de transmettre des commandes motrices directement à la moelle, et cela, indépendamment de M1 [Dum et Strick, 1991, 2002].

F4

L'aire F4 possède une représentation de mouvements plus complexes que F1² et est impliquée dans les mouvements du bras vers une cible (*reaching*) [Gentilucci *et al.*, 1988]. On peut stimuler F4³ et évoquer des mouvements proximaux du bras [Hepp-Reymond *et al.*, 1994]. F4 code des actions impliquant un but final, dépendant de coordonnées spatiales centrées sur la partie du corps proche de l'objet. L'un des *stimuli* visuel le plus efficace pour activer des champs récepteurs au sein de F4 est simplement d'approcher un objet que le singe pourrait manipuler [Gentilucci *et al.*, 1988; Fogassi *et al.*, 1996]. Une lésion de F4 induit une héli-négligence spatiale de l'espace proche du singe et nuit au *reaching* [Rizzolatti *et al.*, 1983].

2. C'est à dire des mouvements pluri-articulaires et des mouvements impliquant deux articulations non contiguës.

3. En utilisant des *stimuli* plus fort que pour F1 cependant.

Le rôle de F4 pourrait donc être de coder en coordonnées spatiales les objets autour du singe et d'induire des mouvements de *reaching* capables de les atteindre [Rizzolatti *et al.*, 1998]. Les actions de *reaching* et de *grasping* ne semblent pas être codées au même endroit dans le PMv. Cependant, en plus du fait qu'une action de préhension (*grasping*) soit fortement soumise à l'action de *reaching* qui la précède, il est probable que les zones du PMv dédiées au *grasping* et cette voie de *reaching* passant par F4 interagissent lors de tâches plus complexes que celles étudiées en laboratoire [Cavina-Pratesi *et al.*, 2010b].

Chez l'être humain, l'aire homologue à F4 est difficile à discerner. Des expériences en imagerie fonctionnelle avec observation d'action de *reaching* [Galati *et al.*, 2001], modifications de positionnement relatif de *stimuli* visuels par rapport au corps du sujet [Buccino *et al.*, 2001] et d'effets de *stimuli* tactiles et visuels [Bremner *et al.*, 2001] laissent supposer que l'aire 44 et une partie de l'aire 6 pourrait contenir des structures similaires.

F5

L'aire F5 possède une représentation des mouvements de la main et de la bouche, et joue un rôle très important dans les actions dirigées vers une cible [Rizzolatti *et al.*, 1981, 1988].

Certains neurones présents dans l'aire F5 peuvent être divisés en sous-groupes déterminés par l'action dans laquelle ils s'impliquent. Les actions de *reaching* et de *grasping* sont représentées au sein de ces neurones. Cependant, les neurones de F5, bien que probablement très impliqués lors d'un *precision grip*, ne s'activent que très faiblement lors d'un *power grip* [Rizzolatti *et al.*, 1988]. Le cortex pré-moteur ventral serait plutôt impliqué dans des actions de la main nécessitant une grande dextérité.

Il existe des neurones appelés neurones « canoniques », situés en F5p, qui répondent spécifiquement à un objet en trois dimensions que l'on pourrait attraper [Rizzolatti *et al.*, 1996]. En lésant cette zone, le processus d'orientation des doigts de la main, en vue d'adopter une forme convenant à l'objet à manipuler (*hand shaping*), n'est plus fonctionnel [Fogassi *et al.*, 2001]. Cette zone semble être nécessaire pour intégrer les informations visuelles issues de l'observation de ces objets pour générer le *hand shaping* optimal qui suivra le *reaching*.

La zone F5c contient des neurones dits « miroirs » qui s'activent à la fois lorsque le singe réalise une action impliquant la main ou la bouche mais aussi lors de l'observation d'un mouvement de *reaching* vers un objet effectué par un autre singe [Gallese *et al.*, 1996]. Ces neurones ne répondent pas à l'observation d'un objet seul ni d'un mouvement de main non dirigé vers un objet d'intérêt. Les neurones « miroirs » permettent la reconnaissance d'actions de *reaching* et de la phase de *grasping*⁴ qui suivra, vers un objet, et cela, même lorsque la phase d'interaction entre la main et l'objet est masquée au sujet [Umiltà *et al.*, 2001].

La zone F5a, de part sa densité de connexions vers le cortex pariétal, pré-frontal et frontal, est une zone probablement impliquée dans l'intégration de signaux sensoriels, de signaux correspondant à une planification d'actions ou d'une séquence d'actions ainsi que de signaux correspondant à des informations non spatiales à propos d'objets ou d'actions. Ces informations seraient intégrées, transformées puis redistribuées vers les autres aires du cortex pré-moteur ventral. F5a pourrait jouer le rôle d'une aire « pré-pré-motrice » ventrale [Gerbella *et al.*, 2011].

Chez l'Homme, certaines fonctions attribuées à l'aire F5 du singe sont retrouvées au niveau de l'aire 44. En effet, l'utilisation combinée de tomographie par émission de positons et d'imagerie par résonance magnétique permet d'observer une représentation de divers mouvements de doigts et de chevilles au niveau de l'aire 44 [Ehrsson *et al.*, 2000]. La reconnaissance d'objets manipulables par la main humaine active là encore l'aire 44, ce qui démontre la possible existence de neurones « canoniques » chez l'Homme [Chao et Martin, 2000]. On retrouve aussi une propension

4. C'est à dire une reconnaissance d'un *precision grip* plutôt que d'un *power grip* par exemple.

de cette aire à s'activer plus fortement lors de l'observation d'un mouvement de la main plutôt que lors de l'exécution de ce mouvement. Il s'agirait donc d'une évidence de l'implication de cette aire dans un système de neurones « miroirs » de la main [Nishitani et Hari, 2000]. L'utilisation de stimulations magnétiques transcrâniennes démontre aussi l'importance de l'aire 44 dans une action de *precision grip* [Davare *et al.*, 2006].

3.1.3. Implication du PMv dans le *reach to grasp*

Généralités

Un mouvement d'atteinte visuellement guidé puis de préhension d'une cible (*reach to grasp*) chez l'être humain, comme chez le singe, est un mouvement soumis à de nombreux mécanismes complexes et nécessitant donc une forte puissance de calcul.

Un mouvement de *reach to grasp* est fonctionnellement délimité en deux phases co-actives : une phase d'atteinte de la cible dite de *reaching* et une phase de préhension, dite de *grasping*. La phase de *grasping* commence pendant la phase de *reaching*, avec l'ouverture des doigts leur positionnement qui correspondra à une forme plus large que la forme optimale à adopter pour la prise de l'objet. La main commence à se refermer avant son contact avec l'objet. Ce positionnement anticipé de la main est à la fois spécifique à l'objet mais aussi au but de l'action [Ansuini *et al.*, 2008]. De la même façon, la force nécessaire au bon déroulement de la préhension et de la manipulation de l'objet est elle aussi prévue avant le contact [Hermsdörfer *et al.*, 2008; Hermsdörfer et Blankenfeld, 2008]. Ces mouvements de préhension peuvent aussi être divisés en une phase initiale, rapide, et une phase terminale, plus lente, qui semble commencer à 75 % du temps total du mouvement [Jeannerod, 1984].

Chez le singe, la zone F5 comporte des neurones « canoniques » qui s'activent durant un mouvement de *reach to grasp*. Il est particulièrement intéressant de constater que nombre de ces neurones s'activent spécifiquement à des temps donnés du *grasping*⁵ ou pour des configurations différentes des doigts de la main correspondant à différents types de *grasping* ou aux différentes formes d'un objet [Rizzolatti *et al.*, 1988]. Il est même possible de prédire le mouvement qui sera effectué en observant l'activité de ces neurones [Stark et Abeles, 2007]. Il est à noter que les neurones activés sont aussi dépendants de l'orientation de l'objet. Ce qui laisse suggérer que la phase de préhension est dépendante jusqu'à un certain point de la phase d'atteinte de la cible [Fluet *et al.*, 2010]. F5 contient des schémas moteurs formant un « vocabulaire » à la base de mouvements de plus haute dextérité [Rizzolatti *et al.*, 1988]. Ces fonctions du PMv semblent être retrouvées chez l'être humain [Grèzes *et al.*, 2003]. Ainsi, une lésion virtuelle sur le PMv provoque une altération du *pre-shaping* [Davare *et al.*, 2006].

La présence d'un tel « vocabulaire » faciliterait la transmission des informations, moins lourdes que si codées à un niveau d'unité réduit au motoneurone. Cela faciliterait aussi l'apprentissage d'une association entre un mouvement et un *stimulus* et permettrait de retrouver des mouvements spécifiques plus aisément [Jeannerod *et al.*, 1995].

Processus corticaux

Le cortex pré-moteur est capable d'intégrer des informations provenant de multiples autres aires et de les transformer pour aboutir à une commande motrice pertinente au but souhaité et à l'environnement avec lequel le mouvement rentrera en interaction. Classiquement, l'action de *grasping* et l'action de *reaching* seraient calculées séparément au niveau cortical et coordonnées par un autre mécanisme. Le *reaching* dépendrait des propriétés extrinsèques (localisation dans

5. Certains neurones sont activés pendant la phase d'extension et d'autres durant la phase de flexion des doigts par exemple.

l'espace) de l'objet tandis que le *grasping* dépendrait des propriétés intrinsèques (forme, taille) [Jeannerod, 1981]. Des cas cliniques explicitent ces affirmations. Certains patients peuvent être capables d'atteindre un objet avec leur bras mais échouent dans la phase de préhension [Binkofski *et al.*, 1998]. A l'inverse, d'autres patients sont incapables d'atteindre leur cible bien que leur préhension reste fonctionnelle [Cavina-Pratesi *et al.*, 2010a]. Néanmoins, ces séparations ne semblent pas forcément évidentes et pourraient être remises en question [Fattori *et al.*, 2010]⁶.

Ainsi, le modèle du contrôle neural d'un mouvement d'atteinte de cible suivrait une voie dite dorso-médiane passant par le lobule pariétal supérieur (P1) et le PMd. Le modèle du contrôle de la préhension suivrait une voie dorso-latérale en empruntant le lobule pariétal inférieur (P2) et le PMv [Jeannerod, 1997].

La voie dorso-médiane débute depuis l'aire V6A⁷ qui est connectée à l'aire visuelle primaire via V6. V6A est directement connectée au PMd [Caminiti *et al.*, 1999].

Le PMd possède une représentation des muscles proximaux et distaux du bras, ce qui permet de coupler d'autres actions à la préhension, comme par exemple l'atteinte de la cible ou encore son élévation pendant sa manipulation [Cavina-Pratesi *et al.*, 2010b]. Chez l'humain, pour un mouvement de préhension suivi d'une manipulation d'un objet accompagné d'une élévation de ce dernier, il semblerait que le PMv donne la bonne configuration aux doigts de la main mais que ce soit le PMd qui initie la commande motrice [Davare *et al.*, 2006]. L'anticipation du poids de l'objet est aussi gérée par le PMd [Chouinard *et al.*, 2005].

La voie dorso-latérale implique la région intra-pariétale antérieure (aIPS chez l'Homme⁸ et AIP chez le singe) et le PMv [Jeannerod *et al.*, 1995].

En effet, durant les différentes phases d'un mouvement de *reach to grasp*⁹, différents neurones de l'AIP s'allument et l'injection de muscimole, un agoniste du GABA qui va donc hyperpolariser la membrane des neurones, provoque des erreurs lors de la configuration anticipée des doigts de la main et lors de la préhension d'un objet [Lemon *et al.*, 1986; Gallese *et al.*, 1994].

De plus, l'AIP est fortement connectée à F5 et possède des neurones impliqués dans les mouvements de la main et plus ou moins concernés par des informations visuelles en rapport avec l'objet à manipuler [Taira *et al.*, 1990]. Certains de ces neurones semblent sensibles à la taille et à l'orientation d'objet dans l'espace. Globalement, l'AIP code la représentation de l'espace et la divise en plusieurs champs : un champ situé à portée de bras, un champ au delà et un champ très éloigné. Certains de ces neurones codant la perception visuelle semblent aussi impliqués dans le contrôle moteur du bras et de la main ou dans le contrôle du regard [Sakata et Kusunoki, 1992]. L'AIP est connectée à plusieurs aires pré-frontales et pariétales qui permettent notamment de lui fournir des informations concernant la reconnaissance d'objets [Borra *et al.*, 2008].

Quand aux mécanismes accordant les deux phases du mouvement de *reach to grasp*, il est intéressant de savoir que l'aire AIP et V6A sont, chez le singe, inter-connectées [Borra *et al.*, 2008; Gamberini *et al.*, 2009]. Il est très probable que ces deux circuits fonctionnent en synergie comme en témoigne le fait que la préhension dépende de l'orientation des muscles proximaux [Johnston *et al.*, 2010]. De plus, il est à noter que la majorité des tâches étudiées restent très basiques et peuvent être exécutées par l'une des deux voies dont la spécialité est demandée. Sur des actions plus complexes, les deux voies se doivent d'interagir entre elles [Cavina-Pratesi *et al.*, 2010b].

6. L'aire A6A impliquée dans le circuit dédié traditionnellement au transport du bras vers la cible pourrait aussi être impliquée dans la commande de la préhension.

7. V6A se situe dans la partie médiane de l'aire 19 de Brodmann chez l'Homme.

8. Dont la partie fonctionnelle concernant la préhension visuellement guidée est située dans la partie supérieure et rostrale de l'aire 40 de Brodmann [Frey *et al.*, 2005].

9. Pour rappel, la phase de préhension débute lors de la phase de transport du bras.

Transmission de la commande motrice depuis le PMv vers les motoneurons du membre supérieur

Par où le PMv délivre-t-il sa commande motrice aux motoneurons du bras et de la main ? Beaucoup d'auteurs pensent que ces informations passent par le cortex moteur primaire en se basant sur l'étude de He *et al.* [1993] démontrant que le PMv ne possède qu'un nombre très minime de connexions directes avec les motoneurons de la main. Ainsi, chez le singe, une stimulation de F5, n'évoquant aucun mouvement du poignet ou des doigts, va faciliter une stimulation de M1. Toutefois, ces enregistrements ne sont pas effectués lors de la réalisation d'une tâche impliquant le PMv [Cerri *et al.*, 2003; Shimazu *et al.*, 2004]. Chez l'Homme, le PMv, grâce à la disposition de ses projections cortico-corticales, facilite l'activation des champs de M1 représentant les muscles spécifiques à certain types de préhension. Le PMv servirait à gérer l'équilibre des excitations et inhibitions des neurones de M1 nécessaires à la spécificité de l'acte de préhension [Davare *et al.*, 2008, 2009].

Pendant, une autre interprétation de ces données peut être faite : la transmission de la commande motrice d'un mouvement d'atteinte de cible suivi de préhension sortant du PMv pourrait en partie rejoindre les motoneurons de la main et du bras en passant non pas par M1 mais par des relais spinaux¹⁰.

3.2. Relations entre le cortex pré-moteur ventral et le système propriospinal C3-C4

3.2.1. Relations anatomiques

Chez le singe, les projections provenant de la zone de représentation de la main du PMv ne se finissent pas au niveau des segments des noyaux moteurs des muscles de la main mais au niveau C3-C4. Il est supposé une connectivité avec les neurones propriospinaux C3-C4 et un contrôle de la main indépendant de M1 [Martino et Strick, 1987; He *et al.*, 1993; Borra *et al.*, 2010]. Ces projections issues de F5 au niveau des segments cervicaux C3-C4 de la moelle concordent avec l'emplacement des neurones propriospinaux C3-C4, c'est à dire au niveau des zones V, VI et VII de la *laminae* [Isa *et al.*, 2006; Borra *et al.*, 2010]. L'Homme possède aussi des projections corticospinales issues du PMv, bien que leur trajet ne puisse être pour l'instant étudié au-delà du tronc cérébral. Leur densité est apparemment beaucoup plus faible que chez le macaque mais cette conclusion pourrait être due à un biais technique [Verstynen *et al.*, 2011].

3.2.2. Relations fonctionnelles avec la moelle épinière

Les neurones « miroirs » et le système propriospinal C3-C4

Chez l'humain, il a été montré que l'observation d'une autre personne attrapant des objets permet d'augmenter l'intensité des potentiels évoqués moteurs de muscles des doigts de l'observateur par la stimulation magnétique transcrânienne. Ces effets ne sont pas retrouvés au cours de l'observation d'une personne effectuant des mouvements du bras n'ayant aucun lien avec un objet ou l'observation d'un objet seul [Fadiga *et al.*, 1995]. Il est supposé que cette facilitation soit due au système de neurones « miroirs » présent au niveau du PMv.

Le PMv et en particulier ses neurones « miroirs » semblent essentiels à l'apprentissage d'actions motrices par l'observation (sous-entendant sans apprentissage par l'entraînement). Chez l'Homme, il apparaît que durant l'observation et la réalisation de mêmes mouvements, les mêmes

10. Cf. 3.2.

zones corticales spécifiques sont excitées (y compris le PMv) [Mattar et Gribble, 2005; Cross *et al.*, 2009]. L'excitation des zones corticales et du réseau « miroir » durant l'observation d'un mouvement spécifique dépend de l'expertise de ce sujet dans la réalisation de ce mouvement : il est probable que l'action observée soit comparée au répertoire de mouvements du sujet [Kim *et al.*, 2011]. L'observation d'un mouvement induit l'activation de réseaux de neurones qui sont mémorisés et qui seront ensuite comparés à ceux activés durant la réalisation du mouvement. La comparaison entre les réseaux activés par l'observation et par la réalisation du mouvement facilitent l'apprentissage de ce mouvement. Ainsi, durant l'observation de tels mouvements, il est concevable que des commandes spécifiques soient attribuées à la moelle épinière, de sorte à ce que les motoneurones qui devraient être excités pour réaliser l'action ne le soient pas lorsque l'apprentissage moteur par l'observation se réalise et que certaines aires corticales, dont les aires motrices et pré-motrices, s'activent [Stefan *et al.*, 2005].

En effet, l'excitabilité spinale est modifiée lors de l'observation d'une personne effectuant un *reach-to-grasp* ou une action de *grasping* d'un objet sphérique. Un réflexe H est appliqué sur un fléchisseur des doigts à plusieurs délais durant l'observation de la tâche et cela afin d'étudier l'excitabilité spinale. Cette dernière est modulée à l'inverse de ce qu'elle serait si le sujet effectuait réellement le mouvement : le H augmente quand à l'écran les doigts sont en extension et le H diminue lorsque les doigts sont en flexion. Les auteurs suggèrent une inhibition pré-synaptique des fibres Ia excitant les motoneurones lors du réflexe H¹¹. Il serait possible que cette inhibition soit contrôlée par le système de neurones « miroirs » du cortex pré-moteur ventral. Le PMv aurait alors une action sur la moelle épinière aux antipodes de celle sur le cortex moteur. L'inhibition de la moelle permettrait d'empêcher l'exécution non désirée du mouvement observé « répliqué » au niveau du M1 afin d'en favoriser l'apprentissage [Baldissera *et al.*, 2001].

Le système propriospinal C3-C4 est très diffus. Chacun de ses neurones innerve potentiellement tous les noyaux moteurs du bras. Il est tentant de penser que les neurones inhibiteurs propriospinaux puissent être la cible de projections provenant directement du PMv afin d'empêcher la reproduction d'un mouvement lié à la tâche de *reaching* ou de *grasping* observé.

Le lien entre le système propriospinal et le PMV dans la récupération de la dextérité après une lésion

Un chimpanzé (*Pan*) est apparemment capable de récupérer complètement la fonction motrice d'un de ses bras même après ablation complète de sa zone de représentation sur M1 en 6 mois. Après la récupération, la destruction du M1 de l'autre bras est effectuée. La motricité de cet autre bras est récupérée bien plus rapidement que lors de la précédente lésion, mais surtout, les capacités de l'autre bras ne sont pas modifiées : la zone contra-latérale de M1 n'a donc pas de lien avec la première récupération [Graham Brown T, 1913]. En lésant cette fois ci plus spécifiquement M1 au niveau des zones de représentation du coude, poignet, doigts et pouce, le chimpanzé récupère un *precision grip* avec cependant une incapacité à bouger les autres doigts de façon indépendante. En stimulant électriquement, après récupération motrice, les zones corticales de M1 bordant la lésion, aucun mouvement de la main n'est évoqué. Il est donc conclu que la récupération de la motricité dans ce cas précis n'est pas due à un remaniement de M1 [Leyton ASF, 1917]. En effet, probablement grâce à un programme de rééducation, il est possible d'observer l'expansion d'une aire corticale au détriment d'autres zones de représentations [Glees P, 1950; Nudo *et al.*, 1996]. Il est à noter que, dans ces derniers cas, les lésions sont bien moins importantes.

Il est fortement probable que le mécanisme cérébral de récupération diffère selon l'âge du sujet mais aussi selon la gravité de la lésion de M1. Si la lésion est faible, une réorganisation au sein

11. Cette suggestion ne reste qu'une hypothèse non testée.

de M1 semble possible, tandis que si la lésion est trop importante, d'autres structures corticales prendront le relais. Ainsi, chez le macaque, une lésion de la zone de représentation de la main est faite. Puis, après récupération, les zones bordant la lésion sont stimulées. Il apparaît qu'elles ne permettent pas d'évoquer de mouvements de la main. En utilisant du muscimole, un agoniste du GABA, les auteurs testent les aires corticales impliquées dans un mouvement de *reach to grasp* vers des fruits. Il apparaît que c'est le PMv qui est en charge de la transmission de ces commandes¹² [Liu et Rouiller, 1999].

D'autres expériences effectuées avec de l'imagerie fonctionnelle chez le macaque confirment cette idée de la subordination de la dextérité de la main au PMv après une lésion de M1 ou de sa voie de transmission vers les motoneurones [Nishimura et Isa, 2007; Higo, 2010]. Le PMv est de plus une aire dont la fonction naturelle est impliquée d'une certaine façon dans la dextérité de la main puisqu'elle piloterait la préhension d'un objet¹³. Il n'est donc pas si étonnant de penser qu'elle puisse être capable de suppléer certaines fonctions de M1.

Il semblerait, toujours chez le singe, que le système propriospinal soit capable d'assumer le rôle de médiateur entre le PMv et les motoneurones [Nishimura *et al.*, 2009; Borra *et al.*, 2010].

Chez les humains atteints d'un accident vasculaire cérébral ou d'une lésion de la moelle, de nombreuses études d'imagerie cérébrale ou d'étude de l'excitabilité du cortex par stimulation magnétique transcrânienne ont été réalisées.

Après une lésion du cortex moteur primaire, il apparaît que les zones adjacentes à la blessure ainsi que la zone contra-latérale à la zone lésée, donc celles situées sur l'hémisphère non traumatisé, soient plus activées que la normale. Le cortex moteur adulte semble capable d'une plasticité lui permettant de compenser ces dommages [Chollet et Weiller, 1994; Traversa *et al.*, 1997]. Chez des sujets ayant subi un infarctus cérébral sévère, on trouve une forte activation des aires pré-motrices [Seitz *et al.*, 1998]. Globalement, il en ressort que, selon la gravité et la localisation de la lésion, de multiples stratégies de compensation peuvent se mettre en place. L'efficacité de la plasticité cérébrale du cortex moteur, à un niveau local ou inter-hémisphérique, est limité par le nombre de fibres cortico-spinales restantes [Feydy *et al.*, 2002]. Ainsi, des lésions corticales peu importantes de M1 induisent une plasticité des zones adjacentes ainsi qu'une meilleure efficacité de transmission synaptique des cellules survivantes. Dans le cas d'une sortie de M1 trop abîmée¹⁴, cette plasticité et cette efficacité synaptique nouvelle est inutile. Seul un recrutement de nouvelles aires corticales, comme par exemple le PMv, est salutaire [Hamzei *et al.*, 2006].

Chez l'humain, Une augmentation transitoire de l'activité des neurones propriospinaux a pu être observé lors de la récupération du mouvement chez des patients ayant subi une attaque vasculaire cérébrale. Il est supposé que les neurones propriospinaux seraient alors soumis au système réticulo-spinal, au cortex pré-moteur via la formation réticulée et aux projections corticales issues de l'hémisphère non endommagé. Néanmoins une transmission directe des commandes *via* des fibres spécifiques au PMv n'est pas à exclure [Mazevet *et al.*, 2003].

Après un accident vasculaire cérébral ayant endommagé la voie sortant de M1 mais ayant laissé les autres intactes, les patients retrouvent la capacité d'effectuer un *precision grip* avec l'index et le pouce. Ce n'est pas le cas pour les doigts restant qui perdent leur inter-indépendance [Lang et Schieber, 2004; Schieber *et al.*, 2009]. Ceci est remarquable car retrouvé lors d'expériences de lésions similaires chez le macaque et chez le chimpanzé [Leyton ASF, 1917; Alstermark *et al.*, 1999]. Il est évident que des causes différentes puissent aboutir aux mêmes symptômes, mais cela

12. Il est évident que d'autres aires corticales puissent être aussi aptes à commander à la main des actions de grande dextérité. L'aire motrice supplémentaire en est un bon exemple, puisque connectée directement sur des motoneurones de la main [He *et al.*, 1993; Rouiller *et al.*, 1996].

13. Cf. 3.1.2.

14. Trop peu de cellules pyramidales restantes ou un *tractus* abîmé.

prouve aussi qu'il est pertinent de penser qu'une partie des phénomènes décrits chez le singe puissent être retrouvés chez l'être humain. Autrement dit, il est possible que, chez l'Homme, lors d'une défaillance de la zone de représentation du bras et de la main du M1, le PMv, entre autres aires, *via* le système propriospinal C3-C4 et d'autres systèmes médullaires, puisse commander des mouvements de haute précision du bras.

3.3. Hypothèse de travail du deuxième projet de la thèse

Bien que l'étude de la récupération de la dextérité de la main par le PMv et le système propriospinal soit un sujet passionnant, nous avons décidé de d'abord discriminer la relation physiologique entre le PMv et le système propriospinal.

Ainsi, le second projet de cette thèse porte sur la relation physiologique hypothétique entre le PMv et le système propriospinal C3-C4 chez l'Homme. Nous avons décidé de partir des données obtenues par Baldissera *et al.* [2001] (voir 3.2.2) et de poser comme hypothèse que leurs résultats sont explicables par l'interaction entre le PMv et les neurones propriospinaux inhibiteurs. En effet, les neurones propriospinaux inhibiteurs ont des propriétés de réseaux particulières : en activant ces neurones, il semble possible de pouvoir inhiber l'ensemble des noyaux moteurs du bras [Lourenço *et al.*, 2007b]. Nous pensons donc que ces neurones seraient une cible de choix pour le PMv qui pourrait alors facilement contrôler l'activité de la moelle épinière lors de l'observation de mouvement de *grasping*. Pour prouver l'existence de cette relation, nous avons effectué une expérience de convergence de volées [Lundberg, 1975]. En effet, nous savons que la stimulation du nerf médian active ces neurones propriospinaux inhibiteurs. Si la stimulation du PMv induit un phénomène d'« extra-inhibition » des muscles soumis aux neurones propriospinaux inhibiteurs, alors que ces neurones propriospinaux inhibiteurs sont déjà activés par la stimulation du nerf médian, nous pouvons suggérer qu'il y a bien convergence de volées. Si il y a convergences de volées sur les mêmes neurones, cela signifie que les deux structures stimulées projettent bien sur les neurones visés. Cela signifie donc que le PMv est capable d'interagir avec les neurones propriospinaux inhibiteurs.

Ces neurones propriospinaux inhibiteurs sont probablement situés au niveau des cervicales C3-C4. Nous pensons donc qu'il est possible que l'interaction entre les neurones propriospinaux inhibiteurs et le PMv se fasse grâce aux projections cortico-spinales issues du PMv, plutôt que par une voie partant du PMv et passant par M1 avant d'atteindre les neurones propriospinaux inhibiteurs. Afin de tester cela, nous avons étudié l'interaction entre le PMv et les neurones propriospinaux inhibiteurs alors que M1 est transitoirement inhibé.

Deuxième partie .

Matériel et méthodes

Chapitre 4.

Description générale

4.1. Activité électromyographique

UN muscle est contrôlé par des séquences de potentiels d'actions transmises par le système nerveux central. Le dernier relai entre le muscle et l'ensemble des signaux nerveux définissant une commande motrice est le motoneurone. Ce motoneurone, son axone et les fibres musculaires qu'il innerve, forment un complexe appelé unité motrice [Liddell, 1925]. Lorsqu'un potentiel d'action atteint une terminaison axonale au niveau d'une plaque motrice, divers mécanismes liés aux variations locales de concentration calcique se mettent en place et aboutissent à la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique. La membrane post-synaptique est très riche en récepteurs nicotiques ionotropes sensibles à l'acétylcholine qui, en s'ouvrant, laissent diffuser à l'intérieur de la fibre motrice des ions Na^+ . Ce changement local de charge modifie le potentiel de membrane jusqu'au point d'activer de nouveaux canaux voltage dépendant laissant entrer du Na^+ supplémentaire. Ce mouvement de charge provoque une dépolarisation de la membrane qui, du fait de la distribution de ces canaux sodiques voltage dépendant, se propagera tout le long de la fibre musculaire.

Un motoneurone, activé par une commande motrice descendante, produit un potentiel d'action qui sera transmis à toutes les fibres musculaires de l'unité motrice au travers des plaques motrices. La contraction des fibres musculaires intégrées à l'unité motrice activée produit un potentiel d'unité motrice. Ainsi, le nombre de potentiels d'unités motrices par unité de temps représente le nombre d'unité motrice recrutées et leur taux de décharge, ce qui reflète par conséquent le nombre de motoneurones activés et donc le contrôle moteur exercé sur le muscle [Adrian, 1929]. Ces modifications de potentiels du sarcolemme peuvent être enregistrés chez l'Homme à l'aide d'électrodes afin d'établir une étude électromyographique d'un muscle [Denny-Brown, 1938]. Une grande précision est obtenue en utilisant une électrode insérée dans une fine aiguille hypodermique que l'on peut placer au plus près des fibres [Adrian, 1929]. Cependant, il est aussi possible d'utiliser des électrodes dites de surface, posées en regard du muscle. Le signal électromyographique (EMG) acquis correspond à l'ensemble des potentiels d'action d'unités motrices activées et filtrés par les volumes traversés.

L'intensité et la fréquence des signaux nerveux codant la commande motrice peuvent être estimés au travers des variations d'amplitude de l'EMG de surface. Cette estimation est grandement limitée entre autre par : i) la taille d'un potentiel d'unité motrice qui dépend des propriétés intrinsèques de l'unité motrice (comme par exemple, la vitesse de conduction de l'axone et de la fibre musculaire) [Keenan *et al.*, 2006], ii) la contribution d'un potentiel d'action d'unité motrice à l'amplitude du signal EMG peut varier selon certaines conditions extrinsèques (la fatigue musculaire par exemple) [Dimitrova et Dimitrov, 2003], iii) la relation entrée\sortie des signaux nerveux au sein du noyau moteur qui est non linéaire du fait de l'hétérogénéité de ces derniers et de leur connexions [Kernell et Hultborn, 1990a].

4.2. Stimulations corticales

Il existe de multiples méthodes permettant la stimulation de cellules corticales ou du cerveau en général. De nombreuses études neurophysiologiques portent sur le cortex moteur puisqu'il est aisé d'en établir l'excitabilité en couplant une stimulation corticale avec un enregistrement EMG du muscle associé à la zone corticale ciblée [Merton et Morton, 1980]. Parmi toutes ces stimulations corticales possibles, l'une des plus utilisées est la stimulation magnétique transcrânienne (*TMS*).

4.2.1. Principe de la stimulation magnétique transcrânienne

La meilleure façon de stimuler le cortex pour l'étudier est de poser directement sur ce dernier des électrodes de stimulation, la contrainte résidant dans la nécessité d'une opération chirurgicale lourde. Il est aussi possible de poser des électrodes de stimulation sur le scalp. Le crâne et le scalp fournissent une grande résistance, ce qui rend ces stimulations électriques transcrâniennes très douloureuses [Merton et Morton, 1980].

En 1832, Faraday découvre l'induction électromagnétique en faisant passer un courant électrique, sans contact, d'une bobine à une autre. Comme pour un transformateur ou un alternateur électrique, un courant passant dans un solénoïde (ou bobine) crée un champ magnétique autour et plus particulièrement au centre de la bobine. Si un matériau conducteur en déplacement par rapport au champ magnétique est placé dans ce dernier, un champ électrique plus ou moins uniforme apparaît perpendiculairement au champ magnétique et génère un courant circulaire. Le sens du courant généré est opposé au sens du courant parcourant la bobine. Son intensité sera proportionnelle à la vitesse de variation du champ magnétique. Les appareils de stimulation magnétique sont capables de créer un champ magnétique pulsé et très court de plusieurs Tesla¹. Classiquement, on produit une stimulation magnétique pulsée en laissant un condensateur se décharger (plusieurs milliers d'ampères) dans la bobine contenue dans la sonde. Le champ magnétique créé atteindra son pic maximum en 100 μ s environ puis redeviendra nul. La vitesse maximale de variation du champ pour une bobine double de 70 mm (Magstim®) est de $25 * 10^3$ T/s. La durée totale du champ ne dépasse pas 1 ms. C'est cette variation du champ magnétique qui permettra de générer un champ électrique jusqu'à quelques centimètres de la sonde. Le courant électrique induit dans les tissus est de l'ordre de la dizaine de milliampères par cm^2 (Magstim 200², Magstim®).

Il existe plusieurs types de bobines, leurs différences géométriques créant des champs magnétiques aux caractéristiques particulières. Par exemple, une double bobine, installée dans une sonde double dite en « 8 », permet une stimulation corticale plus focale qu'une sonde ne contenant qu'une bobine simple : le courant électrique généré est bien plus fort à l'intersection des deux anneaux qu'aux autres endroits de la sonde [Rothwell, 1997].

D'Arsonval induisit magnétiquement des phosphènes en 1896 en stimulant la rétine. Moins de 100 ans plus tard, Barker et ses collègues stimulèrent magnétiquement le cortex moteur chez l'Homme [Barker *et al.*, 1985]. La *TMS* est une technique facile d'utilisation, non invasive, indolore, n'ayant que très peu de contre-indications, et qui permet de stimuler des cellules corticales.

4.2.2. Effets physiologiques

Des expériences réalisées chez le singe ont montré que, même à forte intensité de stimulation, l'activation de fibres cortico-spinales ne se fait plus en dessous de la matière grise [Edgley *et al.*, 1990]. En plus de la diminution drastique de la puissance du champ magnétique avec la distance, les axones myélinisés offrent une résistance électrique plus importante.

1. Jusqu'à 3,5 T pour un rapid² de chez Magstim® par exemple.

Une différence de potentiel entre deux points sur la longueur de l'axone suffit pour activer ce dernier. Comme le champ électrique créé est relativement homogène, les courants le sont aussi. En théorie, un axone peut être activé s'il ne se trouve pas entièrement dans le plan du champ électrique, le cas contraire ne semblant exister que dans un cadre expérimental [Schnabel et Struijk, 1999]. Le champ électrique créé dans le cortex est relativement homogène, et parallèle à la surface stimulée. Reste bien sûr à savoir si cette surface est parallèle au scalp, ou si elle suit les contours des circonvolutions [Tofts, 1990]. En fait, ce champ électrique est extrêmement influencé par la courbure du crâne, l'orientation des *gyri* et le tissu traversé (qui peut présenter une anisotropie électrique par exemple). La méthode permettant théoriquement d'obtenir le champ électrique le plus fort, parallèle à un *gyrus*, serait d'orienter la sonde perpendiculairement à la couronne de ce *gyrus*. Il est évident que selon leur orientation et leur emplacement au niveau du *gyrus*, les cellules et leurs axones ont un seuil d'activation variable [Opitz *et al.*, 2011]. Les propriétés intrinsèques des neurones modifient aussi leur seuil d'activation comme par exemple la largeur de l'axone ou le site de dépolarisation membranaire de l'axone.

Une *TMS* ne s'arrête pas à l'activation d'un neurone ou d'une structure particulière de neurones spécifiques à une tâche donnée. Les cellules corticales activées se synchronisent ; il s'ensuit une période d'inhibition. Un pulse activera des cellules sans la coordination habituelle à leur performance, qui se retrouvent donc hors d'un contexte de tâche ou de but donné. Une *TMS* aura plutôt tendance à induire un désordre dans un processus d'information en cours [Walsh et Cowey, 2000].

4.2.3. Résolution de la stimulation magnétique transcrânienne

Classiquement, pour une sonde en « 8 », malgré des différences géométriques entre des sondes de plusieurs marques, la force maximale du champ électrique se situe juste au centre de la sonde, à l'intersection des deux anneaux. Il semblerait que l'aire comprenant un champ électrique égal ou supérieur à la moitié de son maximum augmente de façon linéaire avec l'intensité de stimulation. Cette relation est très fortement dépendante de la distance entre la sonde et le cortex et du rayon du cortex [Thielscher et Kammer, 2004]. De nombreuses études démontrent une action corticale différente de la *TMS* avec une distance de stimulation sur le scalp variant entre 1,5 et 0,5 cm [Walsh et Rushworth, 1999]. Des régions anatomiquement reliées à la zone stimulée peuvent elles aussi être activées, et cela jusque 30 ms après le pulse [Ilmoniemi *et al.*, 1997]. Les effets de la *TMS* ne se limitent donc pas à la région stimulée.

4.2.4. La stimulation magnétique transcrânienne et le cortex moteur du bras

Une *TMS* ciblant le cortex moteur déclenche une réponse électromyographique contralatérale dans le muscle associé à la zone corticale stimulée². Le potentiel composite évoqué dans l'EMG est communément appelée potentiel évoqué moteur (PEM). La meilleure façon d'activer les muscles du bras avec une sonde double en « 8 » est d'induire au-dessus de la zone corticale concernée, un courant orienté dans le sens postero-antérieur et perpendiculaire au sillon central [Mills *et al.*, 1992]. Des stimulations au niveau du cortex de la main permettent, selon l'intensité, de générer des volées corticospinales directes (D) et indirectes (I) [Day *et al.*, 1989; Burke *et al.*, 1993]. Les volées I apparaissent en général pour des intensités de stimulation beaucoup plus basses que les D. Il est probable que la géométrie des *gyri* concernés favorise une activation transynaptique plutôt que le segment initial ou l'axone proximal des cellules pyramidales de la couche V. En effet, au niveau du cortex moteur de la main, les axones pyramidaux sont orientés perpendiculairement au

2. Ces zones corticales, comme chez le Macaque, se chevauchent et sont probablement diffuses [Rathelot et Strick, 2006].

crâne, donc bien plus difficiles à dépolariser avec un champ électrique parallèle à la surface. Des afférences cortico-corticales aux neurones pyramidaux, leur collatérale et des interneurons sont orientés eux plutôt dans un plan parallèle à la surface et donc activés plus facilement par le champ électrique. Ainsi, l'orientation du courant traversant le cortex induira des volées corticospinales plus ou moins directes et fera donc varier la latence du PEM [Day *et al.*, 1989].

4.2.5. Limites de la stimulation magnétique transcrânienne

L'action d'une stimulation magnétique transcrânienne comporte beaucoup d'inconnues : les effets sur les régions anatomiquement reliées à la zone stimulée, la profondeur des courants électriques, les cellules activées et à quels endroits. Il est aussi légitime de se poser des questions quant à la reproductibilité des expérimentations. En effet, il a été montré que deux sondes de même type mais de marque différente produisaient des effets physiologiques différents [Thielscher et Kammer, 2004]. De plus, une simple variation d'angle de la sonde entre deux stimulations peut modifier le champ électrique généré : une variation d'inclinaison de 7° peut altérer de 25% l'intensité d'une stimulation [Toschi *et al.*, 2009]. Il est probable que l'excitabilité corticale est modifiée au cours du temps sous l'action d'un paradigme de stimulations non spécifique à la LTP ou LTD (*rTMS*, *theta burst*, etc.). En effet, un protocole utilisant simplement un paradigme de double choc couplé à un mouvement du doigt durant 15 minutes suffit pour augmenter l'excitabilité corticale [Silbert *et al.*, 2011].

4.2.6. La neuronavigation

Pour améliorer la reproductibilité des stimulations magnétiques transcrâniennes inter et intra expérimentales, il est possible d'utiliser un système dit de neuronavigation [Lackmy et Marchand-Pauvert, 2010]. Des caméras enregistrent en ligne, l'emplacement de la sonde et de la tête du sujet grâce à des marqueurs spécifiques à la sonde et à la tête du sujet. Ces coordonnées sont rapportées à une IRM anatomique du sujet. Il est ensuite possible de visualiser au dessus de quelle zone corticale la *TMS* est posée. Nous pouvons alors stimuler de façon répétée, d'une séance à l'autre, avec précision, une zone corticale particulière. Ainsi, le eXimia NBS System 3.2 de chez Nexstim permet de localiser la sonde en regard de la tête du sujet et la réplication d'une stimulation avec une erreur inférieure à 2 mm. L'orientation et l'inclinaison sont précises à 2° ³.

4.2.7. Inhibition de la transmission synaptique dans le cortex

Pour mieux comprendre le fonctionnement d'un système vivant, une pratique courante consiste à enlever un des éléments de ce système et observer ce qui en découle. En neurophysiologie, chez l'Homme, il est donc intéressant d'étudier des patients victimes de lésions neurologiques. Cependant, l'interprétation des données obtenues peut parfois s'avérer délicate puisque le système a bien souvent compensé avec le temps la structure abimée et de plus, la lésion n'est pas forcément limitée à la structure d'intérêt. Le recrutement de ces patients ainsi que le classement des lésions est difficile. C'est pour cela que l'étude des lésions chez l'animal reste indispensable.

En études complémentaires de celles effectuées chez l'animal, il est possible d'inhiber la transmission synaptique du cortex de manière non invasive et transitoire en utilisant la *TMS*. Moins long expérimentalement et plus efficace que les précédents protocoles de stimulation magnétique transcrânienne répétées (*rTMS*), des salves de *TMS* répétées à haute fréquence communément appelées « *theta burst* » (*TBS*), peuvent induire des changements d'efficacité de transmission synaptique durant 20 à 60 minutes. La *TBS* induit un mélange d'excitation et d'inhibition dont

3. <http://www.nexstim.com/index.php?k=1911141>

la balance est régulée par le schéma de stimulation [Huang *et al.*, 2011]. Selon que les protocoles de stimulations répétées sont continus (*cTBS*) ou intermittents (*iTBS*), le cortex peut être respectivement inhibé ou excité. La *cTBS* consiste en une répétition toute les 200 ms de trains de trois stimulations à 50 Hz durant 40 s, soit 600 pulses donnés avec une intensité égale à 80% du seuil moteur en contraction du muscle [Huang *et al.*, 2005]. La *cTBS* diminuerait sélectivement la première volée indirecte (I1) évoquée par *TMS* [Di Lazzaro *et al.*, 2005].

Néanmoins, l'effet de la *cTBS* reste très variable et très court [Ridding et Ziemann, 2010]. En la doublant (*paired cTBS*), son efficacité semble augmentée et la variabilité de ses effets diminuée. Le protocole conseillé est le suivant : 2 trains de *cTBS* séparés de 10 min appliqués avec une intensité à 70% du seuil moteur au cours d'une contraction du muscle dont on veut inhiber le champ cortical associé. 15 min avant le premier train de *cTBS* et durant l'intervalle de 10 min entre les deux trains, le muscle doit rester au repos [Goldsworthy *et al.*, 2012].

4.3. Stimulations périphériques

4.3.1. Principe

Hoffmann, en 1918, avait montré que l'on pouvait stimuler électriquement un nerf périphérique et obtenir une réponse synchronisée dans l'EMG : la dépolarisation de la membrane des axones induit un potentiel d'action qui se propage le long de l'axone dans le sens physiologique de propagation de l'influx nerveux (sens orthodromique) et dans le sens inverse (sens antidromique). Avec une intensité supérieure à celle du seuil moteur⁴, on peut voir une contraction du muscle dont le nerf est stimulé. Sur l'électromyogramme de ce muscle peuvent apparaître deux réponses motrices : l'onde M et le réflexe de Hoffmann (ou réflexe H). L'onde M correspond à la réponse motrice induite par des volées orthodromiques créées par stimulation directe des axones moteurs et le réflexe H est transmis par la boucle réflexe myotatique (connexion monosynaptique entre les fibres du groupe Ia et les motoneurones) [Magladery *et al.*, 1951].

4.3.2. Le réflexe H ou réflexe de Hoffmann

Le réflexe H correspond à la réponse motrice obtenue après activation monosynaptique des motoneurones α par les volées orthodromiques des fibres Ia homonymes contenues dans le nerf, issues de la stimulation électrique [Paillard, 1955]. Le réflexe H est l'analogue électrique du réflexe d'étirement monosynaptique et le recrutement des motoneurones par ce biais respecte le principe de « taille ».

Son intérêt expérimental réside dans le fait qu'il permet de mesurer le degré d'excitabilité des motoneurones α , tout en shuntant les variations d'excitabilité des fuseaux neuromusculaires. En effet, si dans les motoneurones cibles il y a production de PPSE sous liminaires induits par une stimulation conditionnante, le réflexe H sera augmenté. À l'inverse, si dans ces mêmes motoneurones il y a production de PPSI induits par la stimulation conditionnante, le réflexe H sera diminué [Pierrot-Deseilligny et Mazevet, 2000].

4.3.3. Le réflexe T ou le réflexe tendineux

Il est difficile d'obtenir chez tous les sujets, pour le muscle *extensor carpi radialis* (*ECR*), un réflexe H qui soit distinct de l'onde M. Dans ce cas, il est intéressant d'utiliser un marteau électromagnétique qui permet, de façon reproductible, de frapper le tendon du muscle. Cette

4. Intensité du seuil d'apparition d'un mouvement clinique ou d'une onde M caractéristique sur l'électromyogramme, synonyme d'une contraction musculaire.

frappe étire le muscle et active donc les faisceaux neuromusculaires qui, au travers des fibres du groupe Ia, activent le réflexe myotatique. Cette frappe sur le tendon évoque dans l'EMG un potentiel composite, moins synchronisé que le réflexe H, qui survient avec une latence aux environs de 16 à 25 ms et qui est appelé réflexe tendineux ou réflexe T. Cette réponse est transmise par la même voie que le réflexe H mais est dépendant du niveau de sensibilité du fuseau neuromusculaire et donc de l'activité des motoneurones γ [Pierrot-Deseilligny et Mazevet, 2000]. Le réflexe T, tout comme le réflexe H, permet de rendre compte de l'excitabilité motoneuronale.

4.4. Convergences de volées

Il est possible de faire converger des volées sur un même groupe d'interneurones en stimulant deux types d'afférences différentes [Lundberg, 1975], l'idée étant que les effets combinés de la stimulation des deux types d'afférences soient supérieurs (extra-facilitation) à la somme des effets obtenus par stimulation d'une afférence à la fois. L'effet supplémentaire serait dû à la convergence des signaux sur le même groupe d'interneurones, en amenant un plus grand groupe d'interneurones à décharger. Si ces interneurones influencent l'excitabilité des motoneurones, il suffira alors d'utiliser un réflexe H ou un réflexe T pour en visualiser l'effet.

Cette méthode de facilitation spatiale a d'abord été mise au point chez l'animal, sur des interneurones inhibiteurs et excitateurs du motoneurones [Eccles et Lundberg, 1957; Eccles, 1964; Lundberg, 1975], puis transposée à l'Homme, uniquement sur des interneurones excitateurs [Fournier *et al.*, 1986; Pauvert *et al.*, 1998]. Chez l'animal, il est montré que l'extra-facilitation est pré-motoneuronale grâce à des enregistrements intracellulaires dans le motoneurone. En effet, dans les conditions expérimentales utilisées, la sommation de deux PPSE au niveau du motoneurone ne produit que peu d'effets en plus par rapport à la somme algébrique des effets de chaque PPSE [Eccles, 1964]. Chez l'Homme, lors de conditions expérimentales précises (le muscle dont les motoneurones sont étudiés est en contraction isométrique faible et volontaire), la sommation des PPSE au niveau du motoneurone est linéaire. L'extra-facilitation est observée seulement lorsque les volées convergent à un niveau pré-motoneuronal [Pauvert *et al.*, 1998]. Lors de nos expériences, nous nous sommes mis dans les mêmes conditions expérimentales (faible contraction isométrique volontaire du muscle), et avons extrapolé nos résultats à partir de ceux démontrés par Pauvert *et al.* [1998] pour une convergence de volées sur des interneurones cette fois-ci inhibiteurs.

L'interprétation de ces résultats est optimale quand le protocole permet l'étude des modifications de décharge d'une seule unité motrice : cela permet de se défaire de l'hétérogénéité de propriétés des motoneurones, et des problèmes de non linéarité du recrutement des motoneurones qui peuvent influencer l'interprétation d'un résultat obtenu à partir de potentiels composites de plusieurs unités motrices [Pierrot-Deseilligny et Mazevet, 2000]. Dans le cadre de nos expériences, nos observations se basent sur un certain pourcentage du recrutement des motoneurones. Il convient de vérifier que l'effet supplémentaire observé avec les stimulations combinées ne soit pas dû à une variation de l'influence de l'interneurone étudié ou de l'une ou l'autre des fibres stimulées sur les motoneurones [Fournier *et al.*, 1986]. Pour limiter ces effets, il convient de normaliser le niveau de recrutement des motoneurones afin de toujours travailler sur la même portion de motoneurones (même distribution et mêmes caractéristiques) [Crone *et al.*, 1990].

4.5. Normalisation du recrutement des motoneurones par

M_{max}

Le gain de recrutement des motoneurones produisant un réflexe H peut différer selon les tâches chez un même individu [Kernell et Hultborn, 1990b]. Il est donc utile d'établir des courbes de recrutement des motoneurones susceptibles d'être activés par l'une des stimulations utilisées expérimentalement durant les différentes tâches.

Pour s'assurer d'un gain comparable⁵, il faut vérifier que le ratio entre le réflexe H, le réflexe T ou le PEM et le recrutement maximal des motoneurones (M_{max}) sont équivalents à la fois entre les tâches et entre les sujets [Crone *et al.*, 1990]. Le M_{max} permet aussi de normaliser les différences issues des caractéristiques intrinsèques des sujets (géométrie musculaire, différence de conduction, etc.) et les différences expérimentales (placement différent des électrodes sur le muscle, etc.) [Pierrot-Deseilligny et Mazevet, 2000; Lackmy et Marchand-Pauvert, 2010].

5. Selon que les unités motrices recrutées sont petites ou grandes, la différence entre le signal d'entrée et le signal de sortie, autrement dit le gain entre les commandes arrivant sur les motoneurones et le signal électromyographique, peut varier. Si la proportion d'unités motrices diffère entre les expériences, l'interprétation issue de la comparaison de résultats entre différents sujets ou tâches est alors difficile.

Chapitre 5.

Paradigmes expérimentaux

5.1. Activité du système propriospinal C3-C4 lors d'un mouvement de *reaching*

POUR plus de détails, se rapporter à l'article *Enhanced propriospinal excitation from hand muscles to wrist flexors during reach-to-grasp in humans* en annexe.

Un PEM du *flexor carpi radialis (FCR)* conditionné par une stimulation du nerf ulnaire au niveau du poignet a été observé durant un mouvement de *reach to grasp*, *reach to point* et une contraction tonique.

Influence de la tâche motrice sur la facilitation propriospinale Les stimulations (stimulation du nerf ulnaire et *TMS*) ont été délivrées dès le début de l'activation du *FCR*, c'est à dire à environ 85% du mouvement de *reach to grasp* et de *reach to point*, donc en fin de phase de *reaching*. Lors de la contraction tonique, le sujet devait fléchir son poignet, la main fermée, avec une force telle que l'amplitude de l'EMG du *FCR* était égale à celle rapportée durant les mouvements de *reach to grasp* et de *reach to point*. L'intensité de la *TMS* était suffisamment forte pour évoquer dans le *FCR* un PEM d'environ 5 à 10% du *M max*. L'intensité de la stimulation du nerf ulnaire était égale à $0,75 \times$ le seuil moteur de l'*abductor digiti minimi (ADM)*, c'est à dire $0,75 \times$ l'intensité de stimulation permettant d'évoquer une réponse M dans l'EMG de l'*ADM*. L'ISI entre la stimulation du nerf ulnaire et la *TMS* a été modifié par pas de 1 ms entre les différentes séries expérimentales (20 PEM tests et 20 PEM conditionnés).

Différence de facilitation propriospinale du PEM entre les phases de *reaching* et de *grasping* durant le *reach to grasp* Le protocole précédent a été répété, mais seulement sur le *reach to grasp*, et avec deux délais de stimulation : le premier délai était identique au protocole précédent (phase de *reaching*), alors que le deuxième délai correspondait au moment où la main touchait l'objet à attraper (phase de *grasping*).

Influence de l'intensité de la stimulation conditionnante Durant le premier protocole, chacune des séries expérimentales a été répétée pour chaque ISI mais avec une intensité de stimulation ulnaire égale à $1 \times$ le seuil moteur de l'*ADM*. Il en a été de même lors du protocole basé sur les différentes phases du *reach to grasp* : chaque série expérimentale a été répétée avec une intensité de la stimulation du nerf ulnaire égale à $1 \times$ le seuil moteur de l'*ADM*.

5.2. Relations entre le système propriospinal C3-C4 et le cortex pré-moteur ventral

5.2.1. Généralité

Douze sujets sains droitiers, dont 8 femmes, ont participé aux expériences (âge moyen = 30 ± 2 ans, min = 21 ans, max = 45 ans). Tous ont signé un consentement écrit approuvé par le conseil éthique de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière (CPP Ile de France VI) et conforme à la déclaration de Helsinki.

Les sujets étaient assis, au repos, dans une chaise avec accoudoirs et appuie tête. L'investigation a été effectuée sur le bras droit, posé sur une surface plate de telle sorte que l'angle entre le bras et l'avant-bras soit de 120° .

Les sujets devaient contracter de façon isométrique, l'extenseur du poignet (*extensor carpi radialis*, *ECR*) du bras droit avec une force équivalente à 5-10% de leur force de contraction maximale lors des protocoles 2, 3 et 4. La contraction était facilitée par une bande résistante placée au dos de leur main. Un retour visuel de la contraction à effectuer était affiché sur un oscilloscope.

Enregistrements électromyographiques

L'activité électromyographique était enregistrée en utilisant des électrodes de surface (NEURO COM 2 NE120GM COMEPA industries) collées sur les muscles d'intérêt : l'*ECR*, l'*abductor pollicis brevis* (*APB*) et le *first dorsal interosseous* (*FDI*). Ce signal était amplifié ($\times 10\,000$; amplificateur Digitimer Ltd. Model D360 Isolated Patient Amplifier System), filtré entre 250 Hz et 1000 Hz et transmis vers un ordinateur, à l'aide du CED Micro 1401 mkII, où il était enregistré avec une fréquence d'échantillonnage de 2000 Hz par le logiciel Signal (version 5.04 x86 ©Cambridge Electronics Design Ltd. 1997-2011). La fréquence maximale enregistrée utilisée (1000 Hz) est à la limite du théorème de fréquence d'échantillonnage mais les phénomènes que nous observons se déroulent à des fréquences inférieures à 1000 Hz. Nous n'enregistrons pas les fréquences inférieures à 250 Hz afin d'éviter des artefacts dus aux mouvements des fils des électrodes de réception. Le signal électromyographique de l'*ECR* était dédoublé vers un redresseur et moyenné qui permettait d'afficher, en ligne, sur un oscilloscope, le niveau de contraction du muscle.

Réflexe T

Le réflexe T était obtenu avec un marteau électromagnétique (Brüel & Kjaer Power amplifier type 2706). Le marteau était disposé de façon à venir frapper le tendon de l'*ECR* à la jonction entre l'ulnaire et le radius et les os du carpe. La puissance et le placement de la frappe du marteau étaient modulés afin d'obtenir un réflexe le plus synchronisé possible. Le marteau appliquait un choc de 5 ms toutes les 3 s, ce qui évoquait un potentiel composite dans l'EMG, 16 à 25 ms après la frappe du tendon. Le gain des stimulations tendineuses était ajusté afin de produire un réflexe T dans l'EMG d'une amplitude environ égale à 10% du *M max*. C'est ce réflexe qui a été utilisé comme témoin de l'excitabilité des motoneurons (voir figure 7.2).

Stimulations périphériques

Le nerf médian et le nerf radial ont été stimulés par un choc électrique percutané rectangulaire de 1 ms délivré par un stimulateur électrique (Digitimer Constant Current STIMULATOR model DS7A).

Le nerf médian était stimulé par une électrode bipolaire (deux plaques en argent, chacune d'une surface de $0,6 \text{ cm}^2$) au niveau du poignet, le pôle + étant le plus distal par rapport à la moelle. Un gel améliorant la conduction était utilisé. L'intensité de la stimulation du nerf médian était ajustée à deux fois le seuil moteur électrophysiologique de l'*APB*, c'est à dire le seuil d'intensité pour laquelle une réponse M apparaît. Ce seuil a été vérifié à chaque session d'enregistrement au cours de la même séance expérimentale.

Le nerf radial était stimulé par une électrode bipolaire (deux boules aplaties en laiton, chacune d'une surface de 7 cm^2). Le pôle - était posé au plus près du nerf radial, environ à la moitié du bras, sur le triceps brachial. Le pôle + était généralement disposé quelques centimètres plus en avant et plus bas. Cette stimulation servait à mesurer le M_{max} de l'*ECR*. L'amplification du signal EMG était baissée afin d'éviter toute saturation ($\times 2000$ au lieu de $\times 10000$). Le M_{max} a été recherché systématiquement à la fin de chaque séance expérimentale.

Stimulation magnétiques transcrânienne

La *TMS* peut activer M1 et le PMv. Un Magstim Rapid (Magstim, Whitland, UK) et une sonde en « 8 » de 70 mm ont été utilisés pour cela. La sonde était disposée tangentiellement au scalp, sa poignée orientée vers l'arrière et l'axe passant par les deux « anneaux » du « 8 » perpendiculaire à la fissure longitudinale du cerveau du sujet. La face de la sonde appliquée sur le scalp délivrait des courants orientés dans le sens postéro-antérieur (PA).

M1 de l'*ECR* Le point le plus sensible à la *TMS* (*hot-spot*) du cortex moteur primaire associé à l'*ECR* était recherché en bougeant le centre de la sonde au dessus du M1 contra-latéral du sujet. Le *hot-spot* a été défini par le plus grand PEM obtenu dans l'*ECR* du sujet au repos. Une trace faite au feutre directement sur le scalp permettait de repositionner la sonde toujours au même endroit et permettait ainsi une plus grande reproductibilité des stimulations au cours de l'expérience. L'intensité des *TMS* était diminuée progressivement de façon à trouver le seuil d'activation de l'*ECR* en contraction *active motor threshold* (*AMT*) qui était défini lorsque plus aucun PEM n'apparaissait alors que le sujet contractait son *ECR*. Pareillement, le seuil d'activation au repos (*resting motor threshold*, *RMT*) de l'*ECR* était défini lorsque plus aucun PEM n'apparaissait alors que le muscle était au repos.

PMv Le *hot-spot* du *FDI* était recherché de la même façon que pour le *hot-spot* de l'*ECR*. L'emplacement de stimulation du PMv était défini comme étant situé 3 cm antérieurement et 2,5 cm latéralement au *hot-spot* du *FDI* [Bäumer *et al.*, 2009]. Une trace était dessinée au feutre sur le scalp afin de noter l'emplacement de la bobine en regard du PMv de sorte à stimuler toujours la même zone au cours des différentes séries expérimentales. Ce calcul théorique du *hot-spot* a été vérifié sur 1 sujet, dont une IRM anatomique du cerveau à préalablement été obtenue, en utilisant un neuronavigateur (NBS system 4, Nextstim).

Double *cTBS* Une double *cTBS* a été appliquée sur le *hot-spot* de l'*ECR* afin d'inhiber les transmissions synaptiques corticales localement et transitoirement. L'*AMT* de l'*ECR* était défini dès le début de l'expérience. Par la suite, le sujet devait rester 15 min totalement au repos. Un premier set de 600 stimulations à 70% de l'*AMT* de l'*ECR* était appliqué (une répétition toute les 200 ms d'un train de trois stimulations à 50 Hz durant 40 s) [Huang *et al.*, 2005]. Le sujet restait ensuite 10 min complètement au repos. Puis, un second set, identique au premier, était appliqué [Goldworthy *et al.*, 2012]. D'après nos expériences de contrôle, l'inhibition de M1

commençait à se manifester environ 15 min après la fin du deuxième set de *cTBS*¹. Pour une meilleure visualisation de ce protocole, se référer à la figure 5.3.

5.2.2. Protocole 1 : effet de la stimulation du nerf médian sur le PEM

Ce protocole a permis de montrer que l'excitation des neurones propriospinaux inhibiteurs pouvait inhiber un PEM. Ce protocole nous a aussi permis de distinguer les ISI entre la stimulation du nerf médian et la *TMS* permettant l'inhibition du PEM. Ces ISI ont été utilisés pour les protocoles 2 et 4.

Le sujet est au repos. Le M1 associé à l'*ECR* était stimulé par *TMS* de façon à recueillir électromyographiquement des PEM de l'*ECR* chez 6 sujets. Le PEM était ajusté de façon à être le plus stable possible, et aux environs de 10% du *M max*. Une stimulation du nerf médian avec une intensité égale à 2× le seuil moteur de l'*APB* était utilisée pour conditionner le PEM. Les deux stimulations étaient déclenchées avec un ISI allant de 0 à 13 ms ; la stimulation du nerf médian était déclenchée avant la *TMS*. L'ISI était modifié par pas de 1 ms entre chaque série. Une série comprenait 20 *TMS* et 20 *TMS* conditionnées par la stimulation du nerf médian. Ces stimulations étaient alternées de façon aléatoire.

5.2.3. Protocole 2 : effet de la *TMS*, appliquée sur le PMv ou M1, sur l'inhibition propriospinale

Ce protocole de convergence a été mis en place pour tester s'il existe une interaction entre M1 et les neurones propriospinaux inhibiteurs, et entre le PMv et ces mêmes interneurons.

Cette expérience réalisée sur 12 sujets a été divisée en deux séances, une séance où était recherchée une interaction entre M1 et les neurones propriospinaux inhibiteurs, et une séance où était recherchée une interaction entre le PMv et ces neurones. L'ordre des séances fut déterminé aléatoirement. Les séances étaient espacées d'au moins une semaine, de façon à limiter le stress reçu par le tendon de l'*ECR* du fait des frappes du marteau électromagnétique permettant d'évoquer le réflexe T. Le sujet contractait l'*ECR* droit à un niveau égal à 10% de sa contraction maximale.

Avant de débiter les expériences de convergence, nous devions trouver l'ISI entre le choc du marteau électromagnétique et la stimulation du nerf médian permettant la meilleure inhibition du réflexe T. Pour cela, l'ISI entre la stimulation du nerf médian (conditionnant) et la frappe du tendon était modifié par pas de 1 ms entre chaque série expérimentale, jusqu'à trouver la plus forte inhibition de la contraction de l'*ECR*. Une série expérimentale correspondait à 20 réflexes T test et 20 réflexes T conditionnés par la stimulation du nerf médian, alternés de façon aléatoire.

L'ISI moyen utilisé chez les 12 sujets est de $10,3 \pm 0,2$ ms (10 ms chez 6 sujets, 11 ms chez 4 sujets et 12 ms chez 2 sujets). Ces ISI sont plus tardifs que les ISI permettant l'inhibition du PEM par la stimulation du nerf médian (protocole 1, voir section 7.1). Nous expliquons cela par le fait qu'un réflexe T a une latence d'apparition plus tardive qu'un PEM.

Une fois l'ISI optimal trouvé, il fut gardé pour la suite de la séance.

M1 Le *hot-spot* de M1 associé à l'*ECR* était stimulé par *TMS* à une intensité égale à $0,95 \times AMT$ de façon à ce qu'aucun PEM ne puisse modifier l'enregistrement EMG. Afin d'être sûr que nos volées convergent au même moment sur les neurones propriospinaux inhibiteurs, nous avons décidé d'effectuer 3 différentes séries expérimentales à chaque séance, avec un ISI entre la *TMS* et la stimulation du nerf médian différent pour chacune des trois séries. Ainsi, selon les séries, la *TMS* était déclenchée avec un ISI de 5, 7 et 9 ms. C'est à dire qu'elle était appliquée 5, 7 et

1. Cf. la sous section 5.2.5.

9 ms après la stimulation du nerf médian. Le choix de ces différents ISI correspond aux ISI pour lesquels le PEM était le plus fortement inhibé selon les sujets lors du protocole 1. En effet, ces ISI correspondent à la meilleure fenêtre théorique de rencontre des volées issues de la stimulation du nerf médian et de la *TMS* pour une interaction avec les neurones propriospinaux inhibiteurs. Ces ISI tiennent compte de la différence de taille des sujets et de l'origine de la volée corticospinale (précoce ou tardive) interagissant avec la volée périphérique.

Lors de la même séance, ces trois séries étaient effectuées dans un ordre aléatoire.

La *TMS* servait à conditionner la contraction musculaire de l'*ECR* issue du réflexe T, déjà conditionnée, ou non, par la stimulation du nerf médian. Ainsi pour chacune des trois séries composant la séance, se sont succédé de façons aléatoire, 20 réflexes T test, 20 réflexes T conditionnés par la stimulation du nerf médian, 20 réflexes T conditionnés par la *TMS* et 20 réflexes T conditionnés par la stimulation du nerf médian combinée avec la *TMS*. Ce protocole est schématisé par la figure 5.1.

PMv Du fait de la proximité des aires M1 et PMv, nous avons estimé qu'une volée corticospinale issue de PMv devrait interagir avec les neurones de la moelle épinière aux mêmes ISI qu'une volée corticospinale issue de M1. Ainsi, le protocole était le même que pour la séance où fut recherchée une interaction entre M1 et les neurones propriospinaux inhibiteurs, mis à part que la *TMS* visait le PMv. L'intensité de stimulation du PMv était égale à $0,95 \times AMT$ de l'*ECR*, obtenue en stimulant le *hot-spot* de l'*ECR*. Ce calcul de seuil a été fait en début d'expérience (figure 5.1).

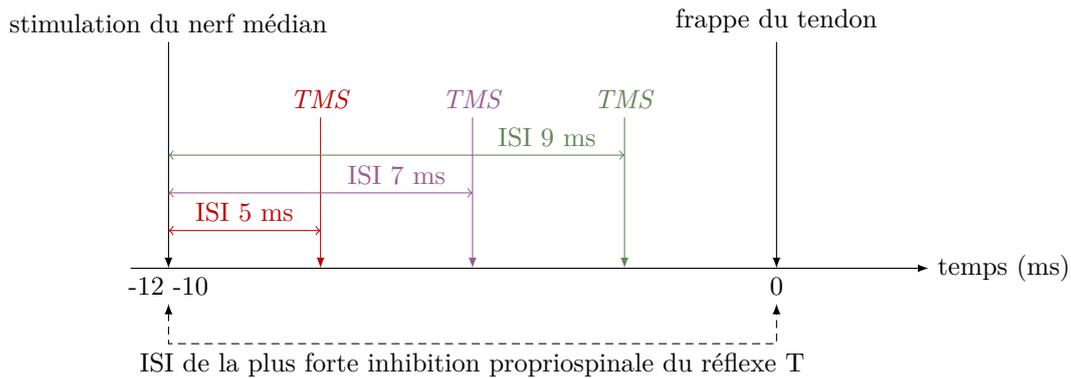


FIGURE 5.1. : Schéma des différentes configurations de stimulation du protocole 2. L'ISI entre la stimulation du nerf médian et la frappe du tendon permettant la plus forte inhibition propriospinale du réflexe T est d'abord recherchée (entre 10 et 12 ms selon les sujets). Cet ISI est gardé durant toute la séance. Selon la séance, la *TMS* est appliquée sur M1 ou sur le PMv. Chaque séance est divisée en trois séries, chaque série ayant un ISI différent entre la stimulation du nerf médian et la *TMS* (5, 7 et 9 ms). L'ordre de ces trois séries est déterminé aléatoirement. Chacune de ces séries comporte 20 réflexes T test, 20 réflexes T conditionnés par la stimulation du nerf médian, 20 réflexes T conditionnés par la *TMS* et 20 réflexes T conditionnés par la stimulation du nerf médian combinée avec la *TMS*. Ces configurations de stimulations sont alternées aléatoirement.

5.2.4. Protocole 3 : contrôle de la double *cTBS*

Ce protocole est un contrôle de la double *cTBS* qui a été utilisée lors du protocole 4. En effet, l'efficacité du protocole de double *cTBS* n'a encore jamais été testée sur le PEM d'un muscle en contraction [Goldsworthy *et al.*, 2012]. Pour cela, un contrôle a été effectué sur trois sujets et la figure 5.2 illustre les résultats retrouvés chez un sujet. Les PEM post *cTBS* sont exprimés en fonction du PEM pré *cTBS* moyen, puis moyennés.

L'*AMT* et le *RMT* de l'*ECR* au niveau du *hotspot* de M1 associé à l'*ECR* furent d'abord déterminés. Durant les séries de PEM, le sujet contractait son *ECR* de la même façon que durant le protocole 2 et 4. Il s'agit en effet de se trouver dans les mêmes conditions que lors du protocole 4, puisque cette série d'expériences est un contrôle du protocole 4.

Nous voulons tester l'excitabilité de M1 de l'*ECR* à la *TMS*, avant et après la double *cTBS*. Pour cela, deux séries de 15 PEM induits par *TMS* appliquées sur M1 de l'*ECR* avec une intensité égale à 150% de l'*AMT* furent effectuées. Le sujet restait ensuite 15 min totalement au repos. En effet, la double *cTBS* semble mieux inhiber les transmissions synaptiques corticales chez les sujets au repos [Goldsworthy *et al.*, 2012].

Une double *cTBS* était donc ensuite appliquée sur le *hot-spot* de M1 associé à l'*ECR* (voir figure 5.3). Cinq minutes après la deuxième série de *cTBS*, une série de 15 PEM induits par *TMS* avec une intensité à 150% de l'*AMT* fut effectuée. Une nouvelle série de 15 PEM fut lancée 10 min, 15 min, 20 min et 25 min après la fin de la deuxième série de *cTBS*, et cela pour connaître la durée de l'effet de ce traitement.

L'inhibition du PEM est visible dès 5 min après le deuxième *cTBS*. L'inhibition est efficace 15 min après le deuxième *cTBS* et continue d'augmenter jusqu'à atteindre un maximum 25 min après le deuxième *cTBS*. Elle semble diminuer très rapidement par la suite. Les PEM de l'*ECR* en contraction peuvent être inhibés par la double *cTBS*.

Afin d'optimiser au maximum l'inhibition de la transmission synaptique au niveau de M1, les mesures des effets sur le réflexe T des stimulations données seules ou combinées (protocole 4) ont été débutées 15 min après la deuxième *cTBS* (voir 5.2.5).

5.2.5. Protocole 4 : interaction entre le PMv et les neurones propriospinaux après double *cTBS*

Comme pour le protocole 2, nous avons recherché l'ISI optimal pour évoquer l'inhibition propriospinale de la contraction musculaire provoquée par le réflexe T avec une stimulation du nerf médian. Le déroulement chronologique de ce protocole est visible sur la figure 5.3.

L'*AMT* et le *RMT* de l'*ECR* au niveau du *hot-spot* de M1 associé à l'*ECR* furent déterminés.

Nous savons que le traitement de double *cTBS* fonctionne. Néanmoins, il y a eu un certain nombre de fois où les effets escomptés ne sont pas apparus. Nous avons donc du contrôler l'efficacité de ce traitement chez chaque sujet. Pour cela, nous avons testé l'excitabilité corticale en mesurant le PEM avant la double *cTBS* et à la fin de l'expérience. Ainsi, deux séries de 15 PEM induits par *TMS* appliquées sur le *hot-spot* de M1 de l'*ECR* avec une intensité égale à 150% de l'*AMT* furent effectuées. Le sujet contractait son *ECR* droit de la même façon que durant le protocole 2.

Le sujet restait ensuite 15 min totalement au repos. Puis, une double *cTBS* fut appliquée sur le *hot-spot* de M1 associé à l'*ECR*. Quinze minutes après la deuxième série de *cTBS*, nous avons effectué la même série de mesures avec la *TMS* appliquée sur le PMv que celle décrite dans le protocole 2 (cf. 5.2.3) : 3 séries expérimentales comportant les différents conditionnements du réflexe T, avec pour chaque série, un ISI différent entre la stimulation du nerf médian et la *TMS* (5, 7 et 9 ms).

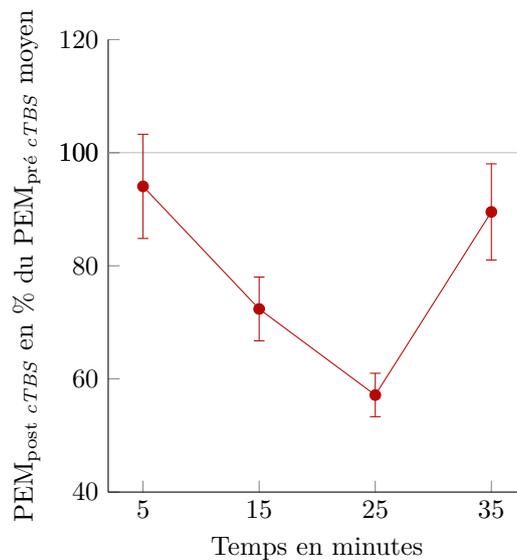


FIGURE 5.2. : Contrôle de l'inhibition du PEM de l'ECR en contraction après deux séries de *cTBS* chez un sujet. Les PEM sont moyennés et exprimés en % du PEM moyen pré-*cTBS*, au cours du temps (en minutes). L'intensité de la *TMS* est égale à 150 % du seuil moteur en contraction de l'ECR. Les barres verticales correspondent à l'erreur type.

L'expérience était conclue par une série de 15 PEM induits par *TMS* appliquées sur le *hot-spot* de M1 associé à l'ECR avec une intensité égale à 150% de l'AMT.

5.2.6. Analyse des données

Les données ont été analysées a posteriori en comparant l'amplitude des réflexes T tests et conditionnés, et en comparant l'aire des PEM tests et conditionnés.

Le PEM Nous avons extrait l'aire sous la courbe de chaque PEM issu d'une même série, en gardant toujours le même intervalle d'extraction de l'aire sur l'axe des abscisses (encadrant toujours le début et la fin du PEM), après que le signal EMG ait été redressé et moyenné. Chaque aire de PEM conditionné est ensuite exprimée en pourcentage de l'aire moyenne des PEM tests, puis sont moyennés. L'aire de chaque PEM test a aussi été exprimée en pourcentage de l'aire sous la courbe du *M max* dont le signal a aussi été redressé, puis chacune de ces aires a été moyennée.

Les PEM des protocoles 3 et 4 ont été redressés et moyennés et leur aire a été comparée avant et après la double *cTBS*, de la même façon que décrit précédemment.

Le réflexe T Nous avons extrait l'amplitude maximale, donc du point le plus bas au point le plus haut, de chaque réflexe T, lors d'une série au sein d'une même séance expérimentale (20 réflexes T tests, 20 réflexes T conditionnés par la stimulation du nerf médian, 20 réflexes T conditionnés par la *TMS* et 20 réflexes T conditionnés par la stimulation du nerf médian et la *TMS*, pour chaque série expérimentale lors des protocoles 2 et 4). L'amplitude de chaque réflexe T conditionné a été soustraite à l'amplitude moyenne du réflexe T test, puis exprimée en

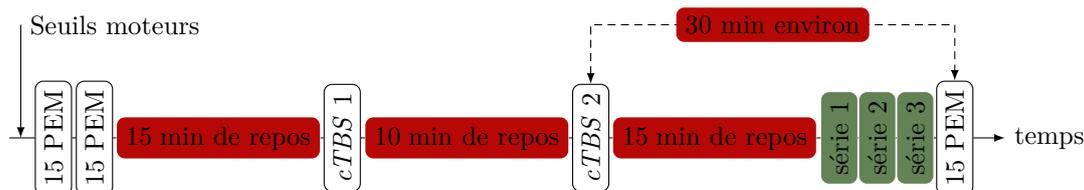


FIGURE 5.3. : Déroulement chronologique du protocole 4. Les seuils moteurs de l'ECR sont effectués en contraction et au repos. Les séries de 15 PEM pré *cTBS* et la série de 15 PEM post *cTBS* sont réalisées sur le muscle en contraction avec une intensité de stimulation de la *TMS* égale à 150% *AMT*. Lors des deux *cTBS*, l'intensité de stimulation de la *TMS* est égale à 70% *RMT*. Les trois séries expérimentales (en vert) de conditionnement du réflexe T sont réalisées 15 min après la fin de la deuxième *cTBS*.

pourcentage de l'amplitude moyenne du réflexe T test, et enfin moyennée. Une valeur positive indique donc une inhibition du réflexe T conditionné. L'amplitude des réflexes T tests a aussi été exprimée en pourcentage de l'amplitude du *M max*, puis moyennée.

Analyses intra-individu Un test de Student est réalisé sur les échantillons appariés que l'on veut comparer. Il est préalablement vérifié que les deux groupes suivent bien une loi normale et que leurs variances sont homogènes. Le test est bi-directionnel et l'on décide que H_1 , c'est à dire une différence significative entre nos deux échantillons, est rejetée lorsque la p-valeur est supérieure à 0,05. Un test T a été utilisé pour comparer : i) PEM test et PEM conditionné ii) réflexe T test et réflexe T conditionné par la stimulation du nerf médian iii) réflexe T test et réflexe T conditionné par la *TMS* iv) réflexe T test et réflexe T conditionné par la stimulation du nerf médian et la *TMS*.

Analyses inter-individu Des tests de Student comparés à une moyenne théorique (moyenne = 0) ont été conduits pour comparer les effets de la *TMS* utilisée seule sur le réflexe T et la stimulation du nerf médian utilisée seule sur le réflexe T.

Une analyse de la variance à 2 facteurs (ANOVA) a été conduite pour déterminer s'il existe une différence entre la somme algébrique des effets des stimulations données seules sur le réflexe T et l'effet des stimulations combinées sur le réflexe T et si cette différence varie selon l'aire ciblée par la *TMS* (M1 et PMv). Le premier facteur correspond à la qualité de l'effet observé sur le réflexe T : si c'est la somme algébrique des effets ou si il s'agit des effets issus de la combinaison des stimulations. Le deuxième facteur correspond à l'aire stimulée (M1 ou PMv). Cette ANOVA est réalisée à partir des échantillons moyennés selon l'ISI optimal de chaque sujet. La normalité et l'homoscédasticité des échantillons ont été vérifiés au préalable. Le seuil de significativité utilisé pour l'ANOVA est de 0,05.

Analyse statistique des effets du *cTBS* Les expériences impliquant un traitement de double *cTBS* n'ont pas été réalisées sur suffisamment de sujets pour être soumises à des tests statistiques. Il convient, au minimum, de doubler le nombre de sujet actuel (3).

Troisième partie .

Résultats

Chapitre 6.

Activité du système propriospinal C3-C4 lors d'un mouvement de *reaching*

POUR une description complète des résultats, se reporter à l'article *Enhanced propriospinal excitation from hand muscles to wrist flexors during reach to grasp in humans*. Un rappel est présenté ici.

6.1. Influence de la tâche motrice sur la facilitation propriospinale

La figure 6.1a montre l'effet d'une stimulation du nerf ulnaire exercée à $0,75 \times$ le seuil moteur de l'*abductor digiti minimi* (*ADM*) sur le potentiel évoqué moteur (PEM) du *flexor carpi radialis* (*FCR*) d'un sujet, durant une contraction tonique du *FCR*, une tâche de *reach to point* et une tâche de *reach to grasp*. L'intervalle inter stimulations (ISI) correspond à l'intervalle entre la stimulation du nerf ulnaire, conditionnante, et la stimulation magnétique transcrânienne (*TMS*) test (la stimulation du nerf ulnaire est délivrée avant la *TMS*). Cette stimulation du nerf ulnaire ne modifie pas le PEM du *FCR* aux ISI 7 ms et 9 ms. A l'ISI de 8 ms, le PEM est facilité par la stimulation ulnaire, seulement lors de la tâche de *reach to grasp* (test de Student, p-valeur $< 0,05$). Cette facilitation par la stimulation du nerf ulnaire est retrouvée chez les 12 sujets ayant participé à l'expérience, et seulement lors de cette tâche. L'ISI moyen d'apparition de cette facilitation est $8,8 \pm 0,3$ ms avec un minimum à 7 ms et un maximum à 11 ms.

La figure 6.1b montre, à l'ISI optimal de chaque sujet (ISI où apparaît la plus forte facilitation), la facilitation moyennée du PEM du *FCR* des 12 sujets après stimulation du nerf ulnaire, lors des trois tâches.

L'amplitude de l'EMG du *FCR* est identique durant les trois tâches (ANOVA, p-valeur = 0,34) ainsi que l'intensité de stimulation de la *TMS* (ANOVA, p-valeur = 0,23). En revanche, la taille du PEM est plus petite lors de la tâche de contraction tonique (ANOVA, p-valeur $< 0,05$). Ceci est expliqué avec les courbes de recrutement présentées dans le papier original, qui montre une différence dans le recrutement total de motoneurons (valeur du PEM au plateau) selon les tâches (figure 4).

La facilitation du PEM par la stimulation du nerf ulnaire est significativement plus importante lors du *reach to grasp*, et cela en tenant compte de la différence de taille du PEM (ANCOVA, p-valeur $< 0,001$). Un test de Fisher entre les tâches permet de montrer qu'il ne s'agit pas d'une erreur de type I, c'est à dire un rejet de l'hypothèse nulle (les moyennes sont égales) alors qu'elle est vraie (p-valeur $> 0,001$).

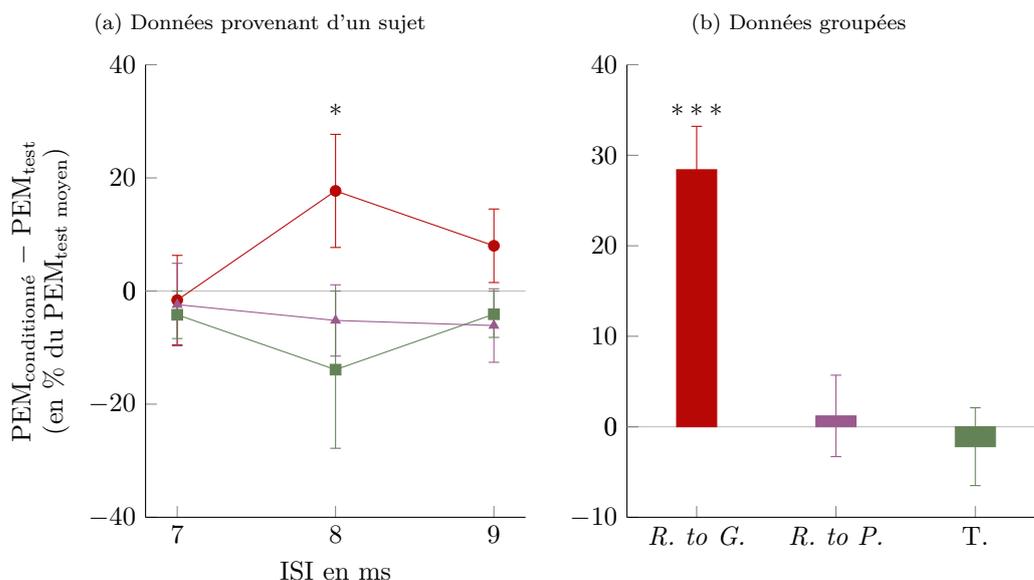


FIGURE 6.1. : Influence de la tâche motrice sur la facilitation du PEM du *FCR* par une stimulation ulnaire ($0,75 \times$ le seuil moteur de l'*ADM*). La facilitation est visualisée par la différence d'aire entre le PEM conditionné et le PEM test et est exprimée en pourcentage du PEM test moyen. Les barres verticales correspondent à l'erreur type. (a) : données provenant d'un seul sujet. La facilitation du PEM est visualisée en fonction de l'intervalle inter stimulation (ISI) entre la stimulation ulnaire et la *TMS* et en fonction de la tâche (*reach to grasp*, *reach to point* et contraction tonique). * représente une p-valeur $< 0,05$ après un test de Student. (b) : données provenant de 12 sujets. La facilitation du PEM est visualisée en fonction de la tâche (*reach to grasp*, *reach to point* et contraction tonique). *R. to G.* : *reach to grasp*; *R. to P.* : *reach to point*; *T.* : contraction tonique. *** représente une p-valeur $< 0,001$ à la suite d'une ANCOVA.

—●— *Reach to grasp* —▲— *reach to point* —■— contraction tonique

6.2. Différence de facilitation propriospinale du PEM entre les phases de *reaching* et de *grasping* durant le *reach to grasp*

La figure 6.2 illustre l'effet de la stimulation ulnaire sur le PEM du *FCR* lors de la phase de *reaching* et lors de la phase de *grasping* au cours d'un même mouvement de *reach to grasp*, sur un seul sujet (figure 6.2a), et sur les 13 sujets (figure 6.2b) ayant participé à l'expérience. Le déclenchement de la stimulation ulnaire et de la *TMS* par rapport au début du mouvement est resté le même que lors de l'expérience décrite en 6.1. Les stimulations sont donc appliquées à la fin de la phase de *reaching*. En revanche, lors de la phase de *grasping*, ces stimulations sont déclenchées au moment du contact de la main avec l'objet à attraper. Une facilitation significative du PEM par la stimulation ulnaire est observée lors du *reaching* mais pas lors du *grasping* dans la figure 6.2a aux ISI 8 et 9 ms (test de Student avec une p-valeur $< 0,05$). Cette facilitation est retrouvée chez les 13 sujets avec un ISI moyen de $8,8 \pm 0,3$ ms comme le montre la figure 6.2b, en les groupant selon l'ISI optimal, c'est à dire l'ISI laissant apparaître la plus grande facilitation.

Malgré la présence d'une facilitation chez 5 sujets lors de la phase de *grasping*, la facilitation due à la stimulation ulnaire est significativement plus importante lors de la phase de *reaching* (test de Student avec une p-valeur < 0,001).

L'amplitude de l'EMG du *FCR*, l'intensité des *TMS* et la taille des PEM sont similaires durant les deux phases (p-valeur > 0,05 pour les trois ANOVA).

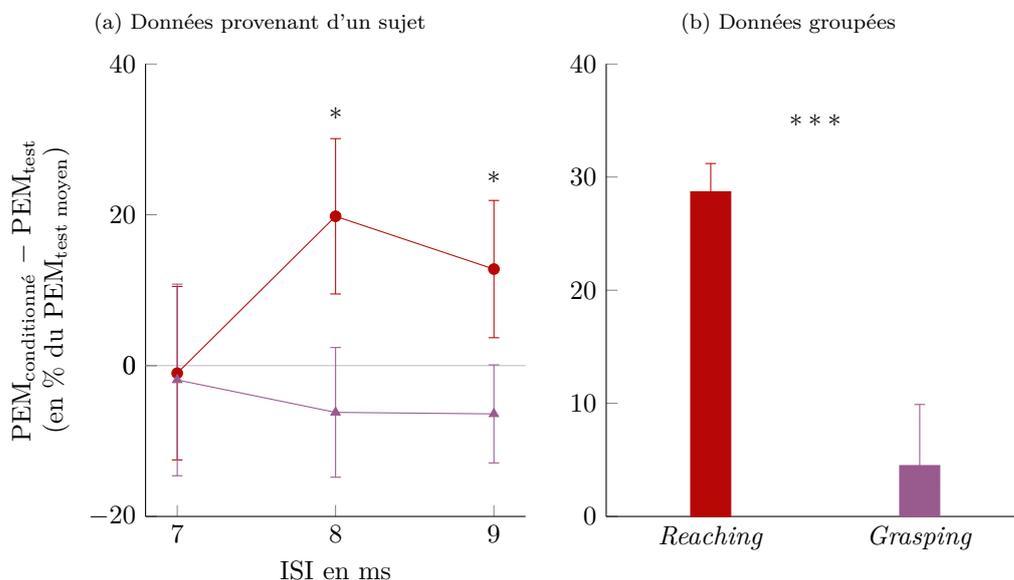


FIGURE 6.2. : Différence de facilitation du PEM par la stimulation ulnaire lors de la phase de *reaching* et lors de la phase de *grasping* au cours d'un même mouvement de *reach to grasp*. La facilitation est exprimée par la différence entre l'aire du PEM conditionné par la stimulation ulnaire et l'aire du PEM test, en % du PEM test moyen. Les barres verticales représentent l'erreur type. (a) Données obtenues chez un sujet : la facilitation du PEM exprimée en fonction de l'ISI lors de la phase de *reaching* et lors de la phase de *grasping*. * représente une p-valeur < 0,05 après un test de Student. (b) Données groupées de 13 sujets : la facilitation du PEM est exprimée en fonction de la phase de *reaching* et de la phase de *grasping*. *** représente une p-valeur < 0,001 après un test de Student.

—●— *Reaching* —▲— *Grasping*

6.3. Influence de l'intensité de la stimulation conditionnante

La figure 6.3 montre l'influence de l'intensité de la stimulation du nerf ulnaire sur la facilitation du PEM lors des tâches de *reach to grasp*, de *reach to point* et de contraction tonique (figure 6.3a), et lors des phases de *reaching* et de *grasping* (figure 6.3b) obtenue chez 13 sujets. En augmentant l'intensité de la stimulation du nerf ulnaire de $0,75\times$ à $1\times$ le seuil moteur de l'*ADM*, les interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux excitateurs sont recrutés [Nicolas *et al.*, 2001]. La figure 6.3 montre que l'influence de l'intensité de la stimulation ulnaire sur la facilitation du PEM change selon la tâche (ANOVA à deux facteurs avec une p-valeur < 0,001), que la facilitation du PEM est aussi influencée par l'intensité de la stimulation du nerf ulnaire (p-valeur

< 0,001) et que l'intensité et la tâche interagissent (p-valeur < 0,001).

En augmentant l'intensité de la stimulation ulnaire, la facilitation du PEM disparaît. Il n'y a alors plus aucune différence de facilitation entre les différentes tâches et phases.

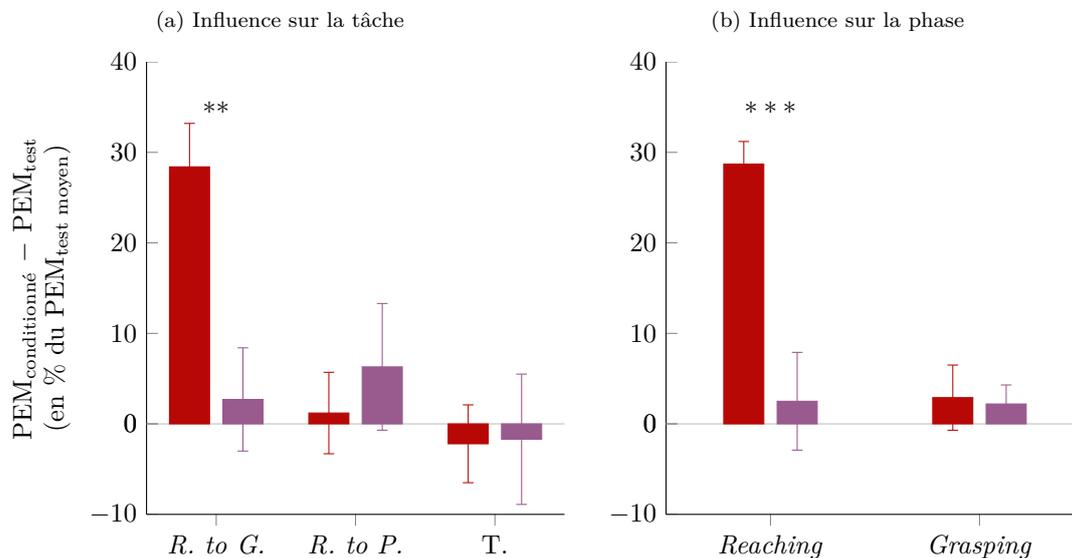


FIGURE 6.3. : Influence de la variation de l'intensité de la stimulation du nerf ulnaire sur la facilitation du PEM en tenant compte de la tâche et de la phase du *reach to grasp* sur 13 sujets. (a) Moyenne des différences entre l'aire du PEM conditionné et l'aire du PEM test, exprimée en % du PEM test moyen, avec une intensité de stimulation du nerf ulnaire égale à $0,75 \times$ et $1 \times$ le seuil moteur de l'ADM (MT) lors des tâches de *reach to grasp* (*R. to G.*), de *reach to point* (*R. to P.*) et de contraction tonique (*T.*). ** représente une p-valeur < 0,01. (b) Moyenne des différences entre l'aire du PEM conditionné et l'aire du PEM test, exprimée en % du PEM test moyen, avec une intensité de stimulation du nerf ulnaire égale à $0,75 \times$ et $1 \times$ le seuil moteur de l'ADM lors de la phase de *reaching* et de *grasping* lors d'un mouvement de *reach to grasp*. *** représente une p-valeur < 0,001.

■ 0,75xMT ■ 1xMT

Chapitre 7.

Relation entre le système propriospinal C3-C4 et le cortex pré-moteur ventral

7.1. Protocole 1 : effet de la stimulation du nerf médian sur le PEM

Il a été montré que la stimulation du nerf médian pouvait inhiber un réflexe T de l'*ECR* avec un ISI plus long que celui attendu par une inhibition transmise par des interneurons segmentaires localisés au même niveau médullaire que les motoneurons cibles [Lourenço *et al.*, 2007b]. Il s'avère que la stimulation périphérique active des neurones propriospinaux inhibiteurs des motoneurons de l'*ECR*. L'hypothèse du protocole 1 est que la stimulation du nerf médian, en activant les neurones propriospinaux inhibiteurs, puisse aussi inhiber un potentiel évoqué moteur (PEM). Il sera intéressant pour la suite de noter à quels ISI le PEM est le plus fortement inhibé.

La figure 7.1 montre le décours temporel de l'effet d'une stimulation du nerf médian sur le PEM de l'*ECR* chez un sujet. L'intensité de la *TMS* est ajustée de sorte que les PEM restent stables durant les séries expérimentales, et d'une amplitude aux environs des 10% du *M max* chez tous les sujets. L'intensité de la stimulation du nerf médian est égale à $2 \times$ le seuil moteur de l'*abductor pollicis brevis* (*APB*). Chaque point de la courbe représente la surface du PEM conditionné par la stimulation du nerf médian auquel est soustrait la surface du PEM test. Chaque point est exprimé en pourcentage du PEM test moyen et en fonction de l'ISI entre la stimulation du nerf médian et la *TMS* (la stimulation du nerf médian est déclenchée x ms avant la *TMS*).

Un PEM est dit inhibé par la stimulation périphérique lorsque le PEM conditionné est plus petit que le PEM test (donc inférieur à 100 % sur la figure 7.1). Ainsi, le décours temporel du sujet illustré sur la figure 7.1, le PEM est facilité à l'ISI 3 ms, puis est significativement inhibé à partir de 7 ms (test de Student, p -valeur $< 0,03$).

En moyennant les résultats obtenus chez les 6 sujets, l'inhibition du PEM commence en moyenne à $6,4 \pm 0,9$ ms et se termine en moyenne à $10,2 \pm 0,5$ ms. Le maximum d'inhibition est retrouvé entre 7 et 9 ms.

La courbe illustrée sur la figure 7.1 montre aussi une facilitation du PEM à l'ISI 3 ms.

Cette facilitation précédant l'inhibition du PEM est retrouvée chez 5 sujets sur 6. Cette facilitation apparaît à l'ISI moyen de $4,0 \pm 0,6$ ms.

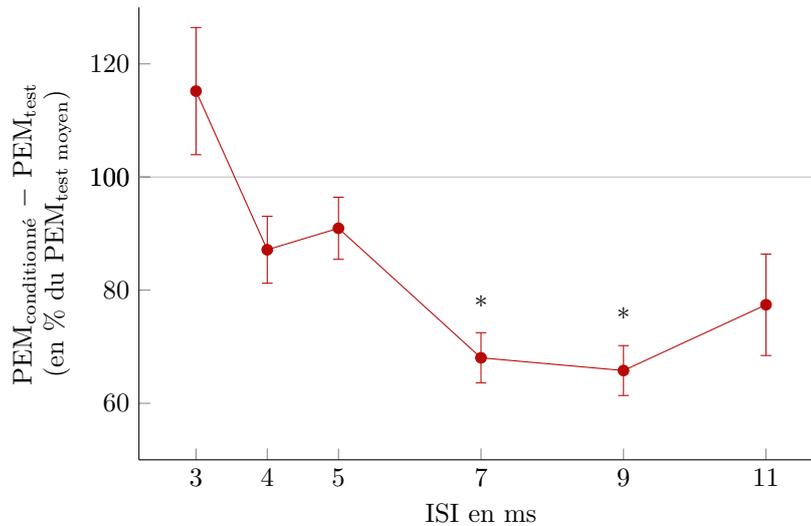


FIGURE 7.1. : PEM de l'*ECR* conditionné par une stimulation du nerf médian chez un sujet. Le PEM test – le PEM conditionné est exprimé en % du PEM test moyen et en fonction de l'ISI en ms, entre la stimulation conditionnante du nerf médian et la *TMS*. L'intensité de la *TMS* est égale à 10% du *M max*; l'intensité de la stimulation du nerf médian est égale à $2 \times$ le seuil moteur de l'*APB*. Les barres verticales correspondent à l'erreur type. * représente une p-valeur $< 0,03$.

7.2. Protocole 2 : effet de la *TMS*, appliquée sur le PMv ou M1, sur l'inhibition propriospinale

Nous voulons faire converger sur le même interneurone (le neurone propriospinal inhibiteur), des volées parcourant deux types d'afférences que nous pouvons activer avec la *TMS* et la stimulation du nerf médian. Il nous faut choisir le meilleur ISI entre ces deux stimulations pour être sûr qu'une convergence des volées provenant de ces deux types d'afférences puissent théoriquement se faire, et cela chez tous les sujets¹. La figure 7.1 nous montre que l'inhibition du PEM se manifeste pour des ISI compris entre 5 et 9 ms. L'inhibition est maximale aux ISI 7 et 9 ms. C'est donc à ces ISI que la volée périphérique et la volée descendante ont le plus de chance d'interagir. Ainsi, dans ce protocole de stimulations combinées, nous avons choisi des ISI de 5, 7 et 9 ms entre la stimulation du nerf médian et la *TMS*.

Notre hypothèse de protocole se base sur le fait que la stimulation du nerf médian et la *TMS* puisse activer les neurones propriospinaux inhibiteurs. La combinaison des deux stimulations activerait théoriquement plus de neurones propriospinaux inhibiteurs [Eccles et Lundberg, 1957], ce qui inhiberait d'autant plus les motoneurons activés par la stimulation tendineuse évoquant le réflexe T. Notre hypothèse est que l'inhibition propriospinale du réflexe T serait renforcée en combinant la stimulation du nerf médian et la *TMS*, que cette dernière soit appliquée au niveau de M1 et/ou au niveau de PMv.

Les effets de la stimulation du nerf médian et de la *TMS* appliquée en regard de M1, sur le

1. Chaque sujet possède des longueurs de membre différentes. Ces différences sont susceptibles d'influencer la latence d'arrivée d'un signal déclenché par la stimulation du nerf médian sur le neurone propriospinal inhibiteur. La latence des volées corticospinales induites par *TMS* pourra aussi différer entre chaque sujet.

réflexe T, sont visibles sur la figure 7.2. Les données présentées sont des données amplifiées dix-mille fois et proviennent d'un seul sujet. En 7.2a est démontré l'effet inhibiteur de la stimulation du nerf médian sur le réflexe T (en rouge). La *TMS* appliquée en regard de M1 ne modifie pas l'amplitude du réflexe T (en violet, 7.2b). La combinaison de la stimulation du nerf médian et de la *TMS* inhibe le réflexe T (en vert, 7.2c) au moins autant que la stimulation du nerf médian (7.2d).

Les résultats de nos expériences de convergence de volées montrent que trois sujets présentent une inhibition plus forte du réflexe T avec les stimulations combinées uniquement lorsque M1 est stimulé, cinq sujets uniquement lorsque PMv est stimulé. Chez 4 sujets, cette inhibition est retrouvée quelle que soit l'aire stimulée.

Du fait des différences inter-individuelles déjà évoquées [Pauvert *et al.*, 1998], la rencontre des volées descendantes et périphériques n'a pas forcément lieu au même ISI (5, 7 ou 9 ms) chez tous les sujets. Ainsi, l'ISI où est retrouvé le plus grand renforcement de l'inhibition du réflexe T après combinaison des stimulations est 5 ms chez 4 sujets, 7 ms chez deux sujets et 9 ms chez 6 sujets. Afin de comparer les effets induits par la stimulation de M1 et de PMv, les données ont été moyennées selon cet ISI dit optimal. C'est à dire que nous avons sélectionné, pour chaque sujet, l'ISI où l'inhibition du réflexe T est la plus forte, quelle que soit l'aire corticale stimulée (M1 ou PMv). Ainsi, la moyenne de l'ISI optimal pour les 12 sujets est de $7,2 \pm 0,5$ ms.

La figure 7.3 illustre la comparaison de la somme algébrique (en violet) des effets moyens induits par la stimulation du nerf médian appliquée seule et par la *TMS* appliquée seule, sur le réflexe T de l'*ECR*, et les effets moyens induits par la combinaison des deux stimulations (en rouge). Autrement dit, la figure 7.3 illustre les effets de la combinaison des stimulations sur le réflexe T, selon que la *TMS* soit appliquée sur M1 (colonnes de gauche) ou sur PMv (colonnes de droites), chez 12 sujets.

Une ANOVA à deux facteurs montre qu'il existe une différence significative entre la somme algébrique des effets induits par les stimulations appliquées seules, et l'effet induit par la combinaison des stimulations (p-valeur < 0,00001). Elle prouve aussi qu'il existe une différence significative selon l'aire stimulée (p-valeur < 0,00001) ainsi qu'une interaction significative entre ces deux facteurs (différences d'effets selon les stimulations et aire stimulée; p-valeur < 0,00001).

En effet, lorsque la *TMS* est placée en regard de M1, il n'y a pas de différence d'effets sur le réflexe T selon que les stimulations sont appliquées seules ou combinées ($20,5 \pm 4,5$ % contre $20,0 \pm 3,7$). Par contre, lorsque la *TMS* est placée en regard de PMv, la combinaison des stimulations inhibe plus fortement le réflexe T ($8,6 \pm 3,6$ % contre $17,1 \pm 2,3$ %).

Pour résumer, le réflexe T est plus fortement inhibé lorsque les deux stimulations sont combinées, et cela seulement lorsque la *TMS* est placée en regard de PMv.

Cependant, bien que les effets des stimulations combinées soient identiques selon que M1 ou PMv soit stimulé ($20,0 \pm 3,7$ contre $17,1 \pm 2,3$ %), les sommes algébriques des effets des stimulations délivrées seules sont différentes ($20,5 \pm 4,5$ % contre $8,6 \pm 3,6$ %). Comme les différences significatives décrites plus haut portent a priori sur les différences au sein de la classe « Somme », il est intéressant de se pencher en détail sur ces résultats. La stimulation du nerf médian (appliquée seule) inhibe autant le réflexe T lors des deux séances expérimentales ($15,9 \pm 4$ % contre $11,2 \pm 2,7$ %; test de Student apparié, p-valeur = 0,33). La *TMS* (appliquée seule) n'a pas d'effet significatif sur le réflexe T lorsqu'elle est appliquée sur M1 ($4,6 \pm 4$ %; test de Student comparé à une moyenne théorique, p-valeur = 0,28) ou sur PMv ($-2,6 \pm 2,9$ %; test de Student comparé à une moyenne théorique, p-valeur = 0,4). Les effets ne sont pas significatifs mais il est à noter que la *TMS* a tendance à inhiber le réflexe T lorsque M1 est stimulé, et a tendance à faciliter le réflexe T lorsque PMv est stimulé. Quoique non significatives, ces valeurs s'ajoutent (M1) ou se soustraient (PMv) à l'inhibition de base évoquée par la stimulation du nerf médian et donc la renforce (somme augmentée quand la *TMS* est appliquée sur M1) ou la réduit

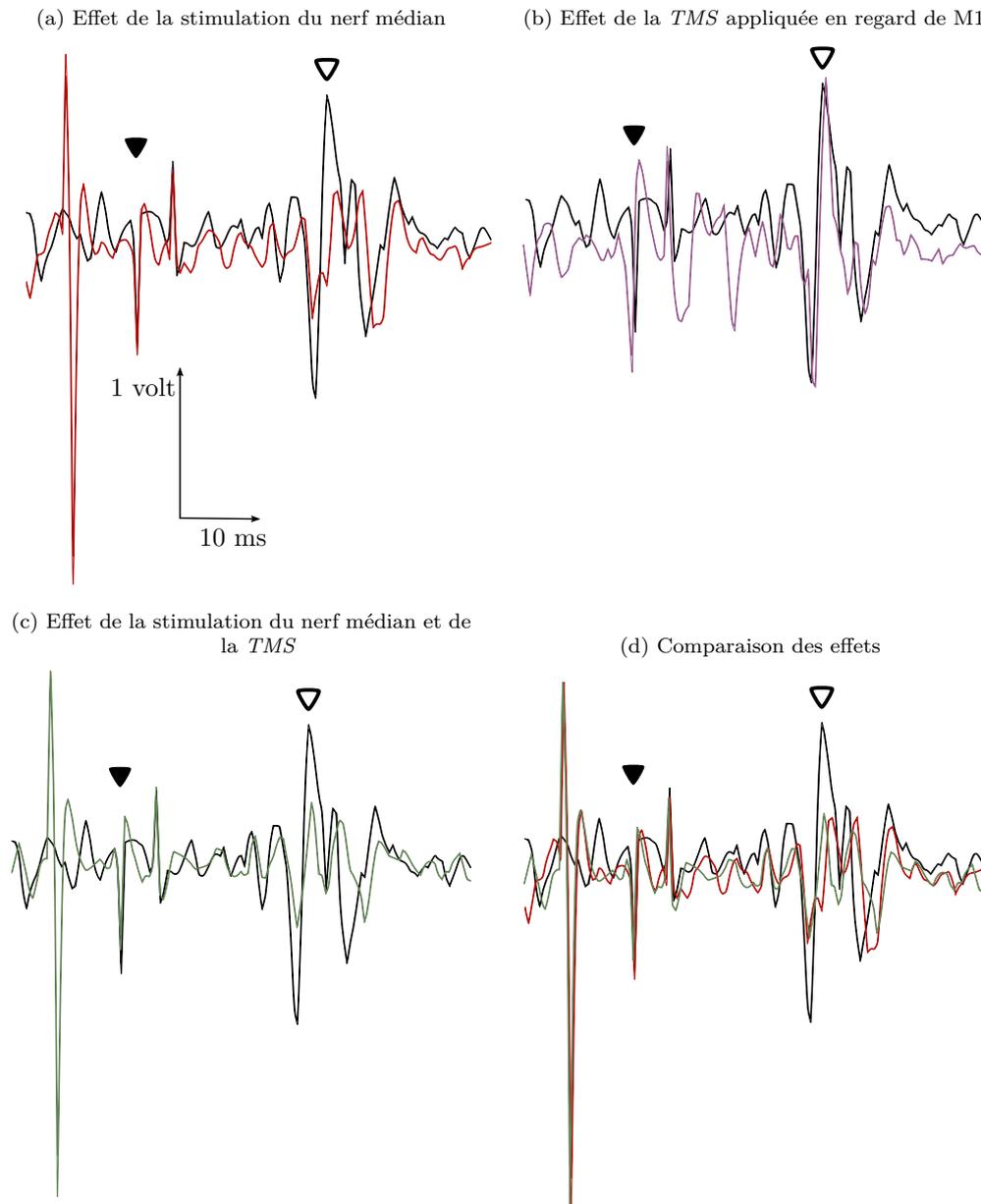


FIGURE 7.2. : Comparaisons des effets des différentes stimulations sur le réflexe T. Il s'agit des données brutes amplifiées ($\times 10\,000$) chez un même sujet lors d'un réflexe T conditionné ou non, exprimées en volts et au cours du temps (en millisecondes). Le triangle noir correspond à la frappe du marteau électromagnétique sur le tendon. Le triangle blanc indique la plus grande amplitude pic à pic du réflexe T. Le réflexe T non conditionné est dessiné en noir. (a) En rouge, le réflexe T est conditionné par le nerf médian ($2 \times$ le seuil moteur de l'APB). (b) En violet, le réflexe T est conditionné par une TMS appliquée en regard de M1 ($0,95 \times$ AMT de l'ECR). (c) En vert, le réflexe T est conditionné par la stimulation du nerf médian et par la TMS appliquée en regard de M1. (d) Comparaison des effets induits par la stimulation du nerf médian seule, et par la combinaison de la stimulation du nerf médian et de la TMS sur le réflexe T

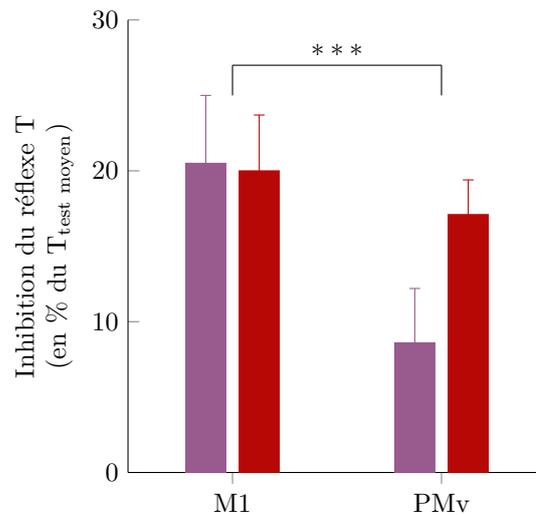


FIGURE 7.3. : Contrôle corticospinal à partir de M1 et du PMv. Comparaison de la somme algébrique (en violet) des effets inhibiteurs moyens de la stimulation du nerf médian appliquée seule et de la *TMS* appliquée seule sur le réflexe T de l'*ECR*, avec les effets inhibiteurs moyens issus des stimulations combinées (en rouge) du nerf médian et de *TMS* sur le réflexe T de l'*ECR*, en prenant l'ISI optimal de 12 sujets. L'inhibition (réflexe T test - réflexe T conditionné) est exprimée en % du réflexe T test moyen. La *TMS* est délivrée sur M1 (colonnes de gauche) ou sur PMv (colonnes de droite). L'intensité de la stimulation du nerf médian est égale à $2\times$ le seuil moteur de l'*APB*. L'intensité de la *TMS* est égale à $0.95\times$ *AMT* de l'*ECR*. Les barres verticales correspondent à l'erreur type. *** représente une p-valeur $< 0,00001$.

■ Somme ■ Combinée

(somme diminuée quand la *TMS* est appliquée sur le PMv). La différence entre les colonnes « Somme » n'est donc pas d'origine physiologique mais arithmétique.

Le plus important dans l'analyse de ces résultats est la comparaison entre la « somme » et la « combinaison ». Lorsque M1 est stimulé, aucune différence n'est révélée. Par contre, lorsque PMv est stimulé, l'inhibition est renforcée par la « combinaison » des stimulations.

7.3. Protocoles 3 et 4 : contrôle corticospinal des neurones propriospinaux inhibiteurs après inhibition de M1

Nous avons émis l'hypothèse qu'une interaction entre le PMv et les neurones propriospinaux inhibiteurs existe. Nous avons aussi posé l'hypothèse que cette interaction se faisait sans forcément passer par M1, autrement dit que le PMv pourrait projeter, directement ou indirectement, sur la moelle épinière en utilisant ses propres projections cortico-spinales [He *et al.*, 1993; Borra *et al.*, 2010; Verstynen *et al.*, 2011]. Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons inhibé transitoirement les transmissions synaptiques de M1, afin de montrer que l'interaction entre le PMv et les neurones propriospinaux inhibiteurs est toujours visible malgré ce traitement. C'est à dire que le renforcement de l'inhibition propriospinale du réflexe T par la stimulation du PMv persiste

lorsque M1 est en partie inhibé.

Cependant, l'efficacité du protocole de double *cTBS* n'a jamais été testée sur un PEM d'un muscle en contraction [Goldsworthy *et al.*, 2012]. Pour cela, un contrôle est effectué sur trois sujets et visible sur la figure 5.2 (voir 5.2.4).

L'inhibition du PEM est visible dès 15 min après le deuxième *cTBS*, et continue d'augmenter jusqu'à atteindre un maximum 25 min après le deuxième *cTBS*. Elle semble diminuer très rapidement par la suite. Il apparaît donc que la double *cTBS* permet d'inhiber des PEM d'un muscle en contraction.

Afin de rentabiliser au maximum l'inhibition de la transmission synaptique de M1, les 3 séries expérimentales impliquant les différents conditionnements du réflexe T, ont été réalisées 15 min après la deuxième *cTBS*. En effet, ces mesures ont pu être effectuées en 15 min chez chaque sujet c'est à dire dans une fenêtre temporelle où l'inhibition de M1 est à son « maximum » (entre 15 et 30 min après le double *cTBS*).

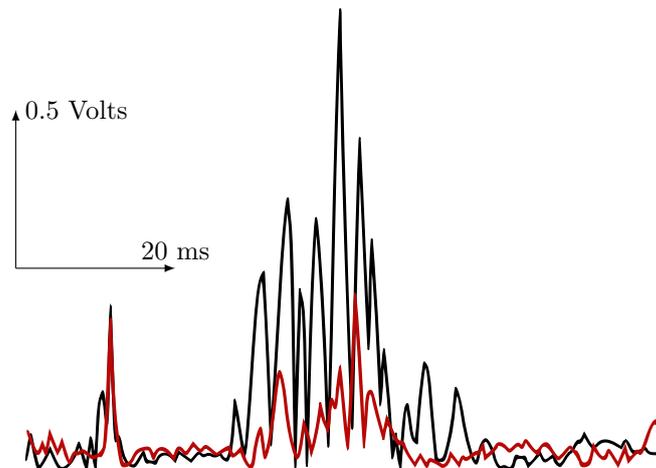


FIGURE 7.4. : Inhibition d'un PEM rectifié et amplifié ($\times 10\,000$) 15 min après le traitement de double *cTBS*. Le PEM pré *cTBS* est en noir, le PEM post *cTBS* est en rouge. Le sujet maintient une contraction constante de son *ECR* égale environ à 10% de sa force de contraction maximale, main fermée.

L'effet du traitement de double *cTBS* sur un PEM est visible sur la figure 7.4 et sur la figure 7.5 (moyenne des trois sujets, colonne violette).

En rouge, est représenté le renforcement de l'inhibition propriospinale moyenné et pris à l'ISI optimal, lorsque la *TMS* est placée au dessus du PMv, avant et après le double *cTBS*. Le renforcement de l'inhibition propriospinale équivaut à :

$$\frac{\text{effets des stimulations combinées} - \text{somme algébrique des effets induits par les stimulations isolées}}{\text{réflexe } T_{\text{test}} \text{ moyen}} \times 100$$

L'ISI optimal moyen des trois sujets entre la *TMS* et la stimulation du nerf médian est de $8,3 \pm 2,6$ ms (ISI de 7, 9 et 9 ms). Un renforcement de l'inhibition du réflexe T avec la combinaison des deux stimulations subsiste après le double *cTBS*. Il a tendance à augmenter ($7,4 \pm 2,6$ % contre $13 \pm 2,8$ %). Ainsi, malgré l'inhibition des transmissions synaptiques de M1, l'utilisation combinée des stimulations inhibe toujours plus le réflexe T que la somme algébrique des effets de chaque stimulation appliquées séparément.

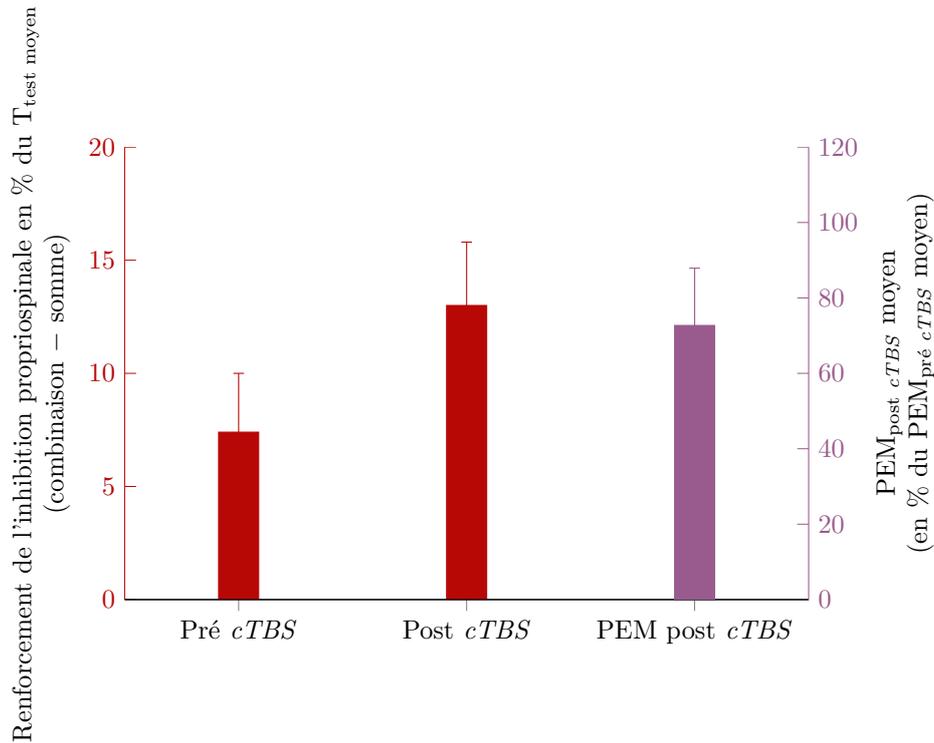


FIGURE 7.5. : Contrôle corticospinal de l'inhibition propriospinale par le PMv, avant et après une double *cTBS*, et contrôle de l'effet d'une double *cTBS* sur le PEM. Les barres verticales correspondent à l'erreur type. En rouge : renforcement de l'inhibition propriospinale, à l'ISI optimal chez trois sujets, lorsque la *TMS* est appliquée sur le PMv, avant et après une double *cTBS*. Les deux moyennes sont exprimées en % du T_{test} moyen. En violet : PEM de l'*ECR* post *cTBS* exprimés en % du PEM pré *cTBS* moyen, puis moyennés.

Cependant, il est légitime de se demander si, durant ces expériences, l'inhibition de M1 par double *cTBS* était bien effective. C'est pour cela que, en début et en fin d'expérience, nous avons dû contrôler l'excitabilité du cortex. Pour cela, nous avons effectué des séries de mesure du PEM avant le traitement par double *cTBS* et en fin d'expérience.

Ainsi, en violet est représenté la taille moyennée des PEM post *cTBS* en % des PEM pré *cTBS* moyen ($72,7 \pm 15,2$ %). Les PEM post *cTBS* sont plus petits que les PEM pré *cTBS*. Les résultats préliminaires des effets de la double *cTBS* n'ont pas été traités statistiquement en raison du faible nombre de sujets (3) inclus dans le protocole au moment de la rédaction du manuscrit. Néanmoins, ces premières données soutiennent l'hypothèse selon laquelle le renforcement de l'inhibition propriospinale par le PMv serait préservée après inhibition de M1.

Quatrième partie .

Discussion

Chapitre 8.

Activité du système propriospinal C3-C4 lors d'un mouvement de *reaching*

LES résultats de cette étude montrent que le système propriospinal facilite la contraction du *FCR* lors d'une tâche de *reach to grasp*. Cette facilitation n'est pas retrouvée pendant un *reach to point* ou une contraction tonique.

La facilitation de la contraction du *FCR* lors du *reach to grasp* est présente en fin de phase de *reaching*, mais disparaît lors de la phase de *grasping*.

L'augmentation de l'intensité de la stimulation du nerf ulnaire fait disparaître toute différence d'effet du système propriospinal sur la contraction du *FCR*, quelle que soit la tâche ou la phase du mouvement.

8.1. Facilitation du PEM par l'activation de neurones propriospinaux excitateurs

La stimulation du nerf ulnaire induit une facilitation du PEM du *FCR* à un ISI d'environ 8-9 ms chez les 12 sujets.

Pourtant, des calculs théoriques basés sur la distance entre les stimulations¹ et les motoneurons du *FCR* prédisent, pour une facilitation monosynaptique, un ISI d'environ 3 à 4 ms. Cette facilitation avec de longs ISI est retrouvée dans d'autres études, et est expliquée par l'activation de neurones propriospinaux excitateurs [Lourenço *et al.*, 2007b; Iglesias *et al.*, 2008].

Nous avons néanmoins voulu vérifier que cette facilitation n'avait pas lieu à un niveau motoneuronal. Pour cela, nous avons conditionné un réflexe H avec la stimulation du nerf ulnaire (voir la figure 5 du papier original). Aucune facilitation n'a été retrouvée. La convergence entre le PEM et la stimulation du nerf ulnaire a lieu à un niveau pré-motoneuronal [Mazevet *et al.*, 1996].

De plus, lorsque l'on augmente l'intensité de la stimulation du nerf ulnaire, la facilitation disparaît. Ceci est parfaitement cohérent avec l'architecture du système propriospinal décrit par d'autres études chez l'Homme. En augmentant l'intensité de stimulation, nous recrutons des interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux [Nicolas *et al.*, 2001].

Ces caractéristiques expérimentales correspondent à une activation de neurones propriospinaux excitateurs des motoneurons du *FCR*. Ces neurones propriospinaux sont dans notre cas, activés

1. La distance aux motoneurons de la position de la sonde de *TMS* et de l'emplacement des électrodes de stimulation du nerf ulnaire, en tenant compte d'une vitesse moyenne de propagation des signaux au travers des fibres de 70 m/s.

par la stimulation du nerf ulnaire² et par la *TMS*³. Les 3 à 4 ms de latence centrale⁴ de la facilitation du PEM s'expliqueraient par la position plus rostrale des neurones propriospinaux par rapport aux motoneurones du *FCR*. En effet, les volées périphériques ont un plus long trajet intraspinal à parcourir, dans le cas d'une convergence sur les neurones propriospinaux plutôt que sur les motoneurones. La disparition de la facilitation du PEM avec l'augmentation de l'intensité de stimulation du nerf ulnaire est expliquée par une différence de seuil d'activation des neurones propriospinaux excitateurs et des interneurones les inhibant [Gracies *et al.*, 1994b; Pauvert *et al.*, 1998; Nicolas *et al.*, 2001].

8.2. Recrutement des motoneurones selon les tâches

8.2.1. Contrôle des propriétés de recrutement des motoneurones

Malgré un ajustement de l'intensité de la *TMS* lors des trois tâches (*reach to grasp*, *reach to point* et contraction tonique), le PEM induit durant la contraction tonique est significativement plus petit. Ceci pourrait être dû à l'hétérogénéité de recrutement des motoneurones au sein du noyau de motoneurones entre les tâches. Nous avons donc étudié le recrutement par la *TMS*, des motoneurones du *FCR* durant une contraction tonique et le *reach to grasp*. Les courbes de recrutement du PEM lors du *reach to grasp* et de la contraction tonique sont visibles sur la figure 4 du papier original.

Sur ces courbes, nous pouvons voir que le PEM test de chaque tâche est situé sur la même portion de la courbe de recrutement (partie linéaire de la courbe). Cela signifie que les caractéristiques de recrutement des motoneurones sont similaires entre les tâches. Les différences de facilitation observées ne sont donc pas dues à une modification du recrutement motoneuronal selon les tâches.

Néanmoins, pour être absolument certain de se défaire de toute influence du recrutement motoneuronal sur les résultats, il est préférable de travailler sur une unité motrice à la fois. Ceci n'a pas pu être mis en place car les tâches étudiées sont des actions dynamiques.

8.2.2. Différences dans le recrutement motoneuronal

Ces courbes de recrutement nous montrent aussi que, selon la tâche, le PEM maximum est différent. Ce qui signifie que le nombre de motoneurones recrutés par la *TMS* est différent. Le *reach to grasp* permet de recruter un plus grand nombre de motoneurones par la *TMS* que la contraction tonique.

Cette différence peut être due à une excitabilité corticale accrue lors du *reach to grasp*. En effet, il a été montré qu'une tâche impliquant la co-activation de plusieurs muscles, ou nécessitant une grande précision, augmentait l'excitabilité corticale par rapport à une simple contraction tonique [Schieppati *et al.*, 1996; Devanne *et al.*, 2002].

Il est possible que cette différence ait aussi une origine spinale. En effet, il est connu que, chez le chat, le système propriospinal peut influencer le recrutement motoneuronal. Il existe différents sous-types de neurones propriospinaux caractérisés par leur connexions aux différents sous-types de motoneurones (rapides et lents). Ainsi, la vitesse du recrutement des motoneurones peut être

2. La stimulation du nerf ulnaire active des fibres du groupe I en provenance des fuseaux neuromusculaires de muscles intrinsèques de la main et des afférences cutanées de la main qui projettent sur les neurones propriospinaux [Malmgren et Pierrot-Deseilligny, 1988b; Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991].

3. La *TMS* active des projections descendantes capables d'activer les neurones propriospinaux excitateurs [Burke *et al.*, 1992a].

4. La latence centrale correspond à la différence entre la facilitation monosynaptique et la facilitation non monosynaptique.

altérée, sans toutefois contredire le principe de taille d'Henneman [Alstermark et Sasaki, 1986a]. Chez l'Homme, il a été montré que la distribution des connexions des neurones propriospinaux sur les motoneurones, permettait une excitation homogène de tous les types de motoneurones. Ainsi, un grand nombre de motoneurones, petits et grands, peuvent être activés presque simultanément [Marchand-Pauvert *et al.*, 2000].

De ce fait, la différence de taille du PEM lors du *reach to grasp* peut provenir d'un plus large recrutement de motoneurones et de plus gros motoneurones, que lors de la contraction tonique.

Cette différence dans le recrutement des motoneurones donne un avantage fonctionnel au *reach to grasp* : le recrutement plus rapide de grosses unités motrices. Ceci est parfaitement cohérent avec la notion de mouvements visuellement guidés nécessitant une grande rapidité d'exécution.

8.3. Une différence de retours proprioceptifs

La facilitation propriospinale du PEM est différente selon les tâches (*reach to grasp*, *reach to point* et contraction tonique) et selon les phases d'un mouvement de *reach to grasp*. L'origine de la modulation de l'activité du système propriospinal pourrait provenir d'une variation des retours proprioceptifs lors du mouvement. Il convient de rappeler que nos études portent sur la dernière partie du mouvement. En effet, la stimulation ulnaire est appliquée à environ 85% du temps total du mouvement. Donc, dans une fenêtre de temps qui, pour un mouvement de *reaching*, permet « classiquement ⁵ » une modification de sa trajectoire par des retours proprioceptifs [Jeannerod, 1988].

La stimulation du nerf ulnaire qui mime un retour proprioceptif depuis les muscles intrinsèques de la main vers les neurones propriospinaux, est comparable en intensité ⁶ entre les tâches et les phases. La différence de retours proprioceptifs ne provient donc pas de la stimulation électrique.

8.3.1. Différence de retours proprioceptifs selon les tâches

Les neurones propriospinaux excitateurs reçoivent des signaux proprioceptifs véhiculés par des fibres issues des muscles du bras, des muscles intrinsèques de la main, ainsi que de la peau [Malmgren et Pierrot-Deseilligny, 1988a; Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991; Gracies *et al.*, 1991].

Les mouvements de *reach to grasp* et de *reach to point* débutent avec la même position initiale du bras et de la main. Un entraînement préliminaire aux enregistrements est effectué afin de rendre les séquences motrices les plus reproductibles possible. Des goniomètres posés sur l'épaule, le coude et le poignet rendent compte des variations d'angles au niveau de ces articulations. Ces précautions sont effectuées pour permettre une meilleure comparaison entre les deux tâches. Ainsi, les deux mouvements apparaissent comme relativement similaires au niveau de l'épaule et du coude mais diffèrent légèrement au niveau du poignet, notamment à 20% et 40% du mouvement (Cf. figure 1.c, 1.d et 1.e du papier original). Une différence de mouvement du poignet implique une différence possible de retours proprioceptifs. Ces différences peuvent modifier la balance « excitation/inhibition », notamment au niveau des neurones propriospinaux et influencer la facilitation du PEM.

Au niveau électromyographique, il n'y a pas de différence lors du *reach to grasp* et du *reach to point* au niveau du deltoïde antérieur, de l'*extensor carpi radialis* (*ECR*) et du *FCR*. L'*ADM*, par contre, est beaucoup plus activé lors du *reach to grasp*. Une telle différence d'activation, et cela dès 50% du mouvement, c'est à dire suffisamment tôt pour être intégré par le système

5. Ce délai correspond au temps nécessaire à l'intégration d'informations périphériques, donc entre 300 et 700 ms. Ce délai suggère une intégration corticale, bien qu'une intégration propriospinale soit a priori beaucoup plus rapide.

6. Le seuil moteur de l'*abductor digiti minimi* (*ADM*) est similaire entre les tâches et les phases.

propriospinal, pourrait conduire à une différence de signaux transmis par les fibres sensitives proprioceptives vers les neurones propriospinaux excitateurs. Cette différence de signaux pourrait induire une différence d'activité des neurones propriospinaux et par conséquent, une différence de la facilitation du PEM.

Il est donc probable qu'une partie de la différence de facilitation propriospinale du PEM entre le *reach to grasp* et le *reach to point* soit issue d'une différence de retours proprioceptifs.

Cependant, lors du *reach to point*, du fait de la configuration de la main (poing fermé, index pointé), d'autres muscles intrinsèques sont activés. Les retours proprioceptifs dus à la contraction de ces muscles sont potentiellement capables d'alimenter aussi les neurones propriospinaux et leur interneurons inhibiteurs.

Malgré cela, aucune facilitation du PEM n'est observée. La transmission des signaux provenant des muscles intrinsèques de la main vers les neurones propriospinaux, pourrait être régulée par des commandes descendantes qui contrôlèrent l'inhibition pré-synaptique de ces projections [Burke *et al.*, 1992b]. Nous pourrions alors supposer que les retours proprioceptifs susceptibles d'alimenter les neurones propriospinaux soient définis à l'avance avec la sélection du mouvement.

Pour mieux comprendre les différences de retours proprioceptifs entre les deux tâches, nous pourrions effectuer des tâches de *reach to grasp* et de *reach to point* avec une configuration de la main très similaire entre les deux tout au long du mouvement. Par exemple, un *reach to point* effectué la main ouverte, avec une configuration similaire des doigts à celle nécessaire pour le *grasping* de l'objet. Ces tâches seraient contrôlées par capture de mouvements. Nous pourrions alors voir si la différence de configuration des doigts de la main peut influencer la facilitation propriospinale de nos deux tâches.

8.3.2. Différence de retours proprioceptifs selon la phase

La figure 6.2 (figure 6 du papier original) montre que lors d'une action de *reach to grasp*, la facilitation du PEM par une stimulation du nerf ulnaire a lieu durant la fin de la phase de reaching (à 85% du mouvement) mais pas pendant la phase de *grasping*. Ceci est explicable par le fait que, comme chez le chat, les projections cutanées situées dans la paume de la main sont capables d'inhiber très fortement les neurones propriospinaux excitateurs projetant sur les motoneurons du *FCR* [Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991]. De plus, il a été montré qu'à la fin d'une extension du coude, ce contrôle inhibiteur cutané est plus important et semble jouer un rôle dans la terminaison du mouvement [Pierrot-Deseilligny, 1996; D'Aponte *et al.*, 1999].

8.4. Une différence de signaux descendants

La facilitation du PEM due à l'activation de neurones propriospinaux excitateurs n'apparaît que lors du *reach to grasp* et pas pendant le *reach to point*. Nous avons vu en 8.3.1, qu'une partie de cette différence pouvait avoir une origine proprioceptive. Il est aussi connu que les neurones propriospinaux ainsi que leurs interneurons inhibiteurs, reçoivent des projections descendantes [Gracies *et al.*, 1994a; Pauvert *et al.*, 1998]. Il est donc probable qu'une partie de la différence de facilitation du PEM retrouvée entre le *reach to grasp* et le *reach to point* ait une origine descendante comme déjà suggéré en 8.2.2.

Parlons d'abord de la classification de nos deux tâches. Le *reach to point* est-il un mouvement dédié à la communication, ou un mouvement d'atteinte de cible guidée? Dans notre expérience, la tâche de pointage est une tâche non communicative et reste donc incluse en tant que tâche motrice visuo-guidée. En effet, une tâche de pointage communicative nécessite un sujet, un objet et un destinataire à notre communication [Cleret de Langavant *et al.*, 2011]. Nous avons seulement

un sujet et un objet. Notre tâche de *reach to point* n'est donc pas issue de l'activation d'aires spécifiques à la communication [Cleret de Langavant *et al.*, 2011].

Le *reach to grasp* et le *reach to point* possèdent une composante commune : le *reaching*. Le *reaching* suit une voie dite dorso-médiane en passant par le lobule pariétal supérieur (P1) et le cortex pré-moteur dorsal [Jeannerod, 1997]. Bien que la vocation des deux mouvements soit différente, il est possible que les aires impliquées soient relativement similaires compte tenu de la faible spécialisation apparente des réseaux dédiés aux mouvements de *reaching*. Ceci reste à relativiser du fait de la faible résolution de la technique employée (IRM fonctionnelle) pour la description de ces réseaux [Filimon, 2010].

Le *grasping* est distinct de la phase de *reaching*. Il serait géré par la voie dorso-latérale en empruntant le lobule pariétal inférieur (P2) et le PMv [Jeannerod, 1997]. Des observations faites sur des patients atteints de lésions du cerveau montrent que ces deux tâches paraissent autonomes l'une de l'autre [Lang *et al.*, 2005, 2006].

Néanmoins, le *grasping* peut influencer la phase de *reaching* [Roby-Brami *et al.*, 2000; Chouinard *et al.*, 2005; Davare *et al.*, 2006], et les voies de *grasping* et de *reaching* interagissent lors d'actions complexes [Cavina-Pratesi *et al.*, 2010b]. Nous savons aussi qu'une intention d'action spécifique (*reach to grasp* et *reach to point*) va induire différents recrutements d'informations visuelles, soulignant donc des différences au niveau des processus de réalisation de ces deux mouvements [Bekkering et Neggers, 2002; Van Elk *et al.*, 2010]. De plus, les caractéristiques d'un objet (forme, aspect de la surface et orientation par exemple) entraînent un traitement spécialisé pour chaque situation du mouvement de *reach to grasp* (vitesse, ouverture de la main, etc.) [Smeets et Brenner, 1999].

Il semble donc plausible que le *reach to point* et le *reach to grasp* soient issus de voies ou d'interaction de voies corticales différentes. De ce fait, les commandes descendantes pour ces deux mouvements sont probablement différentes. Ces différences pourraient être responsables, en partie, de la différence de facilitation propriospinale retrouvée entre ces deux tâches. Ceci impliquerait qu'une partie de la commande motrice descendante est transmise aux motoneurones via le contrôle du système propriospinal.

Nous pouvons noter que seul le muscle FCR a été étudié. Il est possible que durant le *reach to point*, certains muscles bénéficient d'une facilitation propriospinale.

8.5. Contrôle du mécanisme de facilitation propriospinale

Lors d'une tâche de *power grip* statique, impliquant la contraction du FCR, la stimulation du nerf ulnaire facilite le PEM du FCR. La différence de facilitation du PEM entre la tâche de *power grip* et la contraction volontaire tonique du FCR se manifeste pour une forte intensité de stimulation ulnaire⁷. Il est suggéré que le contrôle de l'activité du système propriospinal lors d'un *power grip* statique se fait par levée de l'inhibition *feedback*. Autrement dit, une diminution de signaux descendants vers les interneurons inhibiteurs *feedback* des neurones propriospinaux [Iglesias *et al.*, 2007].

Le même contrôle du système propriospinal est observé sur un muscle de l'épaule pour une tâche de *grip lift*, où le sujet doit soulever un poids avec sa main et le maintenir en l'air. L'étude du système est effectuée juste avant l'arrêt de levée du bras et son maintien statique en l'air pendant 3 s. Nous considérons que le muscle étudié est plutôt en contraction statique que dynamique. Là encore, la différence de facilitation du PEM entre la tâche de *grip lift* et la tâche de contraction

7. L'intensité de stimulation se situe au dessus du seuil d'activation des interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux.

tonique volontaire se révèle à des intensités de stimulation forte⁸. Il est là aussi suggéré une dysfacilitation descendante des interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux excitateurs [Roberts *et al.*, 2008].

La dysfacilitation du système inhibiteur *feedback* est importante lors d'une tâche statique. En effet, les interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux sont moins sensibles aux retours proprioceptifs qui permettent alors pleinement l'activation des neurones propriospinaux excitateurs.

Comme illustré dans la figure 6.3, la différence de facilitation du PEM entre les tâches et les phases n'apparaît qu'avec une intensité de stimulation ulnaire faible ($0,75\times$ contre $1\times$ le seuil moteur de l'*ADM*). Ces résultats sont en apparente contradiction avec ceux précédemment cités.

En effet, dans notre étude, si le contrôle du système propriospinal impliquait une levée d'inhibition *feedback* du système propriospinal, la facilitation serait toujours visible avec l'augmentation de l'intensité de la stimulation du nerf ulnaire.

Comme nos observations sont faites sur des mouvements dynamiques et non statiques, nous supposons que le contrôle du système propriospinal peut varier selon le type de mouvement à effectuer. Ainsi, nous proposons deux hypothèses à cette différence de facilitation propriospinale lors d'un mouvement de *reach to grasp* :

Inhibition feedforward Il y a une régulation de l'activité des neurones propriospinaux au travers du système d'inhibition⁹ *feedforward*. Ce système est insensible aux signaux périphériques [Alstermark *et al.*, 1984c]. Selon le mouvement à exécuter, les commandes descendantes vont ajuster l'état d'inhibition du système propriospinal afin de laisser s'exprimer seulement les neurones propriospinaux pertinents en fonction des besoins. On ne peut conclure à une levée d'inhibition lors du *reach to grasp* ou à une excitation de ces neurones dans le cas d'un *reach to point*.

Excitation descendante L'excitation des neurones propriospinaux lors de la tâche de *reach to grasp* est assurée par des commandes descendantes excitatrices. Cette deuxième hypothèse semble mieux cadrer avec le contexte d'un mouvement dynamique. Ces deux hypothèses ne sont cependant pas exclusives entre elles.

Ainsi, durant le *reaching*, une excitation descendante est compatible avec un recrutement focalisé de neurones propriospinaux qui aideront à recruter le plus vite possible des unités motrices rapides. La non dysfacilitation du système inhibiteur de *feedback* permet un ajustement au cours du mouvement par les retours proprioceptifs, mais sera surtout importante lors de la terminaison du mouvement.

8.6. Questionnement quant aux commandes descendantes et à l'utilisation de la *TMS*

La *TMS* est un outil qui induit un désordre dans un processus d'information en cours [Walsh et Cowey, 2000]. Les deux hypothèses de contrôle du système propriospinal vues en 8.5 laissent supposer qu'une simple excitation des cellules pyramidales du cortex moteur primaire par la *TMS* ne peut pas reproduire la subtilité chronologique et spatiale de ces commandes motrices.

Nous pouvons alors nous demander comment cette facilitation propriospinale subsiste, et cela sans altérer par exemple, le mouvement lors d'un *reach to grasp* malgré l'utilisation de la *TMS*.

8. Dans ce cas, une différence de l'intensité de la *TMS*.

9. Nous n'avons pas la capacité expérimentale de différencier chez l'Homme un système en *feedback* et en *feedforward* au sein du système d'interneurones inhibiteurs des neurones propriospinaux.

Avec le muscle ciblé au repos, nous pouvons supposer que la *TMS* n'influence pas tous les neurones de la zone ; certains circuits restent encore fonctionnels malgré la décharge et la commande reste intacte. Les autres neurones activés par la *TMS* pourraient peut-être appuyer la commande déjà existante et « forcer » ainsi la visualisation du phénomène¹⁰ dans notre fenêtre d'observation.

Néanmoins, nous pouvons supposer qu'une activation musculaire volontaire permet de focaliser la *TMS*. En effet, les cellules corticales impliquées dans la contraction sont activables plus rapidement et facilement. La *TMS* aura tendance à activer ensuite les cellules ayant un degré d'excitation sous-liminaire. Or, il a été montré au niveau des zones corticales représentant les muscles du poignet, une inter-connectivité entre le muscle ciblé, ses synergistes mais aussi ses antagonistes [Capaday *et al.*, 1998]. Autrement dit, du fait de l'existence de ces connexions, il est possible que la *TMS* ait tendance à activer les synergistes de la contraction musculaire, dont les cellules corticales se trouvent probablement activées ou dans un état sous-liminaire. Ce faisant, la *TMS* permettrait l'amplification de commandes descendantes et favoriserait leur observation. Par contre, nous pouvons nous demander quelles seraient les conséquences de l'activation par la *TMS* des cellules corticales représentatives des antagonistes sur cette commande motrice ?

Ces questions nous ont amené à faire très attention au muscle du poignet stimulé majoritairement par la *TMS*. C'est pour cela que lors de nos expériences, nous avons modifié l'angle du mouvement de *reaching* de sorte que le *FCR* soit beaucoup activé que l'*ECR*. De cette façon, il semble que nous ayons pu discriminer l'activation corticale de la zone de représentation du *FCR* de la zone de représentation de l'*ECR*¹¹.

8.7. Signification fonctionnelle

L'inhibition des neurones propriospinaux excitateurs n'affecte pas la capacité d'excitabilité du motoneurone. Ainsi, la régulation de la facilitation propriospinale n'encombre pas le motoneurone qui reste apte à recevoir d'autres commandes.

Le système propriospinal excitateur peut donc réguler le mouvement en toute subtilité avec l'intégration des signaux en provenance des multiples afférences qui le contrôlent. Il ne parasitera cependant jamais la venue d'ordres agissant directement sur le motoneurone [Lundberg *et al.*, 1987]. Le mouvement du bras peut alors être régulé par les retours proprioceptifs, tout en restant disponible à, par exemple, un soudain changement de trajectoire.

L'autre intérêt du système propriospinal est sa capacité à intégrer très rapidement¹² des informations périphériques et descendantes. Il est donc capable d'ajuster l'activité des motoneurones afin de répondre de la meilleure façon possible à la situation en cours.

8.7.1. Assistance d'une tâche de préhension statique

Pour rappel, les signaux périphériques capables d'exciter les neurones propriospinaux sont aussi dirigés vers les interneurons inhibiteurs de ces derniers.

Lors d'une tâche de *grip* statique¹³, il y a une dysfacilitation descendante des interneurons

10. Besoin de rapporter cette facilitation, lors d'une fenêtre d'observation très ponctuelle, à un état basal qui n'est peut être pas dénué complètement d'activité propriospinale. Ces phénomènes peuvent de plus être difficiles à visualiser à l'EMG, d'où le besoin de « forcer » son apparition.

11. Nous avons contrôlé l'EMG de l'*ECR* en même temps que l'EMG du *FCR* pour être certain que les PEM dans le *FCR* étaient plus grands.

12. Plus rapidement que via une boucle trans-corticale.

13. Dans ces expériences, les deux tâches les plus facilitées sont les tâches où le sujet devait enserrer une balle en plastique (*power grip*) et où le sujet devait pincer entre le pouce et les quatrième et cinquième doigts de la main un clip à ressort (*precision grip*) [Iglesias *et al.*, 2007]. La différence entre les deux types de *grip* se situe au

inhibiteurs des neurones propriospinaux. Les signaux périphériques vont alors surtout permettre l'activation des neurones propriospinaux excitateurs. Ces derniers seront libres de pleinement faciliter la contraction des muscles du poignet pour, par exemple, mieux stabiliser la main et faciliter la réalisation de la tâche en cours [Iglesias *et al.*, 2007]. Les caractéristiques d'intégration du système propriospinal permettent à des signaux en provenance de la main (*power grip*), d'influencer des muscles proximaux, agissant au niveau de l'épaule [Roberts *et al.*, 2008]. Le système propriospinal paraît donc très important pour influencer la commande motrice en cours, en fonction des retours issus de la main. Il semble essentiel pour assister un *grip* statique.

Il est vrai cependant que la dextérité est réalisée principalement par les muscles intrinsèques de la main [Reilly et Hammond, 2006] et que le système propriospinal n'est pas, a priori, connecté à ces muscles chez l'Homme [Pierrot-Deseilligny, 1996]. Néanmoins, les muscles extrinsèques de l'Homme reçoivent de très puissantes connexions propriospinales. Or, ces muscles extrinsèques de la main facilitent l'interdépendance des doigts de la main, sans pour autant être capables de faire bouger les doigts de façon complètement indépendante [Reilly et Schieber, 2003]. Ces muscles extrinsèques sont donc des acteurs majeurs dans la configuration des doigts de la main mais aussi dans son support, et cela de la façon la plus adéquate possible avec la fonction en cours. Nous pourrions donc alors proposer que, chez l'Homme, même sans influencer les muscles intrinsèques de la main, le système propriospinal soit impliqué dans la manifestation de la dextérité au cours d'un *grip* statique. En effet, il pourrait permettre un contrôle de la position des angles articulaires favorables aux mouvements de manipulations.

8.7.2. Assistance d'une tâche de précision dynamique

Chez le chat, au cours d'un mouvement dynamique, les différents sous groupes de neurones propriospinaux sont activés en cohérence avec les besoins de recrutement des motoneurones : les grandes unités motrices en premier pour l'initiation du mouvement, puis les petites unités motrices pour ajuster le mouvement [Alstermark et Sasaki, 1986a]. Ces phases correspondent à la division d'un mouvement de *reach to grasp* en une phase initiale, rapide, et une phase terminale, plus lente, qui semble commencer à 75 % du temps total du mouvement [Jeannerod, 1984].

L'hypothèse d'une activation descendante des neurones propriospinaux excitateurs permet une focalisation spatiale et temporelle du recrutement propriospinal. Ces neurones propriospinaux peuvent alors faciliter l'activation des noyaux moteurs en adéquation avec le mouvement prévu. Les caractéristiques de distribution des connexions des neurones propriospinaux aux différents types de motoneurones, permettent un recrutement presque simultané d'un grand nombre de motoneurones, petits ou grands [Marchand-Pauvert *et al.*, 2000]. Ceci convient parfaitement avec l'initiation d'un mouvement.

Dans notre étude, le PEM du *FCR* est facilité par l'activation des neurones propriospinaux (voir 6.1). Ainsi, au cours du *reaching*, les neurones propriospinaux excitateurs pourraient faciliter le recrutement d'unités motrices rapides, typiques d'un mouvement dynamique, du fléchisseur du poignet.

Notre étude montre aussi que cette facilitation propriospinale du PEM du *FCR* disparaît lors du *power grip* (voir 6.2). À ce moment là, la main est en contact avec l'objet. Or nous savons que la stimulation des afférences cutanées de la paume de la main a un effet inhibiteur très fort sur l'excitation propriospinale. Les signaux véhiculés par les afférences cutanées de la main activent les interneurones inhibiteurs *feedback* des neurones propriospinaux [Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991]. Cela signifie qu'à ce moment, l'inhibition *feedback* n'est pas dysfacilitée, comme lors d'une tâche statique. Ainsi, lors de la phase plus lente du mouvement (comme décrit plus haut), donc plus propice à subir des ajustements, il semble qu'il y ait un intérêt à ce que l'inhibition *feedback*

niveau de l'indépendance des mouvements des doigts de la main [Heffner et Masterton, 1983].

soit fonctionnelle. En effet, l'inhibition *feedback* peut aider à influencer la commande motrice du bras en fonction des afférences périphériques reçues, et notamment celles de la main. Cette dysfacilitation propriospinale est de plus une aide à la terminaison du mouvement. L'absence de dysfacilitation de l'inhibition *feedback* est cohérente avec la théorie d'une commande excitatrice descendante focalisée sur les neurones propriospinaux excitateurs pertinents.

Nous nous trouvons face à deux composantes du contrôle du système propriospinal qui peuvent être incluse dans un modèle dit « hybride » du mouvement [Desmurget et Grafton, 2000] ; la commande descendante excitatrice des neurones propriospinaux au début du mouvement, correspondant à la composante *feedforward* du modèle. L'inhibition *feedback* des neurones propriospinaux excitateurs correspond à la composante de *feedback* du modèle. La possible implication du système propriospinal au sein d'un tel modèle du mouvement sera plus amplement discutée dans la conclusion (voir 10).

Comme déjà expliqué en 8.7.1, ce n'est pas parce que le système propriospinal n'est pas directement connecté aux motoneurones des muscles intrinsèques de la main qu'il n'a pas d'importance dans la dextérité. Nous pouvons même ajouter que la facilitation de synergies plus proximales qu'au niveau de la main, permet une plus grande vitesse d'exécution de mouvements de très haute dextérité (piano) [Furuya *et al.*, 2011]. Nous assumons donc que le système propriospinal est important dans l'exécution d'une action de dextérité à la suite d'un mouvement de *reaching*.

Une question se pose cependant. Le *reach to point* est plus rapide que le *reach to grasp* (383 ± 19 ms contre 413 ± 21 ms). Comment le *reach to point* peut-il être aussi rapide sans l'aide du système propriospinal pour faciliter l'activation des grosses unités motrices essentielles au départ du mouvement ? Cette question est biaisée sur deux points : i) Le mouvement de *reach to point* est raccourci déjà par la taille de l'index mais aussi par le fait que la cible soit collée sur le côté de l'objet. Alors que pendant le *grasping*, la main doit aller entourer l'objet, rajoutant encore une distance supplémentaire. Un contrôle par capture de mouvement permettrait de mieux nous éclairer quand à la vitesse réelle du mouvement. ii) Le muscle étudié est le *FCR*. Ce n'est pas lui qui permet l'initiation du mouvement, et son rôle dans la stabilisation du poignet pour une tâche de pointage ou de préhension diffère peut être. Une étude cette fois ci appliquée au biceps ou au deltoïde¹⁴ permettrait de statuer réellement sur l'implication du système propriospinal dans le *reaching* d'une action de *reach to point* non communicative.

8.7.3. Différence de contrôle du système propriospinal entre différentes tâches de préhension

Intéressons nous maintenant à la différence de contrôle du système propriospinal d'une tâche de préhension comme dans notre étude, avec celle utilisée par Iglesias *et al.* en 2007. En effet, pourquoi une telle différence hypothétique dans le contrôle du système propriospinal lors du *power grip* après un mouvement de *reach to grasp*, et lors d'une tâche de *precision grip* statique et de *power grip* statique ?

Est ce que la différence de contrôle du système propriospinal, est simplement due au fait que l'une des tâches soit statique et l'autre dynamique ?

Tout d'abord, il convient de rappeler que ces deux tâches sont différentes. En effet, dans un cas il s'agit d'une tâche de *precision grip* et dans l'autre une tâche de *power grip*. La première tâche étant discriminée de la seconde par des mouvements des doigts indépendants [Heffner et Masterton, 1983].

14. Le problème de ces muscles étant la difficulté à discerner une facilitation au sein de leur EMG. Il faut donc travailler sur une seule unité motrice. Cependant, une étude en *post stimulus time histogram* au cours d'un mouvement semble difficilement réalisable. Il pourrait être suggéré une étude avec électrodes profondes en *peri stimulus time histogram*.

De ce fait, les besoins de précision du mouvement sont différents. Donc, les besoins de contrôle du système propriospinal aussi. Le *power grip* pourrait peut être faire gagner en vitesse le mouvement ce qu'il lui fait perdre en précision. Finalement, ces deux tâches ne sont pas véritablement comparables d'un simple point de vue dynamique. Elles sont peut être aussi différentes au niveau de l'intention de l'action. Et cette différence du point de vue de l'action suggère un besoin de calcul différent [Smeets et Brenner, 1999].

Un besoin de calcul différent suggère aussi un traitement différent de la mise en place du mouvement. Autrement dit, le système propriospinal ne gérerait pas ces deux types d'action de la même façon. Ceci peut être appuyé par le fait que chez le macaque, après une lésion des projections descendantes sur le système propriospinal, le *power grip* ait récupéré beaucoup plus vite que le *precision grip* [Sasaki *et al.*, 2004; Isa *et al.*, 2007]. Le système propriospinal ne semble donc pas gérer de la même manière ces deux tâches. Aussi, nous ne pouvons clairement pas appliquer ces deux modèles de fonctionnement du contrôle du système propriospinal (contrôle pour une tâche statique et pour une tâche dynamique) sur des tâches diverses de la main, simplement selon leur dynamique.

Nous ne savons donc pas si ces différences de contrôle du système propriospinal ont lieu parce que la dynamique de l'action l'impose, ou parce que la précision de la tâche l'impose. Nous supposons que la dynamique de l'action joue un rôle important, car le même type de contrôle est retrouvé lors du *power grip* et lors du *precision grip* statique [Iglesias *et al.*, 2007]. Afin d'éclaircir cette question, il serait avisé d'étudier la facilitation propriospinale d'un PEM du *FCR* issue d'une stimulation du nerf ulnaire au cours d'un mouvement de *reach to grasp* se finissant par un *precision grip*, en s'intéressant particulièrement à la phase de *grasping*.

8.7.4. Comparaison de l'influence du système propriospinal sur le *Power grip* entre le macaque et l'Homme.

Notre étude montre que le *power grip* effectué à la suite d'une tâche de *reaching* est influencé par le système propriospinal qui aide à la terminaison du mouvement. Sans ce système, il est possible de penser que la fin du mouvement n'est plus aussi bien contrôlée. On assisterait à une perte de dextérité au cours de l'action.

Chez le macaque, il a été montré que la lésion des projections descendantes vers les neurones propriospinaux n'empêchait pas le *power grip*, mais détériorait le *precision grip* [Isa *et al.*, 2007]. Ceci laisse penser que chez le macaque, le système propriospinal n'interagit pas avec le *power grip*. Néanmoins, il convient de rappeler que lors de ces expériences, seules les projections descendantes sur les neurones propriospinaux sont coupées. Les neurones propriospinaux peuvent encore être activés par des afférences périphériques. De même, le système d'inhibition *feedback* des neurones propriospinaux est peut être encore actif. Ainsi, un contrôle du *power grip* similaire à celui que nous avons décrit après nos expériences, pourrait encore être fonctionnel chez un singe lésé.

8.7.5. Phylogénie du système propriospinal C3-C4

La transmission de la commande motrice vers les motoneurones, et donc le contrôle moteur, n'est pas identique chez tous les vertébrés; une des variations les plus spectaculaires étant le développement du néo-cortex ainsi que des voies cortico-spinales indirectes et directes.

Ainsi, chez les mammifères, plus les projections cortico-spinales projettent au plus près des motoneurones de la main, et plus l'espèce est dextre. Cette corrélation n'est pas retrouvée avec la taille du tractus corticospinal, qui pourtant n'a pas cessé d'augmenter en taille avec l'évolution du Primate [Heffner et Masterton, 1975, 1983]. En s'intéressant aux espèces théoriquement proches de la lignée évolutive de l'Homme, il a été montré que la dextérité augmentait avec la diminution

du nombre de synapses séparant le cortex des motoneurones, ainsi que de la capacité de ces projections à dépasser les segments cervicaux de la moelle [Heffner et Masterton, 1983].

Le système propriospinal C3-C4 a aussi été étudié sur diverses espèces de mammifères et semble afficher des différences de structures (notamment au niveau de son contrôle inhibiteur) et donc de fonctions [Nakajima *et al.*, 2000].

Ces observations permettent de conclure que la dextérité, chez les primates proches de l'Homme et chez l'Homme, est devenue majoritairement une affaire cortico-motoneuronale directe. La voie cortico-motoneuronale aurait, au cours de l'évolution des Primates, pris le dessus sur, entre autres, le système propriospinal C3-C4 [Lemon *et al.*, 2004]. Ainsi, Roger N. Lemon commentait en 2003 : « *the functional role of propriospinal pathways in natural, voluntary movement performance clearly needs further evaluation* ».

Néanmoins, comme Isa *et al.* le font remarquer en 2007, les voies indirectes sont conservées au cours de l'évolution. A priori, elles sont encore utilisées. En effet, il est montré que le système propriospinal transmet la commande motrice vers la main lors d'une tâche demandant de la dextérité [Alstermark *et al.*, 2011a; Kinoshita *et al.*, 2012]. De plus, chez l'Homme, chez qui la voie cortico-motoneuronale est la plus développée et chez qui le système propriospinal ne projette plus sur les muscles intrinsèques de la main, il a été montré que ce système était toutefois capable de transmettre une partie de la commande motrice lors de tâches de préhension [Iglesias *et al.*, 2007]. Cette influence est certes indirecte, mais néanmoins importante.

Finalement, pour citer encore une fois Roger N. Lemon, il est probable que ces deux systèmes ont leur place dans le contrôle moteur de la dextérité : « *It will be important to prevent our "all-too-human" propensity for dichotomization, in which participating scientists tend to see the issue as a contest between two extreme views, neither of which is really tenable!* » [Lemon *et al.*, 2004].

Pour conclure, il est évident que le système propriospinal a évolué avec le reste du système moteur. Du fait de son évolution et de celle des autres voies, sa fonction a aussi probablement changé. Il est notamment étonnant de voir que la disparition des connexions propriospinales au niveau des motoneurones de la main chez l'Homme, ne se soit pas traduit par un désastre évolutif. En effet, il est communément admis que l'adaptation de l'Homme à son environnement s'est accomplie, en outre, grâce à la dextérité. Ceci laisse penser que l'utilisation majoritaire de la voie cortico-spinale directe, du point de vue de la dextérité, est vraisemblablement un avantage évolutif.

Nous pouvons suggérer que, au cours de l'évolution, le développement du néo-cortex et de la voie cortico-spinale directe a permis la conceptualisation de tâches de plus en plus complexes. Néanmoins, les tâches « anciennes », basiques, sont encore réalisables chez l'Homme. Il est probable que la proportion de la commande motrice qui passe par les voies indirectes et par les voies directes varie de façon très importante selon la « nouveauté » phylogénique de la tâche. La voie cortico-motoneuronale ne s'est pas forcément imposée sur les tâches réalisables par les voies plus « anciennes ». Il est notable que l'Homme, qui ne dispose plus de connexions propriospinales sur les muscles intrinsèques de la main, possède des muscles extrinsèques plus à même de faciliter des mouvements indépendants des doigts que le singe [Reilly et Schieber, 2003]. Ceci concorde bien avec une différence évolutive, même légère, du système moteur du bras, entre le singe et l'Homme.

Cette conclusion se base sur l'absence de connexions propriospinales sur les muscles intrinsèques de la main [Pierrot-Deseilligny, 1996]. Même si pour l'instant il n'y a aucune évidence pour prouver le contraire, toutes les possibilités expérimentales n'ont pas encore été explorées. Ainsi, ces connexions pourraient être testées en stimulant des afférences homonymes et avec le bras en mouvement. Une fois ces vérifications faites, notre point de vue sur l'influence du système propriospinal sur la dextérité pourrait être modifié.

Ces différences rappellent que l'extrapolation à l'Homme de données issues d'études de modèles animaux doit se faire avec prudence [Courtine *et al.*, 2007]. Ainsi, même si le modèle humain est très peu flexible en termes expérimentaux, il ne doit surtout pas être délaissé pour l'étude de son système moteur.

Chapitre 9.

Relations entre le système propriospinal C3-C4 et le cortex pré-moteur ventral

LES résultats de cette étude montrent que la stimulation du nerf médian inhibe le PEM de l'*ECR*, mais que la combinaison des stimulations (stimulation du nerf médian et *TMS*) n'inhibe pas plus le réflexe T lorsque la *TMS* est appliquée en regard de M1. On trouve cependant un renforcement de l'inhibition du réflexe T avec la combinaison des deux stimulations, lorsque la *TMS* est placée en regard du PMv. Ce renforcement de l'inhibition est sauvegardé même après lésion virtuelle de M1 par une double *cTBS*.

Il semble donc que le PMv et les neurones propriospinaux inhibiteurs interagissent et cela, peut être au travers de projections corticospinales directes issues de PMv.

9.1. Contrôle corticospinal du système propriospinal à partir de M1

9.1.1. Inhibition du PEM par une stimulation du nerf médian

Ce protocole nous permet d'obtenir les informations nécessaires à la mise en place du protocole expérimental principal (protocole 2) ; c'est à dire qu'il existe une interaction entre les neurones propriospinaux inhibiteurs et le PEM. Ce protocole nous donne aussi les ISI qui permettent une interaction entre la *TMS* et la stimulation du médian, nécessaires à la mise en place du protocole 2.

Inhibition du PEM par les neurones propriospinaux inhibiteurs

La figure 7.1 illustre une inhibition du PEM chez un sujet pour des ISI compris entre 7 et 11 ms. Pour les 6 sujets ayant participé à cette expérience, cette inhibition commence en moyenne à $6,4 \pm 0,9$ ms et se termine en moyenne à $10,2 \pm 0,5$ ms. Du fait de l'induction de volées plus ou moins tardives par la *TMS* et des différentes tailles des sujets, la synchronisation entre l'activation des motoneurones par les différentes volées induites par la *TMS* et l'activation des neurones propriospinaux inhibiteurs par les volées issues de la stimulation du nerf médian peut ne pas être identique d'un sujet à l'autre. L'inhibition du PEM n'est donc pas maximale au même ISI chez tous les sujets.

Nous remarquons qu'une facilitation du PEM est visible pour des ISI courts ($4 \pm 0,63$ ms). Il s'agit vraisemblablement d'une facilitation monosynaptique du motoneurone [Marchand-Pauvert *et al.*, 2000]. En effet, les signaux induits par la stimulation du nerf médian ne sont pas tous véhiculés vers les neurones propriospinaux inhibiteurs. Certains sont véhiculés par des projections directes excitatrices du motoneurone. Ces ISI sont les mêmes que ceux retrouvés par Iglesias *et al.* en 2007 (2 à 5 ms) lors d'une facilitation du PEM directement au niveau des motoneurones.

Nous voyons que les ISI permettant une interaction des volées directement sur le motoneurone sont beaucoup plus courts que ceux permettant une inhibition des motoneurones. La facilitation a lieu à des ISI environ égaux à 4 ms et l'inhibition à des ISI environ égaux à 8 ms. Ces 4 ms correspondent à la latence centrale de l'inhibition propriospinale retrouvée par Lourenço et al. [Lourenço *et al.*, 2007b]

En effet, Lourenço *et al.* en 2007 ont montré que la stimulation du nerf médian inhibe l'activation de motoneurones par un réflexe T, et cela pour des ISI plutôt tardifs (de 3 à 14 ms). Il est suggéré que l'inhibition est transmise par les neurones propriospinaux inhibiteurs. Avec une stimulation du nerf médian, nous retrouvons aussi une inhibition des motoneurones (cette fois activés par *TMS*) à des ISI tardifs. C'est un premier argument en faveur d'une inhibition du PEM, par les neurones propriospinaux inhibiteurs.

Nous supposons que cette inhibition est propriospinale et non délivrée par des interneurones segmentaires inhibiteurs. En effet, la latence d'une inhibition passant par des interneurones segmentaire est identique à la latence d'une facilitation monosynaptique [Araki *et al.*, 1960].

De plus, ces ISI sont similaires à ceux retrouvés par Iglesias *et al.* en 2007, pour une facilitation d'un PEM par les neurones propriospinaux excitateurs. Et comme les neurones propriospinaux inhibiteurs sont supposés être au niveau des mêmes segments que les neurones propriospinaux excitateurs (C3-C4) [Lourenço *et al.*, 2007b], leur interaction avec un PEM devrait être retrouvée environ aux mêmes latences que celles trouvées par Iglésias et al. en 2007¹. Ce deuxième argument nous permet de dire que l'inhibition du PEM est donc très probablement induite par l'activation des neurones propriospinaux inhibiteurs.

Calcul des ISI nécessaires au protocole 2

Pourquoi est-il nécessaire de confirmer expérimentalement l'ISI théorique entre deux stimulations permettant une convergence sur un même interneurone ?

Une stimulation du nerf médian au niveau du poignet induit une volée dans différentes voies. Ces voies sont issues des récepteurs des muscles intrinsèques de la main ou de la peau de la main, et projettent directement ou indirectement sur les motoneurones du bras et de l'avant bras [Marchand-Pauvert *et al.*, 2000; Lourenço *et al.*, 2006, 2007b; Iglesias *et al.*, 2007].

La *TMS* induit plusieurs volées cortico-spinales selon la géométrie des circonvolutions du cortex, des réseaux de neurones et de leurs axones ainsi que de la position de la sonde et de l'intensité de la *TMS*, mais aussi du fait de propriétés de réseaux inconnues [Rothwell, 1997]. D'un sujet à l'autre et d'une expérience à l'autre, il est probable que l'origine et donc la latence des volées descendantes diffèrent. Ces volées peuvent se succéder avec un intervalle de temps égal à 1,5 ms [Day *et al.*, 1989]. Par conséquent, le résultat de l'interaction des volées provenant de deux afférences différentes peut se manifester à des intervalles de temps différents entre les sujets, selon que ce soient des volées plutôt précoces ou tardives qui se rencontrent [Pauvert *et al.*, 1998]. De ce fait, le calcul de l'ISI théorique permettant l'interaction des volées périphériques et descendantes sur le même interneurone, à savoir le neurone propriospinal inhibiteur, est hasardeux². Il paraît donc justifié d'utiliser une fenêtre d'ISI relativement large (permettant aux volées plus ou moins tardives d'interagir) afin d'être sûr de pouvoir observer la résultante de la convergence des volées

1. En effet, la distance que parcourent les volées issues de la stimulation périphérique est similaire dans les deux cas (stimulation au niveau du poignet), tout comme la distance que parcourent les volées descendantes puisque M1 de l'*ECR* et du *FCR* sont « entremêlés ».

2. Nous prenons pourtant en compte les latences théoriques des volées en mesurant la longueur du bras jusqu'au segment C3-C4 ainsi que la distance entre M1 et C3-C4. Nous utilisons aussi une vitesse de conduction théorique moyennes des fibres (70 m/s) qui est adéquate avec les diverses latences expérimentales retrouvées. Malgré cela, les différences de latence des volées descendantes ne nous permettent pas d'utiliser un ISI théorique, précis au millième de seconde, sans expérimentation préalable.

chez tous les sujets.

Les ISI permettant l'inhibition du PEM retrouvés chez les 6 sujets (de $6,4 \pm 0,9$ ms à $10,2 \pm 0,5$ ms) justifient l'emploi des ISI de 5, 7 et 9 ms entre la *TMS* et la stimulation du nerf médian lors du protocole 2. Cette fois ci, l'interaction majoritaire des volées devrait théoriquement avoir lieu au niveau du neurone propriospinal inhibiteur et non plus au niveau du motoneurone (voir figure 9.4).

9.1.2. Convergence des volées descendantes et des volées périphériques

Les protocoles 2 et 4³ se basent sur la convergence de volées véhiculées par des fibres afférentes différentes sur un même interneurone. Un protocole de convergence de volées, repose sur l'idée que des effets transmis par des interneurons sur « un motoneurone » sera plus important en combinant les stimulations, plutôt qu'en sommant algébriquement les effets induits par chaque stimulation appliquée de manière isolée.

En effet, une stimulation peut activer une partie du noyau d'interneurones, en laisser une autre partie à un état d'activation sous-liminaire, et en laisser une dernière partie non activée. La facilitation des motoneurons connectés à ces interneurons va dépendre du nombre d'interneurones activés. En combinant deux stimulations capables d'activer deux types d'afférences, connectées au même noyau d'interneurones, on active les interneurons que chaque stimulation appliquée seule permet d'activer, mais on augmente aussi la probabilité d'activer des interneurons laissés à un état d'activation sous liminaire. Ainsi, le nombre d'interneurones activés en combinant les stimulations est supérieur à la somme des interneurons activés par chacune des deux stimulations. Avec plus d'interneurones activés, un effet plus grand sur le motoneurone est supposé [Eccles et Lundberg, 1957; Lundberg, 1975].

Néanmoins, comment savoir si cette convergence a lieu à un niveau pré-motoneuronal ou à un niveau motoneuronal? Il a été montré que lors d'une convergence de signaux au niveau du motoneurone, les effets induits n'étaient guère plus importants que la somme algébrique des effets induits par chacune des stimulations [Pauvert *et al.*, 1998]. Si nous retrouvons bien une différence importante entre les effets sommés et les effets de la combinaison des stimulations, nous pouvons supposer une interaction à un niveau pré-motoneuronal (voir 7.2).

Nous pouvons utiliser comme deuxième argument d'une convergence pré-motoneuronale plutôt que motoneuronale, la durée des ISI utilisés entre les stimulations. En effet, l'emplacement anatomique des neurones propriospinaux inhibiteurs (en C3-C4) rend le parcours des volées périphériques plus long que si elles se rendaient directement sur les motoneurons (en C6-Th1). En effet, les volées périphériques doivent remonter plus haut, au niveau des segments spinaux (C3-C4). Cet argument est développé ci-dessous dans le cadre particulier de notre protocole.

L'effet d'une convergence sur le motoneurone de volées provenant d'une afférence périphérique directe et de volées descendantes émises par *TMS*, se manifeste à des ISI compris entre 2 et 5 ms (la stimulation périphérique étant appliquée avant la *TMS*). Si les volées périphériques suivent une voie indirecte en passant par les neurones propriospinaux C3-C4 excitateurs, les effets excitateurs se manifestent pour des ISI compris entre 7 et 9 ms [Iglesias *et al.*, 2007]. Comme les neurones propriospinaux inhibiteurs sont supposés être aux mêmes niveaux segmentaires que les neurones propriospinaux excitateurs, le trajet des volées périphériques doit être aussi long [Lourenço *et al.*, 2007b]. Si nous retrouvons donc des ISI similaires à ceux observés par Iglesias *et al.*, cela constituera un argument soutenant l'implication du système propriospinal.

3. Protocole 2 : effet de la *TMS*, appliquée sur le PMv ou M1, sur l'inhibition propriospinale (voir 7.2). Protocole 4 : contrôle corticospinal des neurones propriospinaux inhibiteurs après lésion virtuelle de M1 (voir 7.3).

9.1.3. Convergence des volées périphériques et de volées descendantes issues de l'activation de M1 sur les neurones propriospinaux inhibiteurs

Le protocole 2 permet l'étude de la convergence de volées périphériques et descendantes issues de M1 sur les neurones propriospinaux inhibiteurs. Nous pourrions témoigner de cette convergence, en observant ses effets sur les motoneurones activés par le réflexe T de l'*ECR*. Le but de ce protocole est de démontrer qu'il existe un contrôle corticospinal, depuis M1, sur les neurones propriospinaux inhibiteurs.

Nous savons que les neurones propriospinaux inhibiteurs reçoivent des projections que l'on peut activer par une stimulation du nerf médian (voir 9.1.1 et [Lourenço *et al.*, 2007b]). La *TMS* appliquée en regard de M1 permet d'activer des projections descendantes issues de M1. Si un effet de convergence est observé entre les volées induites par la stimulation du nerf médian et par la *TMS*, alors les volées activées par ces deux stimulations se rencontrent sur le même noyau d'interneurones (les neurones propriospinaux inhibiteurs). Cela signifierait que les neurones propriospinaux inhibiteurs seraient susceptibles d'être contrôlés par des volées corticospinales issues de M1.

Il n'y a aucune différence significative entre la somme algébrique des effets isolés et les effets de la combinaison des stimulations lorsque la *TMS* est appliquée sur M1, comme illustré sur la figure 7.3 ($20,5 \pm 4,5$ % pour la somme et $20 \pm 3,7$ % pour la combinaison). Pas de différence signifie qu'il n'y a pas de convergence des volées périphériques et descendantes sur les neurones propriospinaux. Sans cette convergence, nous ne pouvons pas montrer qu'il existe des projections depuis M1 sur les neurones propriospinaux inhibiteurs.

Cependant, l'interprétation de ces résultats doit tenir compte de certains phénomènes physiologiques :

Saturation

Il est possible que l'effet inhibiteur soit « saturé » (voir figure 9.1). Les afférences recrutées lors des stimulations appliquées seules, notamment la stimulation du nerf médian, activeraient déjà tous les neurones propriospinaux inhibiteurs auxquels elles ont accès. Si aucun neurone propriospinal ne se trouve à un état sous-liminaire dans cette condition, l'ajout d'une stimulation ne permet pas un sur-recrutement. Cette hypothèse est très simple à vérifier, il suffirait de recommencer le protocole 2 en diminuant l'intensité de la stimulation du nerf médian⁴. À ce moment là, tous les neurones propriospinaux que les projections peuvent potentiellement recruter ne sont peut être pas activés. L'ajout de l'autre stimulation pourrait alors renforcer l'inhibition et démontrer l'existence d'une convergence. Cependant, un tel phénomène semble avoir peu influencé les résultats car dans l'autre protocole (avec la *TMS* appliquée sur le PMv) l'inhibition propriospinale par le nerf médian est équivalente et on observe un autre effet. La différence peut être liée à la *TMS* sur M1 qui a tendance à inhiber le réflexe T, alors que sur PMv on observe l'inverse. Cet effet n'est pas significatif mais peut être suffisant pour que la combinaison de la *TMS* et de la stimulation du nerf médian active l'ensemble des interneurones inhibiteurs dans nos conditions d'enregistrement.

4. Il serait plus approprié de descendre l'intensité de la stimulation du nerf médian, car l'intensité de la *TMS* est déjà très faible.

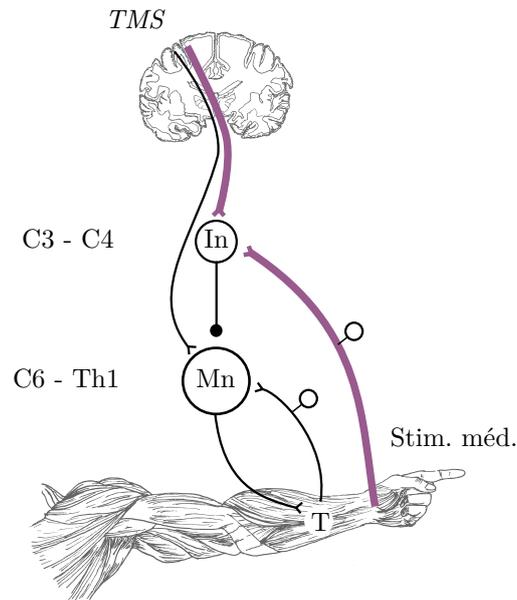


FIGURE 9.1. : Effet de saturation de l'inhibition propriospinale. L'intensité de la *TMS* et de la stimulation du nerf médian est suffisante pour recruter tous les neurones propriospinaux inhibiteurs (trait épais violet). Mn : motoneurone; In : interneurone propriospinal inhibiteur; Stim. méd. : afférences activées par la stimulation du nerf médian; *TMS* : projections descendantes activées par la *TMS* appliquée sur M1; T : activation des motoneurones par le réflexe T.

Effets complexes de la *TMS*

L'un des problèmes de la *TMS* est qu'elle n'est pas focale. En stimulant M1, nous stimulons plusieurs types de projections descendantes⁵. Pour tenter de focaliser la stimulation d'un noyau d'interneurones ou de motoneurones, nous utilisons le principe de la convergence. Au moins l'une des deux stimulations permet de cibler de façon précise un noyau d'interneurones, en l'occurrence, la stimulation du nerf médian qui active les neurones propriospinaux inhibiteurs. Cependant, la *TMS* active des volées cortico-spinales ayant des cibles beaucoup plus diffuses, impliquant des projections excitatrices et inhibitrices. Nous ne sommes donc pas certains d'activer un seul type d'interneurones en faisant converger les 2 volées et le résultat de leur convergence dépend en partie de la balance excitation/inhibition qui suit la *TMS*. De plus, l'intensité de la *TMS* est proche du seuil moteur de l'*ECR* en contraction et la volée test (réflexe T) et la volée conditionnée (*TMS*) peuvent se sommer et faire que plus de motoneurones déchargent et que le réflexe T soit augmenté.

De ce fait, la balance globale entre excitation et inhibition (directe et indirecte) des motoneurones après l'usage des stimulations périphériques et corticales n'est peut être pas propice à l'observation des effets des neurones propriospinaux inhibiteurs sur les motoneurones. L'effet des neurones propriospinaux inhibiteurs est peut être limité par l'action d'autres groupes d'interneurones ou de projections directes sur les motoneurones (voir figure 9.2).

5. La *TMS* va activer projections excitatrices et inhibitrices.

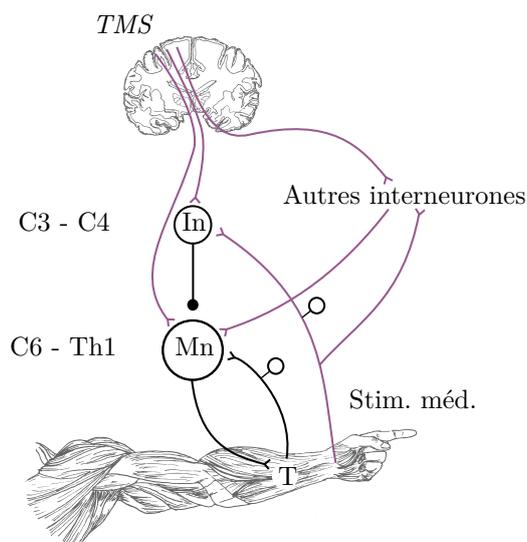


FIGURE 9.2. : Effets complexe de la *TMS*. La balance d'excitation et d'inhibition des motoneurons n'est pas propice à l'observation de l'effet des neurones propriospinaux inhibiteurs (traits violets). Autres interneurons : suggère l'activation d'interneurons capables d'influencer l'activation des motoneurons. Mn : motoneurone ; In : interneurone propriospinal inhibiteur ; Stim. méd. : afférences activées par la stimulation du nerf médian ; *TMS* : projections descendantes activées par la *TMS* appliquée sur M1 ; T : activation des motoneurons par le réflexe T.

Intensité de la *TMS*

Il se peut aussi que l'intensité de la *TMS* ne soit pas assez forte. Le seuil d'activation des neurones propriospinaux inhibiteurs n'est pas atteint et il n'y a pas non plus d'activation sous-liminaire. Une convergence sur ces interneurons ne peut alors pas être révélée (voir figure 9.3). Un argument fort en faveur de cette hypothèse : lors du protocole 1, où l'intensité de la *TMS* est suffisamment forte pour induire un PEM⁶, le PEM est inhibé, et de façon plus importante que le réflexe T, par la stimulation du nerf médian seule. Ceci laisse supposer que la différence entre les deux se joue au niveau de la *TMS*. Elle permettrait en effet de recruter plus d'interneurons propriospinaux inhibiteurs. En effet, quand la stimulation test est appliquée au niveau du cortex moteur (PEM), une partie de cette volée test peut activer les neurones propriospinaux inhibiteurs. Cela n'est pas le cas quand la volée test est périphérique (réflexe T), car seules les afférences Ia du muscle cible sont activées et projettent majoritairement sur les motoneurons. Dans ce cas la volée test (réflexe T) et la volée conditionnante (stimulation du nerf médian) ne se somment pas au niveau des neurones propriospinaux inhibiteurs, ce qui est peut être le cas quand la volée test est appliquée sur le cortex (inhibition du PEM par le nerf médian ; figure 9.3 ; cf. papier en annexe, figure 5, comparaison des effets sur le MEP et sur le réflexe H).

Dans nos conditions expérimentales, l'intensité de *TMS* nécessaire à l'activation des neurones propriospinaux inhibiteurs serait au moins équivalente à celle des motoneurons. L'étude de cette configuration est alors problématique. En effet, augmenter l'intensité de la *TMS* provoquera l'apparition de PEM qui empêchera toute interprétation des effets quand on combine la *TMS* et

6. La *TMS* induit un PEM en activant la voie corticospinale directe excitatrice des motoneurons mais active aussi d'autres voies, dont la voie corticospinale hypothétique issue de M1 projetant sur les neurones propriospinaux inhibiteurs.

la stimulation du nerf médian pour tester les variations du réflexe T. Nous pourrions néanmoins tenter de recommencer cette expérience sur des sujets capables d'évoquer un réflexe T dans l'*ECR* au repos. Cela nous permettrait d'augmenter légèrement l'intensité de la *TMS* sans obtenir de PEM parasites.

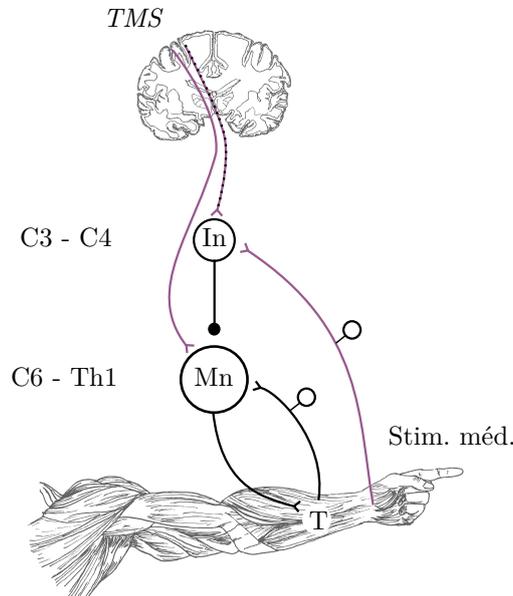


FIGURE 9.3. : L'intensité de la *TMS* est trop faible pour révéler une convergence sur les neurones propriospinaux inhibiteurs (trait en pointillé). Les neurones propriospinaux inhibiteurs peuvent être activés lorsque convergent des volées périphériques et des volées descendantes suffisamment fortes pour évoquer un PEM (traits violets). Mn : motoneurone ; In : interneurone propriospinal inhibiteur ; Stim. méd. : afférences activées par la stimulation du nerf médian ; *TMS* : projections descendantes activées par la *TMS* appliquée sur M1 ; T : activation des motoneurones par le réflexe T.

Différence d'inhibition propriospinale entre les protocoles 1 et 2

Afin d'appuyer l'hypothèse d'une intensité de *TMS* trop faible, analysons les différences d'inhibition propriospinale entre les protocoles 1 et 2. Nous avons dit que l'inhibition du PEM était supérieure à l'inhibition du réflexe T (20 à 40 % contre 10 à 30 %). Cet effet majoré sur un PEM plutôt que sur un réflexe a déjà été observé [Burke *et al.*, 1994]. La *TMS* peut activer les neurones propriospinaux ainsi que les motoneurones. Lors d'une expérience de convergence (protocole 2), les motoneurones sont activés par un réflexe. La *TMS* est appliquée avec une intensité inférieure au seuil moteur du muscle observé afin de ne pas parasiter la réponse EMG par des PEM (voir figure 9.4b). De ce fait, le nombre de projections descendantes activées est moindre que lors d'une expérience avec PEM (protocole 1), où l'intensité de la *TMS* est plus forte (voir figure 9.4a). Le nombre d'interneurons possiblement activés sera donc plus faible. C'est donc pour cela que l'inhibition observée lors d'une expérience de convergence (protocole 2) est plus faible que lors d'une expérience sur PEM (protocole 1).

Quoi qu'il en soit, ce protocole 2 mériterait d'être repris avec diverses intensités de *TMS* (toujours sous-liminaire) et de stimulation du nerf médian, avec le muscle au repos, ou bien

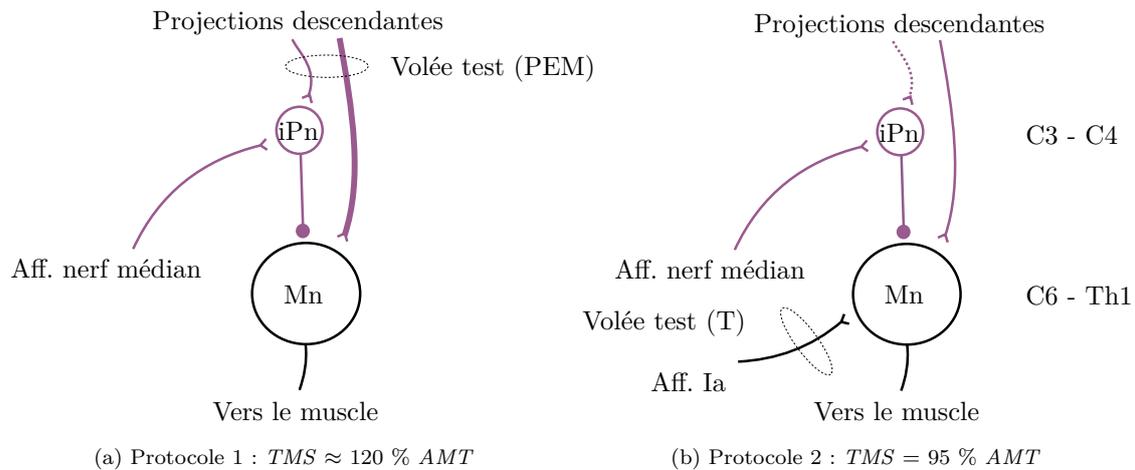


FIGURE 9.4. : Différence d'interaction des volées descendantes entre le protocole 1 et le protocole 2. Mn : motoneurone ; iPn : neurone propriospinal inhibiteur ; Aff. nerf médian : représente l'afférence véhiculant les volées induites par la stimulation du nerf médian ; Aff. Ia : représente l'afférence véhiculant les volées induites par la stimulation des fibres du groupe Ia à la suite de la frappe du tendon par le marteau ; Projections descendantes : représente les projections descendantes véhiculant les volées d'intérêt induites par la *TMS* ; C3 - C4 et C6 - Th1 : segments spinaux correspondants. Une forme en « Y » issue de l'axone représente une connexion synaptique excitatrice. Une forme en « point » représente une connexion synaptique inhibitrice. Les axones colorés en violet représentent les axones véhiculant les volées d'intérêt. (a) Protocole 1 : la forte intensité de la *TMS* permet d'activer plus de neurones propriospinaux inhibiteurs que lors du protocole 2. Le trait épais suggère que l'activation des projections descendantes est suffisante pour évoquer un PEM (b) Protocole 2 : l'intensité de la *TMS* est faible pour ne pas évoquer de PEM. Le nombre de neurones propriospinaux inhibiteurs activés est plus faible que lors du protocole 1 (suggéré par le trait en pointillé).

sur une unité motrice dans un paradigme de *PSTH*. Cela nous permettrait aussi d'étudier les caractéristiques temporelles de cette inhibition et surtout de s'affranchir des problèmes de frange sous-liminaire au niveau des motoneurones ainsi que des biais de recrutement des motoneurones liés à leurs propriétés hétérogènes.

9.2. Contrôle corticospinal du système propriospinal à partir de PMv

9.2.1. Activation des neurones propriospinaux inhibiteurs depuis le PMv

L'hypothèse principale de ce projet est que le PMv puisse commander les neurones propriospinaux inhibiteurs. Pour tester cette hypothèse, nous réalisons une expérience de convergence entre des volées descendantes issues de la stimulation du PMv par *TMS* et entre une volée issue de la stimulation du nerf médian (protocole 2). En effet, comme expliqué en 9.1.3, la stimulation du nerf médian permet l'activation des neurones propriospinaux inhibiteurs [Lourenço *et al.*,

2007b]. Si une convergence est observée avec la stimulation du PMv, il est fort probable que des projections partant du PMv se connectent aussi sur les neurones propriospinaux inhibiteurs.

Comme la figure 7.3 le montre, l'utilisation des stimulations combinées renforce l'inhibition du réflexe T. Il y a bien une convergence des volées issues de la stimulation du nerf médian et des volées issues de la stimulation du PMv par *TMS*. Il est donc probable que le PMv et les neurones propriospinaux inhibiteurs interagissent. Reste à comprendre par où transitent les informations issues de la stimulation du PMv.

Des projections corticospinales issues de PMv

Chez le macaque, il est démontré que F5 projette au niveau de la formation réticulée, au niveau des segments cervicaux C3-C4, mais aussi directement au niveau des motoneurones de la main, bien que ces projections soient très faibles [He *et al.*, 1993; Borra *et al.*, 2010].

L'Homme posséderait aussi des projections, probablement corticospinales, issues du PMv [Verstynen *et al.*, 2011]. Ou projettent-elles ? Si nous extrapolons les données issues du macaque, nous pouvons penser que le PMv peut projeter sur la formation réticulée, sur les segments cervicaux C3-C4 et sur les motoneurones de la main.

Si l'on suppose que plus une espèce est phylogénétiquement proche de l'Homme et plus les connexions corticospinales directes sont importantes [Nakajima *et al.*, 2000], nous pourrions imaginer que les connexions directes sur les motoneurones issues du PMv, soient encore plus importantes chez l'Homme que chez le macaque. Cela étant dit, il est alors probable que les effets obtenus par la stimulation du PMv passent par ces projections. Dans ce cas, la convergence serait motoneuronale.

Néanmoins, les ISI utilisés sont favorables à une convergence pré-motoneuronale (voir 9.1.2). De plus, comme il a déjà été dit, une convergence au niveau motoneuronale ne laisserait pas apparaître une différence d'inhibition aussi grande [Pauvert *et al.*, 1998]. Enfin, les résultats de M1 ne soutiennent pas non plus cette hypothèse car les projections cortico-motoneuronales sont assurément très fortes à partir de M1.

Nous écartons donc l'hypothèse que le renforcement de l'inhibition observé après combinaison des stimulations, soit dû à des projections directes issues du PMv sur les motoneurones. Par contre, nous n'écartons pas l'existence de ces projections directes.

Il reste deux hypothèses à tester dans ce cadre. Premièrement, une projection corticospinale directe, depuis PMv, sur les neurones propriospinaux C3-C4. Deuxièmement, une projection indirecte, passant par la formation réticulée, sur les neurones propriospinaux [Illert *et al.*, 1978]. A l'heure actuelle, nous ne pouvons pas statuer sur ces hypothèses. Nous pouvons néanmoins attendre des progrès au niveau des IRM de la moelle, ainsi que des progrès au niveau des algorithmes permettant de différencier les fibres descendantes [Verstynen *et al.*, 2011].

Une transmission d'informations passant par M1

Nous savons que chez le macaque, le cortex pré-moteur ventral interagit très fortement avec M1 de la main [Shimazu *et al.*, 2004; Gerbella *et al.*, 2011]. Il est probable que les informations issues de la stimulation de PMv transitent par M1 avant d'atteindre les neurones propriospinaux inhibiteurs. Cette hypothèse est très fortement soutenue par Schmidlin *et al.* en 2008.

En effet, Schmidlin *et al.* stimulent F5 de sorte qu'une réponse motrice de la main est obtenue. Ils inhibent ensuite M1 de la main avec des micro-injections de muscimole. Le muscimole est un agoniste GABA-ergique qui va activer des récepteurs couplés à des neurotransmetteurs inhibiteurs de la circuiterie du cortex. Après ces injections, la stimulation de F5 diminue considérablement, mais pas complètement, la réponse motrice de la main.

Néanmoins, l'existence de projections issues de M1 sur les neurones propriospinaux inhibiteurs n'est pas prouvée chez l'Homme (voir 9.1.3). Cependant, nous pouvons supposer que les signaux issus du PMv et transmis par M1 sont moindres et plus focaux que ceux issus de la stimulation de M1. Peut être que dans ce cas là, une observation de l'inhibition des motoneurons par les neurones propriospinaux est possible. Pour pouvoir trancher entre l'hypothèse d'une transmission d'informations par des projections corticospinales issues de PMv ou par M1, vers les neurones propriospinaux inhibiteurs, nous avons décidé de tester à nouveau le protocole 2 après l'application d'une double *cTBS* ayant pour effet d'inhiber transitoirement l'excitabilité de M1 de façon plus importante qu'une *cTBS*.

9.2.2. Comment sont activés les neurones propriospinaux inhibiteurs ?

La deuxième partie de ce projet porte donc sur le trajet des informations atteignant les neurones propriospinaux inhibiteurs depuis PMv. Ce trajet passe-t-il par M1 ou par des projections corticospinales issues du PMv ?

Nous avons testé de nouveau le protocole 2 en le précédant d'une inhibition transitoire de M1. Cette inhibition transitoire a été effectuée avec une double *cTBS* [Goldsworthy *et al.*, 2012], car nous avons observé une meilleure inhibition des PEM en contraction de cette façon (se référer à 5.2.4 et à la figure 5.2 pour les effets de la double *cTBS*).

La figure 7.5 montre que, le renforcement de l'inhibition par les stimulations combinées, lorsque la *TMS* est placée en regard de PMv, est préservée malgré l'inhibition de M1. Il est évident que le nombre de sujets (3) est encore trop faible pour pouvoir conclure réellement à ce propos. Néanmoins, ces résultats préliminaires suggèrent que le PMv pourrait influencer les neurones propriospinaux inhibiteurs sans passer par M1, autrement dit, en transitant par des projections corticospinales issues du PMv, comme celles identifiées chez le macaque [He *et al.*, 1993; Borra *et al.*, 2010].

Il semble aussi qu'après l'inhibition de M1, l'inhibition soit encore plus renforcée par les stimulations combinées. Nous pouvons émettre l'hypothèse que la stimulation du PMv par *TMS* active des mécanismes, situés dans M1, limitant l'activité des neurones propriospinaux inhibiteurs. L'inhibition de M1 limite ces mécanismes, facilitant alors le recrutement des neurones propriospinaux inhibiteurs par le PMv. Bien que très hypothétique, cette idée est cohérente avec les résultats retrouvés en stimulant M1 (pas d'inhibition supplémentaire avec la combinaison des stimulations).

Ces résultats semblent en contradiction avec ceux montrés par Schmidlin *et al.* en 2008, c'est à dire que la commande motrice issue de PMv passe par M1 (voir 9.2.1). Il est tout à fait possible que la double *cTBS* n'ait pas suffisamment inhibé M1 pour empêcher la transmission de la commande motrice depuis le PMv.

Cependant, bien que le protocole appliqué par Schmidlin *et al.* soit de très haut niveau, il comporte quelques différences importantes avec le nôtre. La différence la plus importante étant que nous étudions une inhibition contrôlée par le PMv et eux une excitation. Cependant, une petite réponse motrice subsiste après l'inhibition de M1 par l'utilisation de muscimole, et qui pourrait être indirecte (transmission depuis PMv sur les neurones propriospinaux excitateurs). Néanmoins, cette hypothèse n'est pas soulevée. Il n'a jamais été décrit de systèmes inhibiteurs des neurones propriospinaux inhibiteurs. Par contre, il est connu que les neurones propriospinaux excitateurs chez le macaque et l'Homme sont soumis à de très forts systèmes inhibiteurs. Pour en observer les effets chez le singe, il a d'abord fallu utiliser de la strychnine (cette drogue a pour effet de bloquer les synapses glycinergiques) [Alstermark *et al.*, 1999]. Malheureusement, cette drogue est difficilement utilisable pour des études chez l'Homme. Il est néanmoins possible de faire converger des stimulations sur les neurones propriospinaux excitateurs afin de les activer

sans pour autant activer leurs systèmes inhibiteurs [Gracies *et al.*, 1994b].

Or, dans leurs expériences, Schmidlin *et al.*, n'utilisent ni strychnine, ni convergence de stimulations. Dans ces conditions, il est difficile de différencier la partie de la commande descendante qui transite par des interneurons et la voie directe cortico-motoneuronale : les expériences de convergence permettent par le biais de la volée périphérique de sélectionner un groupe d'interneurones et de voir si leur réponse est modulée par une volée corticospinale. Ces expériences de convergence n'ont pu être réalisées chez le macaque jusqu'alors (stimulations non supportées par les animaux, ce qui n'est pas le cas d'une stimulation directe du cortex moteur).

Néanmoins, nos expériences ne sont que des résultats préliminaires et nous devons augmenter le nombre de sujets avant de pouvoir conclure. Nous sommes aussi conscients que les lésions virtuelles appliquées sur M1 possèdent leurs limites. Nous attendons donc des progrès concernant les protocoles de *TMS* répétitives.

9.3. Significations fonctionnelles

9.3.1. Observation de mouvements de préhension et inhibition en *feedforward*

L'origine de notre projet expérimental repose en partie sur l'étude de Baldissera *et al.* en 2001. Il y est montré que l'observation d'actions de la main spécifiques (extension des doigts puis préhension d'un objet) induit un comportement en « miroir inversé » de l'activité de la moelle. Lorsque le mouvement observé suppose une contraction du muscle, l'activité de la moelle chez l'observateur est inhibée, et vice versa. Des observations similaires sont aussi retrouvées chez le macaque [Kraskov *et al.*, 2009].

Les auteurs supposent que ce contrôle de la moelle est spécifique et qu'il pourrait être originaire de l'analogie humaine à F5, autrement dit, le PMv [Baldissera *et al.*, 2001]. En effet, cette zone corticale chez l'Homme est fortement impliquée dans les mouvements de préhension et dans la reconnaissance de ces mouvements [Grèzes *et al.*, 2003]. Ce contrôle servirait à bloquer le mouvement tout en laissant le cortex « rejouer » le mouvement (action peut être impliquée dans le processus de reconnaissance de mouvements).

Les neurones propriospinaux inhibiteurs ont des projections très diffuses sur les motoneurons du bras et de l'avant-bras [Lourenço *et al.*, 2007b]. Une commande descendante pour les activer permettrait une inhibition d'une partie ou de tout le membre. Nous pouvons supposer que cette qualité de diffusion du signal à partir d'une seule source faciliterait le calcul de cette commande initiale. De plus, ces neurones propriospinaux inhibiteurs influencent directement le motoneurone. Cette caractéristique suggère un contrôle en « on/off » des motoneurons. Le système propriospinal inhibiteur semble être une cible tout indiquée pour cette commande spécifique partant du PMv et proposée par Baldissera *et al.* Kraskov *et al.* suggèrent une inhibition *feedforward* du système propriospinal excitateur directement depuis F5, qui projette sur les segments cervicaux C3-C4. Nous proposons une inhibition *feedforward* des motoneurons, par les neurones propriospinaux inhibiteurs, lors d'une observation du mouvement.

En effet, nous savons, d'après nos résultats, que le PMv et le système propriospinal inhibiteur interagissent. Néanmoins, pour confirmer l'hypothèse exposée ci-dessus, il serait intéressant de recommencer cette expérience dans des conditions plus physiologiques. La *TMS* pourrait être remplacée par l'observation de mouvements de *grasping* d'objets pour voir si cela influence la taille du réflexe T conditionné ou non par la stimulation du nerf médian. Dans le cas d'un renforcement de l'inhibition du réflexe T conditionné par la stimulation du nerf médian avec l'observation d'actions de *grasping*, nous pourrions suggérer que le PMv inhibe les motoneurons via les neurones propriospinaux inhibiteurs. Ces derniers permettraient d'empêcher des mouvements

non désirés issus des voies corticales du mouvement activées par les mécanismes d'apprentissage lors de l'observation de l'action de *grasping*.

Cependant, Baldissera *et al.* parlent de « miroir inversé ». Il serait donc judicieux d'explorer aussi la relation entre le PMv et le système propriospinal excitateur lors de ces observations de mouvements spécifiques de *grasping*.

9.3.2. Contrôle de la dextérité depuis le PMv

Alors que nos travaux se focalisent plutôt sur une relation entre le système propriospinal et les neurones « miroirs » du PMv, nous pourrions aussi nous intéresser à une relation hypothétique entre le système propriospinal et les neurones « canoniques » du PMv. En effet, nous savons que la stimulation de F5 chez le macaque induit des mouvements de la main [Godschalk *et al.*, 1995]. Nous savons aussi que le PMv, chez le singe et chez l'Homme, possède des projections corticospinales [He *et al.*, 1993; Verstynen *et al.*, 2011]. Il serait donc très intéressant de savoir si des relations entre le PMv et le système propriospinal excitateur existent, dans un contexte d'exécution de mouvements spécifiques au PMv, comme par exemple des mouvements de *precision grip*.

Ainsi, la voie corticospinale issue de PMv et projetant sur le système propriospinal, si elle existe, pourrait être une voie parallèle à la voie corticospinale issue de M1.

Il serait aussi très intéressant de savoir si la voie corticospinale hypothétique issue de PMv et celle issue de M1 projettent sur les mêmes neurones propriospinaux⁷. Existerait-il alors un seul système propriospinal répondant de façon globale à des commandes en provenance d'aires différentes, ou sont-ils séparés en sous-types, afin de gérer plusieurs tâches en même temps ?

9.3.3. Les neurones propriospinaux inhibiteurs et l'inhibition *feedback*

Les neurones propriospinaux inhibiteurs peuvent être activés par des afférences périphériques (voir 7.1) [Lourenço *et al.*, 2007b]. De par leurs caractéristiques inhibitrices, nous pouvons supposer qu'ils jouent un rôle dans le système d'inhibition *feedback* du mouvement, tout comme les interneurons inhibiteurs des neurones propriospinaux excitateurs. Cependant, Lundberg, au travers de l'étude d'un autre système proprioceptif, propose que le contrôle en *feedback* d'un mouvement a lieu à un niveau pré-motoneuronal [Lundberg *et al.*, 1987]. En effet, ces systèmes de contrôle permettent d'alimenter en continu la commande motrice sans pour autant accaparer le motoneurone. Ce dernier reste libre de recevoir une commande plus importante. Or, dans notre cas, l'influence des neurones propriospinaux inhibiteurs se fait à un niveau motoneuronal. Nous supposons alors un rôle des neurones propriospinaux inhibiteurs, non pas de régulation du mouvement, mais de terminaison ou de blocage du mouvement.

7. Pour cela, le modèle utilisé serait le macaque.

Cinquième partie .

Conclusion

Nous avons pu voir que le système propriospinal C3-C4, chez l'Homme, était capable de transmettre des commandes motrices aux motoneurones. Il semble que ce système soit sollicité lors de contextes différents, et d'intention d'action différentes. Les modèles de mouvements visuellement guidés se basent anatomiquement plutôt sur des structures comme le cervelet ou le cortex postérieur pariétal [Desmurget et Grafton, 2000]. Nous allons essayer d'intégrer à ces modèles le système propriospinal.

Nous parlerons ensuite des applications thérapeutiques possibles découlant de l'étude du système propriospinal.

Chapitre 10.

Inclusion du système propriospinal C3-C4 dans un modèle « hybride » du mouvement

Trois modèles de planification des mouvements rapides d'atteinte de cible visuellement guidés existent. Un modèle en *feedforward* où la commande motrice est planifiée à l'avance. Un modèle *feedback* où la commande motrice n'est pas entièrement définie au début du mouvement et se construit au cours du déplacement du bras. Et un modèle « hybride » qui consiste en un mélange des deux modèles *feedforward* et *feedback*. Ainsi, ce qui caractérise le modèle « hybride », c'est la présence d'une planification de la commande motrice avant le début d'un mouvement, et d'un système *feedback* permettant une correction en ligne. C'est ce modèle « hybride » qui semble le plus vraisemblable, et nous allons voir comment le système propriospinal C3-C4 pourrait s'y intégrer [Desmurget et Grafton, 2000].

Dans le cadre de ce modèle nous supposons que la majorité des commandes descendantes sur le système propriospinal descendent depuis M1. Néanmoins, il est probable que d'autres structures cérébrales soient mises à contribution, et cela notamment pour le contrôle des muscles proximaux du bras. Nous supposons que l'implication de ces structures est plus forte lors de mouvements plus stéréotypés et posturaux qu'un mouvement de *reach to grasp*.

10.1. Planification de la commande motrice : composante *feedforward*

Nous avons suggéré que le système propriospinal, pour une action de *reach to grasp*, est activé par des commandes descendantes (voir 8.4). Ceci laisse supposer une meilleure focalisation spatiale et temporelle de l'activation des neurones propriospinaux, et indirectement, un recrutement des motoneurones, facilité mais restant pertinent pour l'action à effectuer. Ce contrôle du système par commandes descendantes concorde avec l'idée d'un modèle *feedforward*.

Cependant, le concept du modèle *feedforward* réside dans l'apprentissage progressif de l'effet d'une commande motrice sur le mouvement, et cela en utilisant notamment un retour vers le cervelet [Miall *et al.*, 1993]. Si le système propriospinal était inclus dans ce modèle, il faudrait qu'il soit lui aussi soumis à cette forme d'apprentissage.

Or, nous savons que, chez le chat et le macaque, une copie des signaux sortant des neurones propriospinaux, ainsi que des interneurones inhibiteurs des neurones propriospinaux¹ sont transmis au cervelet [Alstermark *et al.*, 1981a; Isa *et al.*, 2006]. Ceci pourrait signifier que la part d'activation propriospinale d'un mouvement est incluse dans l'apprentissage nécessaire au modèle *feedforward*. En effet, avec ces retours vers le cervelet, la commande corticale du mouvement pourra être corrigée en fonction de l'influence du système propriospinal sur les motoneurones.

1. Les projections depuis les interneurones inhibiteurs des neurones propriospinaux n'ont été étudiées que chez le chat.

Les commandes descendantes activant les neurones propriospinaux excitateurs seront ajustées en conséquence.

Comme le système propriospinal a une action possible sur les synergies musculaires au cours d'un mouvement [Gracies *et al.*, 1991], sa prise en compte dans la commande motrice planifiée à l'avance, permettrait de simplifier les calculs effectués en amont. Nous avons supposé en 8.7.5 que le développement du néo-cortex et de la voie cortico-spinale directe avait permis la conceptualisation et la réalisation de mouvements de plus en plus complexes. Il est concevable de penser que la mise en place de ces « nouveaux » mouvements est aussi supportée par les systèmes spinaux capables eux aussi d'intégrer des données et de réagir en conséquence. Le potentiel de calcul du cortex possède ses limites et le système propriospinal reste à sa disposition pour l'alléger.

10.2. Modification du mouvement en cours : composante *feedback*

Le problème majeur d'un système *feedback* est le délai physiologique d'un signal suggérant une correction de mouvement, son intégration, puis la formation et le trajet de la commande motrice corrigée. En effet, une fois toutes ces opérations effectuées, la commande motrice corrigée est devenue obsolète puisque le mouvement a continué [Gerdes et Happee, 1994]. Néanmoins, si l'on suppose que la planification des commandes motrices existe, nous pouvons supposer qu'une planification des possibles corrections existe aussi. Elles pourraient alors être capables d'anticiper la continuation du mouvement et cela d'autant plus si le délai dû au trajet et à l'intégration de données est court. Les neurones propriospinaux et leurs interneurons inhibiteurs semblent correspondre à ces attentes. Effectivement, leur position est plus proche des motoneurons que le cervelet ou le cortex. Ils permettent donc une intégration des signaux proprioceptifs et cutanés plus rapides que par le cortex. En effet, ce système est très sensible aux retours périphériques et est capable de les intégrer afin de modifier rapidement la commande motrice comme décrit en 8.3.2 [Nielsen et Pierrot-Deseilligny, 1991]. De plus, le système propriospinal est un système pré-motoneuronal dont la régulation n'entravera jamais la capacité du motoneurone à rester excitable. Il est donc pertinent pour la correction en ligne d'un mouvement visuellement guidé [Lundberg *et al.*, 1987]. Enfin, la probable capacité d'apprentissage de ce système, du fait de ses retours vers le cervelet, permettrait une anticipation des effets des corrections sur le mouvement et donc de leur pertinence [Alstermark *et al.*, 1981a].

Le système propriospinal est donc proposé comme un acteur très important de la partie *feedback* du modèle « hybride ».

10.3. Inclusion des neurones propriospinaux inhibiteurs dans ce modèle

Les neurones propriospinaux inhibiteurs ont une action directe sur le motoneurone. Ils ne correspondent donc pas à des interneurons susceptibles de jouer un rôle dans la régulation de la commande motrice au cours d'un mouvement visuellement guidé (voir 9.3.3) [Lundberg *et al.*, 1987]. Leur intérêt serait plutôt de bloquer tout mouvement lors de l'observation d'une action et de l'apprentissage qui s'ensuit. À ce moment là, leur contrôle se fait par voie descendante, et probablement plus par le PMv que par M1 (voir 9.1.3).

Cependant, nous savons qu'ils sont aussi sensibles aux retours périphériques [Lourenço *et al.*, 2007b]. Cela signifie qu'une inhibition « brutale » du bras pourrait être induite par des retours périphériques. « Brutale », car sa capacité de projection sur tous les noyaux moteurs du bras et

de l'avant bras permet de bloquer tout le membre et parce que les motoneurones sont inhibés et ne peuvent pas recevoir d'autres commandes. Il serait très intéressant de vérifier que ces neurones propriospinaux inhibiteurs ont un contrôle descendant inhibiteur issu de M1 et pertinent avec la commande motrice délivrée au bras. Autrement dit, est ce que M1 aurait la faculté d'empêcher un tel blocage du bras ? Est ce que ce blocage pourrait être transitoire durant le mouvement et levé à la terminaison de ce dernier ? En raison de ces interrogations, il est difficile pour l'instant d'attribuer un rôle à ces neurones propriospinaux inhibiteurs dans le modèle « hybride » d'un mouvement visuellement guidé.

10.4. Implication du PMv dans un mouvement de *reach to grasp*

En incluant le système propriospinal excitateur et ses interneurones inhibiteurs dans ce modèle « hybride » d'un mouvement de *reach to grasp*, nous supposons que la majorité de la commande motrice pilotant ce système provient de M1.

Toutefois, nous avons pu montrer que le PMv et les neurones propriospinaux inhibiteurs interagissent (voir 9.2). Nous savons aussi que le PMv est très impliqué dans le calcul de mouvements de *grasping* [Rizzolatti *et al.*, 1988]. À ce jour nous ne savons pas si le PMv et le système propriospinal excitateur interagissent. Une question légitime se pose cependant. Est-il possible que le PMv puisse aussi influencer les motoneurones du bras, au travers du système propriospinal excitateur, durant une action de *grasping* (voir 9.3.2) ?

Chapitre 11.

Applications thérapeutiques liées au système propriospinal

11.1. Récupération fonctionnelle après un traumatisme cérébral : le PMv et le système propriospinal C3-C4

Chez le macaque, toutes les aires pré-motrices possèdent des représentations des membres inférieurs et supérieurs ainsi que des projections corticospinales [Dum et Strick, 1991; He *et al.*, 1993]. Ces aires, et en particulier le PMv, seraient capables d'assumer le rôle de M1 dans la transmission de commandes motrices liées à la dextérité du bras et de la main en cas de lésion importantes de M1 ou du *tractus* corticospinal issu de M1 [Rouiller *et al.*, 1996; Murata Y, 2009]. En plus de leur rôle physiologique dans la transmission de la commande motrice, ces voies issues des aires pré-motrices, pourraient être redondantes dans la transmission de la commande motrice du bras et de la main avec la voie cortico-spinale issue de M1. Cette redondance pourrait avoir un rôle sécuritaire. En effet, si l'une des voies est abimée, les autres peuvent prendre le relais.

À part la voie cortico-spinale directe issue de M1, les autres voies passent par des interneurons avant d'atteindre les motoneurons. Lors d'une lésion de M1 ou de son *tractus*, il n'y a pas que les aires corticales qui doivent subir une plasticité. Les réseaux neuronaux sous-corticaux et spinaux doivent eux aussi s'adapter au changement de fonction auquel ils doivent faire face [Bareyre *et al.*, 2004]. Chez le macaque, le système propriospinal, ainsi que d'autres (par exemple le système réticulo-spinal), est capable de s'adapter et de compenser en partie la perte de la voie cortico-spinale directe [Nishimura *et al.*, 2009].

Chez le macaque, dans le cadre d'une récupération à la suite d'une lésion de M1 ou de son *tractus*, il est fortement suggéré que l'un des relais entre le PMv et les motoneurons est le système propriospinal C3-C4 [Nishimura *et al.*, 2009; Borra *et al.*, 2010].

Chez l'Homme, après une lésion importante de M1 ou de son *tractus* corticospinal, cette plasticité cérébrale implique des aires corticales pré-motrices, y compris le PMv [Hamzei *et al.*, 2006; Seitz *et al.*, 1998]. Une augmentation transitoire de l'activité des neurones propriospinaux est observée chez des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral. Il est supposé que cette augmentation d'activité est issue de la transmission de commande motrice en provenance des aires motrices ipsi-latérales et empruntant la formation réticulée [Mazevet *et al.*, 2003]. Nous pouvons suggérer que ces neurones propriospinaux peuvent aussi recevoir des commandes motrices issues de la formation réticulée en provenance du PMv mais aussi, pourquoi pas, des commandes motrices directement depuis le PMv par des projections corticospinales directes. Quoi qu'il en soit, il apparaît que le système propriospinal peut être un acteur extrêmement important dans la récupération fonctionnelle chez un patient et que son interaction avec les aires corticales sièges de remodelages plastiques après un traumatisme, devrait être étudiée.

Nous pourrions par exemple reproduire le protocole 2 (voir 5.2.3) en y ajoutant l'étude des neurones propriospinaux excitateurs tout au long de la récupération d'un patient ayant subi

un accident vasculaire cérébral. Il faudrait aussi contrôler par IRM fonctionnelle le changement d'activité de ces aires corticales. Nous pourrions aussi tenter de stimuler par *TMS* d'autres aires pré-motrices et essayer, pourquoi pas, de corrélérer leur activité avec leur influence sur le système propriospinal excitateur au cours du temps. Il serait aussi intéressant de corrélérer la récupération fonctionnelle avec les observations précédentes, et cela, toujours au cours du temps.

11.2. Le système propriospinal et la rééducation

Comme le présente Isa *et al.* en 2007, le pronostic d'une récupération fonctionnelle dépend des dégâts des *tracti* cortico-spinaux et autres mais aussi des dégâts causés aux systèmes d'interneurones spinaux. Combiner des techniques d'IRM et d'électrophysiologie permettrait une meilleure estimation du fonctionnement global des systèmes neuronaux après lésion. Ces informations seraient probablement utiles lors du programme de rééducation qui suit l'accident.

Nous savons que le système propriospinal projette de façon diffuse sur les motoneurones [Gracies *et al.*, 1991]. Activer le système propriospinal pourrait permettre de faciliter l'activation d'une grande partie des motoneurones. Pourrait-on imaginer une technique de rééducation se servant de cette facilitation de l'activation des motoneurones ?

De plus, comme les neurones propriospinaux envoient une copie de leur signaux sortant vers le cervelet [Isa *et al.*, 2006], nous pouvons penser que leur activation pourrait aussi faciliter le travail d'apprentissage moteur.

Des stimulations électriques des nerfs ulnaire et médian facilitent un apprentissage de tâches motrices de la main chez des patients ayant subi un accident vasculaire cérébral. Les auteurs de ces travaux supposent que la stimulation des afférences responsables des retours somesthésiques induit une diminution de l'inhibition intra-corticale. Ce qui signifie une diminution de neurotransmission GABA-ergique. Or, il a été montré qu'une diminution de la concentration en GABA dans le cortex sensori-moteur était corrélée à un meilleur apprentissage moteur [Celnik *et al.*, 2007].

Il est connu que la stimulation du nerf médian et du nerf ulnaire peut induire l'activation des neurones propriospinaux [Iglesias *et al.*, 2007]. Aussi, les effets observés dans l'étude décrite ci-dessus pourraient être en partie dus à l'activation de ces systèmes.

Nous suggérons qu'il pourrait être très intéressant de vérifier si l'activation spécifique du système propriospinal peut faciliter la rééducation des patients ayant subi un AVC.

11.3. Le système propriospinal et la « crampe de l'écrivain »

La « crampe de l'écrivain » est une dystonie focale de la main et spécifique à la tâche d'écriture. Cette pathologie aurait des origines génétiques et environnementales.

Une lésion du cortex pré-moteur diminue drastiquement la capacité d'écriture [Freund, 1990]. Il a aussi été montré une déficience de l'activation du cortex pré-moteur gauche lors d'une tâche d'écriture de la main droite d'un patient atteint par la dystonie [Ibáñez *et al.*, 1999]. De plus, des protocoles de *TMS* répétitive appliquée sur le cortex pré-moteur ont montré une certaine efficacité à contrecarrer les symptômes de la « crampe de l'écrivain » [Murase *et al.*, 2005]. Ces données nous permettent de penser qu'une dysfonction au sein du cortex pré-moteur jouerait un rôle très important dans l'expression de cette pathologie.

Nous savons que le PMv interagit avec le système propriospinal inhibiteur chez l'Homme au niveau de l'*ECR*, qui est un muscle du poignet.

Or, il a été montré que que l'inhibition propriospinale induite par la stimulation du nerf ulnaire qui produit les mêmes effets que la stimulation du nerf médian sur l'*ECR* [Lourenço

et al., 2007b], est modifiée du côté atteint chez les patients, et ce indépendamment de la posture anormale adoptée pendant la tâche d'écriture [Lourenço *et al.*, 2007a]. Il est intéressant de noter quelques points de convergence entre le système propriospinal et le PMv à l'issue de cette étude : i) une asymétrie corticale selon la main utilisée lors d'une tâche d'écriture [Potgieser et de Jong, 2011; Hlustík *et al.*, 2002], retrouvée au niveau du système propriospinal excitateur [Marchand-Pauvert *et al.*, 1999] et inhibiteur [Lourenço *et al.*, 2007a]. ii) activité anormale de PMv chez les patients retrouvée seulement du côté dominant, dystonique.

A l'issue de cette étude il a été suggéré que le contrôle au niveau du système propriospinal inhibiteur était probablement lié à une modification de son contrôle descendant faisant intervenir le cortex pré-moteur. En effet, d'autres réflexes à point de départ proprioceptifs faisant intervenir d'autres interneurons de la moelle épinière sont également perturbés mais selon le type de posture anormale développée par le patient (en flexion, en extension). Les interactions cortico-sous-cortico-corticales anormales, impliquant principalement le cortex pré moteur, auraient donc des répercussions sur l'excitabilité des neurones médullaires (impliquant le système propriospinal) et contribueraient ainsi au contrôle anormal des muscles du poignet au cours de l'écriture. Au regard des résultats de Lourenço *et al.* [2007a], il semble que le système propriospinal, de part ses interactions possibles avec le cortex pré-moteur, participe aux mécanismes primaires entraînant une crampe de l'écrivain. Ces résultats soutiennent également l'hypothèse que le système propriospinal soit impliqué dans le contrôle d'une tâche de dextérité aussi fine que l'écriture.

Chapitre 12.

Tableau récapitulatif final du système propriospinal C3-C4

		Chat	Macaque	Humain
Type de neurone	Excitateur	Oui	Oui	Oui
	Inhibiteur	Oui	?	Oui
Localisation		De C2 à C5, majoritairement en C3-C4. Partie latérale des zones VI, VII et VIII de la <i>laminae</i> .	En C3-C4. Zone VI et VII de la <i>laminae</i> .	Au dessus de C6.
Connections	Voies descendantes	Tecto-, réticulo-, rubro-,cortico-spinale.	Tecto-, réticulo-, rubro-,cortico-spinale. Probablement depuis les aires pré-motrices.	Cortico-spinales et peut être réticulo-spinale. Contrôle depuis le PMv des NPs inhibiteurs.
	Voies périphériques	Afférences cutanées et du groupe I du membre antérieur.	?	Afférences cutanées, afférences du groupe I de tous les noyaux moteurs du bras et de la main.
	Autres projections	Sur les motoneurons. Pour presque tous, vers le noyau latéral réticulaire. Vers interneurons inhibition réciproque. Vers interneurons spino-cérébelleux et spino-réticulaires.	Sur les motoneurons. Pour 30% des NPs, vers le noyau latéral réticulaire.	Sur les motoneurons sauf ceux des muscles intrinsèques de la main. Connexions plus fortes sur les motoneurons des muscles proximaux que distaux.

... \...

TABLE 12.1. : Comparaison finale du système propriospinal C3-C4 chez plusieurs modèles d'étude.

		Chat	Macaque	Humain
Contrôle	<i>Feed-forward</i>	Neurones situés dans la partie latérale VII de la <i>laminae</i> .	Plus fort que chez le chat.	Plus fort que chez le chat.
	<i>Feed-back</i>	Neurones situés dans la partie médiane VI de la <i>laminae</i> .	?	Oui.
Comportement		Nécessaire au <i>target reaching</i> , très peu pour le <i>grasping</i> .	Nécessaire pour le <i>target reaching</i> et pour le <i>precision grip</i> . Aide à la terminaison du mouvement lors d'un <i>power grip</i>?	Impliqué dans le <i>precision grip</i> statique. Impliqué dans le <i>reaching</i> du <i>reach to grasp</i> . Aide à la terminaison du mouvement lors d'un <i>power grip</i> .

TABLE 12.1. : Comparaison finale du système propriospinal C3-C4 chez plusieurs modèles d'étude. Le texte en **gras** illustre les avancées de caractérisation du système propriospinal à l'issue de cette thèse. NPs : neurones propriospinaux.

Sixième partie .

Annexes

Enhanced propriospinal excitation from hand muscles to wrist flexors during reach-to-grasp in humans

Louis-Solal Giboin,¹ Alexandra Lackmy-Vallée,¹ David Burke,² and Véronique Marchand-Pauvert¹

¹UPMC Université Paris 06, Er 6, Paris, France; and ²Institute of Clinical Neuroscience, Royal Prince Alfred Hospital and University of Sydney, Australia

Submitted 25 August 2011; accepted in final form 23 October 2011

Giboin LS, Lackmy-Vallée A, Burke D, Marchand-Pauvert V. Enhanced propriospinal excitation from hand muscles to wrist flexors during reach-to-grasp in humans. *J Neurophysiol* 107: 532–543, 2012. First published October 26, 2011; doi:10.1152/jn.00774.2011.—In humans, propriospinal neurons located at midcervical levels receive peripheral and corticospinal inputs and probably participate in the control of grip tasks, but their role in reaching movements, as observed in cats and primates, is still an open question. The effect of ulnar nerve stimulation on flexor carpi radialis (FCR) motor evoked potential (MEP) was tested during reaching tasks and tonic wrist flexion. Significant MEP facilitation was observed at the end of reach during reach-to-grasp but not during grasp, reach-to-point, or tonic contractions. MEP facilitation occurred at a longer interstimulus interval than expected for convergence of corticospinal and afferent volleys at motoneuron level and was not paralleled by a change in the H-reflex. These findings suggest convergence of the two volleys at propriospinal level. Ulnar-induced MEP facilitation was observed when conditioning stimuli were at 0.75 motor response threshold (MT), but not 1 MT. This favors an increased excitability of propriospinal neurons rather than depression of their feedback inhibition, as has been observed during tonic power grip tasks. It is suggested that the ulnar-induced facilitation of FCR MEP during reach may be due to descending activation of propriospinal neurons, assisting the early recruitment of large motoneurons for rapid movement. Because the feedback inhibitory control is still open, this excitation can be truncated by cutaneous inputs from the palmar side of the hand during grasp, thus assisting movement termination. It is concluded that the feedforward activation of propriospinal neurons and their feedback control may be involved in the internal model, motor planning, and online adjustments for reach-to-grasp movements in humans.

propriospinal neurons; reaching

THE FUNCTIONAL ROLE of the propriospinal system in human motor control is still debated. First explored in cats, this interneuronal system is located at midcervical levels (C3–C4) and mediates the command for target-reaching, while the act of food-taking involves interneurons in the same segments as motoneurons (Alstermark and Lundberg 1992). The development of the cerebral cortex and of direct corticomotoneuronal projections has been paralleled by enhanced manual dexterity, and this has led to the conclusion that the descending motor command for hand movements involves mainly the corticomotoneuronal projections in primates and humans (see Kirkwood et al. 2002). However, these evolutionary changes have been accompanied by greater feedback and feedforward inhibition of propriospinal neurons (Alstermark et al. 1999). Further

studies in macaque monkeys have revealed the role of the propriospinal system in reach and grip movements and its possible implication in motor recovery (Alstermark et al. 2011; Isa et al. 2007; Perlmutter 2009). These studies indicate differences in synaptic connectivity at the propriospinal level across species, accompanied by modification of its functional role. The behavioral results of Isa, Alstermark, and colleagues (Isa et al. 2007; Alstermark et al. 2011) were based on lesion experiments, and these do not give any information about the control at the propriospinal level during normal movement. In the awake monkey, Perlmutter (2009) confirmed powerful activation of C3–C4 neurons during movement and their projections to upper limb motoneurons, but in light of the weakness of the functional linkage between propriospinal neurons and muscular activity he raised questions about the functional role of C3–C4 neurons during normal movement.

Although indirect, electrophysiological investigations in humans can provide insight into changes in neural excitability during movement. In previous studies, it was shown that propriospinal excitability is enhanced during a power grip but not during a pointing task. The evidence indicated that this was due to descending control of feedback inhibition to propriospinal neurons. The release of inhibition allowed afferent feedback to assist movement through the propriospinal system (Iglesias et al. 2007). Another study revealed enhanced propriospinal excitation at the end of a lift-grip movement (Roberts et al. 2008). These two studies suggest that the propriospinal system transmits afferent feedback to assist contraction of proximal muscles to control arm position during hand movements in humans. However, there are no data on whether the propriospinal system participates in the transmission of the motor command during movement, and particularly during reaching, the task in which it was first implicated in the cat (Alstermark and Lundberg 1992).

Reaching movements have been extensively investigated in humans, with a particular focus on the coordination of eyes, head, and arm during visually guided target-reaching. Brain imaging and transcranial magnetic stimulation (TMS) studies have revealed task-, condition-, and time-related changes in cortico-cortical interactions during reaching movements (Filiimon 2010; Koch and Rothwell 2009). While segregated pathways have been revealed at the cortical level for reaching tasks (Koch et al. 2010), there are no data on the resulting descending motor command and its transmission to spinal motoneurons. Our hypothesis was that the cortico-subcortico-cortical interactions during the planning of reaching movements create different outputs, which in turn activate different spinal neural pathways, leading to changes in motor behaviors. We therefore

Address for reprint requests and other correspondence: V. Marchand-Pauvert, Er6 UPMC Univ. Paris 6, Service MPR, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47, bd de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France (e-mail: veronique.marchand@upmc.fr).

tested whether changes at the propriospinal level occur during two different reaching tasks.

Percutaneous electrical stimulation of the ulnar nerve at wrist level (activating group I afferents from intrinsic muscles of the hand) was combined with TMS to study the modulation of motor evoked potential (MEP) in wrist flexors (Iglesias et al. 2007; Lourenço et al. 2006, 2007), during reaching, when the subjects had to grasp a target placed in front of them (reach-to-grasp) or when they had to touch it with the index finger (reach-to-point). Because enhanced propriospinal excitation has been described during power grip (Iglesias et al. 2007), stimulation was also delivered during the grasp of reach-to-grasp to test whether similar effects could be observed during a dynamic grasping task. Enhanced propriospinal excitation was found during the reach of reach-to-grasp but not during the actual grasp. We discuss the role of the propriospinal system in prehension tasks in humans and its role in the internal model for motor planning and online adjustments of the initial motor program.

METHODS

Ethical Approval

The experiments were carried out on 13 healthy subjects (8 men, 5 women; 38.5 ± 4.3 yr), all of whom had given informed written consent to the experimental procedures, which had been approved by the ethics committee of the Pitié-Salpêtrière Hospital (CPP Ile de France VI). The study conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki.

General Experimental Procedures

Subjects were comfortably seated in a chair with the right arm resting on a table, relaxed with no detectable EMG, with the palmar side of the forearm and the hand facing the table. The position of the subject was checked at the beginning of the experiment so that the target immediately in front could be touched without moving the trunk (Fig. 1, *A* and *B*). The subject was seated slightly higher than the target in order to facilitate wrist flexion, and to limit the activation of wrist extensors (Fig. 1*C*, Fig. 2). Whatever the reaching task, the arm had to be fully extended by the end of the movement.

Motor tasks. Electrophysiological investigations were performed during three different tasks: 1) reaching movement to grasp a plastic egg (6-cm diameter) with the full hand (reach-to-grasp; Fig. 1*A*), 2) reaching movement to touch the top of the plastic egg with the index finger fully extended and the other fingers clenched in a fist (reach-to-point; Fig. 1*B*), and 3) tonic wrist flexion with closed fist (tonic). The reaching tasks were self-initiated. Two pressure-sensitive sensors were placed under the elbow and on the top of the egg to signal respectively the beginning of the movement (onset movement) and when the target was reached (touch) (Fig. 1, *A* and *B*, Fig. 2, *C* and *D*). The time difference between the signals from the two sensors therefore reflected the duration of the reaching phase. After training for 5–15 min, the subjects were able to perform each reaching task reproducibly (reach-to-grasp 413 ± 21 ms and reach-to-point 383 ± 19 ms, with a coefficient of variation of $\sim 10\%$). The signal generated by the pressure transducer under the elbow was used to trigger the stimulation during the reaching tasks.

Recordings. EMG activity was recorded by surface electrodes (Delsys, Boston, MA; 20–450 Hz bandwidth; Ag electrodes DE-2.1) secured to the skin over the muscle belly of 1) flexor carpi radialis (FCR), in the upper part of the forearm, at a site where selective wrist flexion produced much more activity than selective flexion of the fingers, 2) deltoid (anterior head), 3) extensor carpi radialis (ECR), and 4) abductor digiti minimi (ADM). EMG signals were amplified

($\times 10,000$) and stored (2-kHz sampling rate) on a personal computer for off-line analysis (Notocord-hem 3.4; Notocord, Croissy ³/Seine, France). The wrist, elbow, and shoulder positions were measured with goniometers (Biometrics, Cwmfelinfach, UK; 500 Hz) in six subjects. The goniometers were placed on the medial aspect of the dorsal surface of the hand and of the arm, with the two arms on either side of the relevant joint. For the shoulder, one transducer was on the shoulder and the other above the medial head of deltoid. In the resting position (before reaching tasks), the wrist was in slight flexion (~ 10 – 20°), the elbow was semiflexed (~ 25 – 35°), and the shoulder was in slight abduction ($\sim 30^\circ$) and forward flexion (~ 5 – 10°). The signals from goniometers were aligned to the onset of movement, and the *x*-axis was normalized to the duration of the reaching phase (before touch; 100% in Fig. 1, *C–E*).

Peripheral nerve stimulation. Electrical stimulation (rectangular pulse, 1-ms duration) was applied percutaneously to the ulnar nerve at wrist level and to the median nerve at elbow level with bipolar electrodes (silver plates, 0.5 cm² for the ulnar and 1.8 cm² for the median; cathode proximal). The intensity of ulnar nerve stimulation was expressed in multiples of the threshold of the motor response evoked in ADM (\times MT), and this was checked at each delay investigated during each motor task. Stimuli were adjusted to 0.75 and 1 \times MT. On average, no significant difference was found in threshold intensity between tasks: 1) reach-to-grasp 6.1 ± 1.2 vs. reach-to-point 7.4 ± 1.5 vs. tonic 6.2 ± 0.6 mA (ANOVA, $P = 0.67$), 2) reaching 6.0 ± 0.7 vs. grasping 6.0 ± 0.7 mA (paired *t*-test, $P = 0.96$). Supramaximal stimulation of median nerve was delivered during each motor task, and at each delay investigated during movement, to measure the maximal motor response (M_{\max}) in FCR. The intensity of median nerve stimulation was then adjusted to produce a H-reflex in FCR of $\sim 10\% M_{\max}$.

Cortical stimulation. TMS was applied over the primary motor cortex with a Magstim Rapid (Magstim, Whitland, UK) through a figure-of-eight coil (70 mm) held at the optimal position to evoke a MEP in FCR. The coil position was first determined during tonic wrist flexion, and it was ensured that during reaching movements the MEP was larger in wrist flexors than in extensors. The coil position was then marked on a cap worn by the subject. The coil was held by one of the investigators to ensure its stability during movement. The size and shape of the FCR MEP were monitored on an oscilloscope throughout the experiments, together with the EMG activity of deltoid, ECR, and ADM. TMS intensity was adjusted to evoke MEPs in FCR of ~ 5 – $15\% M_{\max}$.

Experimental Protocols

Protocol 1 (12 subjects). EMG activity and signals from pressure transducers were collected during reach-to-grasp and reach-to-point (Fig. 2, *A* and *B*). They were then rectified and averaged (10 sweeps) and aligned to the onset of movement (Fig. 2, *C* and *D*) to determine the reaching pattern. The moment when the target was reached (touch) was also determined (Fig. 2, *C* and *D*). The stimuli were delivered at the beginning of FCR activity (Fig. 2, *C* and *D*), i.e., at the end of the reaching phase, just before touch (see also Fig. 1, *C–E*). On average, stimulation was delivered at later delays during reach-to-grasp (389 ± 28 ms, range 250–520 ms after onset of movement, depending on subject) than during reach-to-point (339 ± 30 ms, range 150–500 ms; ANOVA $P < 0.01$) because the latter had a shorter duration than the former: the subjects touched the egg with the tip of the index finger but grasped it with the full hand. However, whatever the reaching task, the stimulation was delivered during the phase of increasing EMG in FCR, at a delay corresponding to $\sim 85\%$ of the total duration of the reaching phase (reach-to-grasp 87.3 ± 2.7 vs. reach-to-point $82.4 \pm 4.3\%$; *t*-test, $P = 0.12$). The subjects were then asked to perform a tonic wrist flexion with closed fist at an EMG level within the same range as during reaching tasks; the intensity of the contraction was ~ 40 – 60% of the maximal voluntary tonic contraction as estimated from the EMG. During movement, the ulnar nerve stimulation preceded

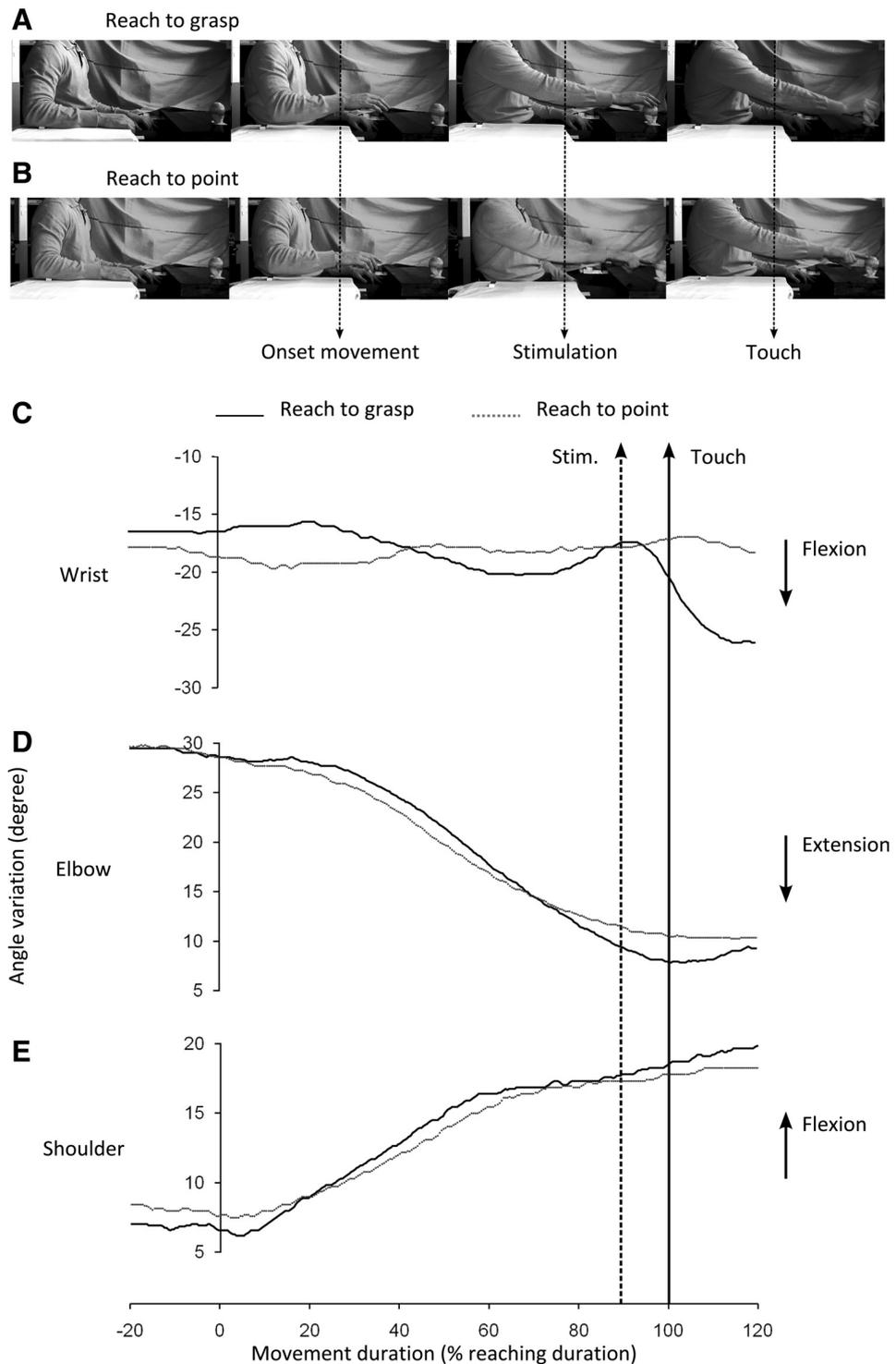


Fig. 1. Reaching tasks. *A* and *B*: photographs illustrating 4 phases of reach-to-grasp (*A*) and reach-to-point (*B*). From left to right: 1) starting position; 2) beginning of the movement; 3) end of the reaching phase; and 4) when the target was reached. Descending dotted arrows indicate the onset of the movement (onset movement, 2), when stimuli were delivered during the reaching phase (stimulation, 3), and when the target was reached (touch, 4). *C–E*: signals from goniometers placed over the wrist (*C*), the elbow (*D*) and the shoulder (*E*) in 1 subject during reach to grasp (black line) and reach-to-point (gray dotted line). Ascending dotted arrow indicates when stimuli were delivered during the reaching phase, and ascending continuous arrow indicates when the target was reached (Touch). The *x*-axis was related to the reaching phase duration. Small arrows on *right* indicate the movement direction (flexion vs. extension).

TMS with an interstimulus interval (ISI) of between 6 and 12 ms (ISI was changed in 1-ms steps), depending on subject. Twenty test MEPs (TMS by itself) and 20 conditioned MEPs (ulnar + TMS) were randomly alternated at ~ 0.5 Hz for each ISI and for the two intensities of ulnar nerve stimulation investigated (0.75 and $1 \times$ MT).

Protocol 2 (6 subjects). Ulnar nerve stimulation at $0.75 \times$ MT was used to condition the MEP and the H-reflex of FCR during reach-to-grasp. The reaching pattern was determined as in *protocol 1*, and stimulation was delivered at the onset of FCR activity, i.e., at the end of the reaching phase (before touch; $\sim 85\%$ of the reaching phase

duration). The intensities of TMS and median nerve stimulation were adjusted to evoke a MEP and a H-reflex of similar size to ensure that the same motoneurons were studied within the pool ($\% M_{\max}$; Crone et al. 1990; Lackmy and Marchand-Pauvert 2010; Morita et al. 1999). ISIs between 6 and 11 ms were investigated, dependent on subject, and 20 test (MEP or H-reflex alone) and 20 conditioned (+ ulnar nerve stimulation) responses were randomly alternated at 0.3 Hz.

Protocol 3 (13 subjects). *Protocol 1* was repeated at two delays during reach-to-grasp, corresponding to the end of the reaching phase (as in *protocol 1*) and the grasping phase (after touch). In the latter, the

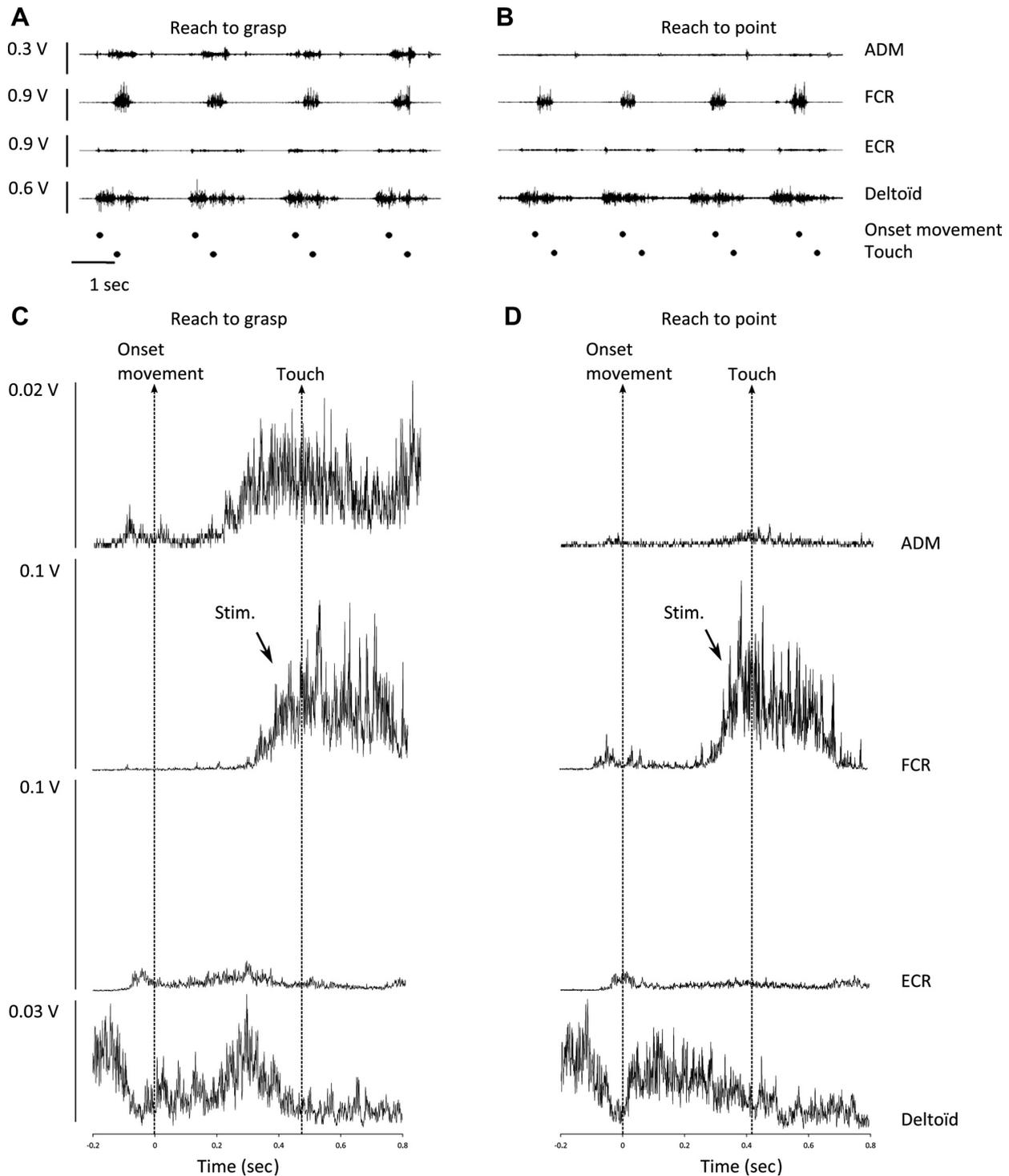


Fig. 2. EMG activity during reaching tasks. *A* and *B*: raw EMG activity recorded, from *top* to *bottom*, in abductor digiti minimi (ADM), flexor carpi radialis (FCR), extensor carpi radialis (ECR), and deltoid in 1 subject during reach-to-grasp (*A*) and during reach-to-point (*B*) during 4 movements. Dots at *bottom* indicate onset of the movement (*top* dots) and when the target was reached (touch, *bottom* dots). *C* and *D*: average (10 sweeps) of rectified EMG recorded in another subject. Ascending arrows indicate onset of the movement and when the target was reached (touch). Oblique arrows indicate when stimuli were delivered.

stimuli were triggered on average 548 ± 29 ms after the onset of movement, at a moment when the subjects were flexing the fingers around the egg. On average, this delay corresponded to $125 \pm 4\%$ of the total duration of the reaching phase.

MEP recruitment curves (6 subjects). In the same experiment TMS was applied over the primary motor cortex to evoke a MEP in FCR

during reach-to-grasp (at the end of the reaching phase, as in *protocol 1*) and then during tonic wrist flexion in three subjects and the other way round in the three remaining subjects. The intensity of TMS was varied (2–5% maximal stimulator output) between MEP threshold and MEP maximal size. MEP size was plotted against TMS intensity, and regression analysis was performed to determine the equation for the

sigmoid curve best fitting the experimental measurements. MEP size was normalized to M_{\max} for interindividual comparisons.

Statistical Analysis

The area of the MEP was measured by computer from the rectified EMG; the analysis window was determined by the MEP latency and its duration, both of which were measured from the raw EMG (Fig. 3A). H-reflexes were analyzed as the peak-to-peak amplitude. The difference between conditioned and test responses was expressed as a

percentage of the mean test response, to quantify the level of facilitation (ulnar facilitation) produced by the convergence of peripheral (ulnar nerve) and corticospinal volleys (TMS). In each individual, the sizes of test and conditioned responses were compared with a paired t -test. The relationship between the background FCR EMG and the MEP size, and between the background ADM EMG and ulnar facilitation, was assessed with Pearson's correlation with repeated measures (Poon's treatment to take into account within- and between-subject variances; Poon 1988). Differences between motor tasks were tested with ANOVA (background EMG activity, test response size,

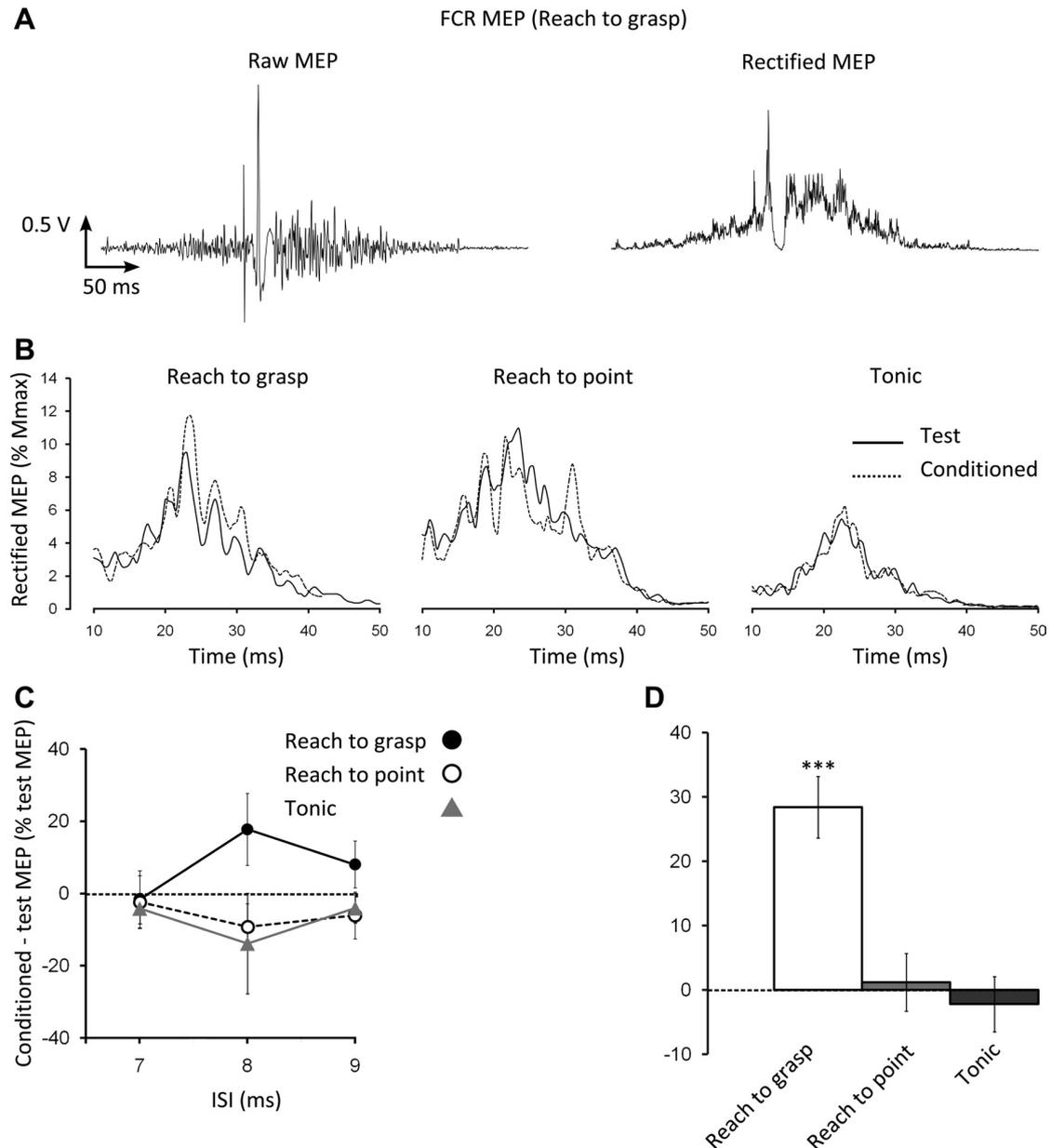


Fig. 3. Task-related ulnar-induced modulation of FCR motor evoked potential (MEP). *A*: average (20 sweeps) of raw (*left*) and rectified (*right*) EMG showing the MEP in FCR during reach-to-grasp in the EMG acquisition window in 1 subject. *B*: average (20 sweeps) of rectified EMG in the smaller window corresponding to the duration of the MEP (as identified in *A*, *left*) in the same experiment during the 3 motor tasks investigated; from *left to right*: reach-to-grasp, reach-to-point, and tonic wrist flexion. Continuous line shows the test MEP [transcranial magnetic stimulation (TMS) alone], and dotted line shows the MEP conditioned by ulnar nerve stimulation [at 0.75 threshold of motor response (MT)] delivered 8 ms before TMS. EMG activity is expressed as % of maximal motor response (M_{\max}) estimated during each motor task. *C*: difference in the area of the conditioned MEP (ulnar nerve at 0.75 MT) and that of the mean test MEP (as % test MEP) plotted against the interstimulus interval (ISI, ms) between ulnar nerve stimulation and TMS in another subject during reach-to-grasp, reach-to-point, and tonic FCR contraction. Vertical bars are \pm SE. *D*: mean difference (12 subjects) during reach-to-grasp, reach-to-point, and tonic FCR contraction. Vertical bars are \pm SE. *** $P < 0.001$.

TMS output, trigger delay, ulnar nerve intensity). ANCOVA was performed to compare the ulnar facilitation between motor tasks, using the background FCR or ADM EMG as a covariate. Two-way ANOVA was performed to test the influence of the conditioning intensity and motor task. If these tests provided significant *P* values, post hoc Fisher least significant difference (LSD) tests were performed for comparisons of two means. Paired *t*-tests were used to compare the background ADM EMG during reaching tasks, MEP threshold, TMS intensity evoking a MEP of half-maximal size (I_{50}) and maximal MEP size in the recruitment curves, the effect of ulnar nerve stimulation on FCR MEP and H-reflex, and the ulnar facilitation during reaching and grasping phases. For all tests, the significance level was set at $P < 0.05$. Data are given as means \pm standard error (SE).

RESULTS

Influence of Motor Task on Ulnar Facilitation of MEP of FCR

Figure 1, *C–E*, show the angle joint variations at wrist (Fig. 1*C*), elbow (Fig. 1*D*), and shoulder (Fig. 1*E*) levels during reach-to-grasp and reach-to-point in one subject. At elbow and shoulder, the movements were quite similar during the reaching tasks and stimuli were delivered at similar angles. During reach-to-grasp the subject progressively flexed the wrist to grasp the egg, whereas there was limited change at the wrist during reach-to-point. However, the stimuli were delivered at similar angles because of the weak wrist extension required to position the hand for grasping; see also the weak ECR EMG activity before FCR burst (Fig. 2*C*). Wrist flexion was greater after the touch as the subject grasped the plastic egg ($>100\%$ reaching phase). Similar changes were observed in the five other subjects so investigated.

Figure 2, *A–D*, show the EMG activity in ADM, FCR, ECR and deltoid for two subjects (Fig. 2, *A* and *B*, and Fig. 2, *C* and *D*), during reach-to-grasp (*A* and *C*) and reach-to-point (*B* and *D*). The relative intensity of EMG activity was similar during the two reaching movements except in ADM, which was weakly activated during reach-to-point. In both cases, FCR was activated at the end of the reaching phase, ~ 150 – 200 ms before touching the target.

Figure 3*A* shows the raw and rectified MEP evoked in FCR EMG activity during reach-to-grasp, and Fig. 3*B* shows the MEPs on an expanded *x*-axis during the three motor tasks. As indicated in the dotted trace in Fig. 3*B*, *left*, the size of the mean rectified MEP in FCR was significantly enhanced (*t*-test, $P < 0.05$) by ulnar nerve stimulation ($0.75 \times$ MT; ISI 8 ms) at the end of the reaching phase (before touch) of reach-to-grasp but not during reach-to-point or during the tonic contraction (Fig. 3*B*, *center* and *right*). Given the similar latency of FCR MEP and H-reflex (17 ms) and the afferent conduction time between wrist (ulnar nerve) and elbow (median nerve) stimulation sites (4–5 ms; Marchand-Pauvert et al. 2000), convergence of the ulnar afferent volley and the corticospinal input at motoneuron level should have occurred at an ISI between 4 and 5 ms. However, ulnar facilitation of the MEP was observed 3–4 ms later, greatest at ISI 8 ms (the “optimal” ISI for this subject; Iglesias et al. 2007).

Figure 3*C* shows the time course of the effects produced by the combination of ulnar nerve stimulation and TMS on FCR EMG in another subject. The ulnar nerve stimulation did not

change the size of the FCR MEP at ISIs of 7 and 9 ms. At 8 ms, the MEP was significantly larger after ulnar nerve stimulation ($0.75 \times$ MT; *t*-test, $P < 0.05$) during reach-to-grasp but not during the other motor tasks. Similar facilitation was observed at the end of the reaching phase of reach-to-grasp in all 12 subjects so tested, at a mean ISI of 8.8 ± 0.3 ms (range 7–11 ms). Figure 3*D* shows the group data (for 12 subjects) obtained at the optimal ISI for ulnar-induced MEP facilitation, at the end of the reaching phase of reach-to-grasp ($28.4 \pm 4.8\%$ test MEP), of reach-to-point ($1.2 \pm 4.4\%$), and during tonic contractions ($-2.2 \pm 4.3\%$). No facilitation was observed 1 ms earlier than the optimal ISI in each task.

The background level of FCR EMG was similar between tasks (185 ± 30 vs. 217 ± 39 vs. 154 ± 32 mV during reach-to-grasp, reach-to-point, and tonic, respectively; ANOVA, $P = 0.34$). Care was taken to adjust the TMS intensity to evoke a MEP of the same size in each task, but the mean test MEP was still significantly smaller during tonic than during reaching movements (tonic 5.0 ± 0.9 vs. reach-to-grasp 7.6 ± 1.2 vs. reach-to-point $8.0 \pm 1.6\%$ M_{\max} ; ANOVA, $P < 0.05$; Fisher’s LSD, $P < 0.05$ for tonic vs. reaching tasks). On the other hand, TMS output was within the same range in each task (53.3 ± 2.9 vs. 55.6 ± 2.8 vs. 55.7% maximal stimulator output; ANOVA, $P = 0.23$). Correlation analysis revealed a significant relationship between the test MEP and the level of ulnar facilitation (Pearson’s analysis using Poon’s treatment, $P < 0.001$, $r = 0.62$). ANCOVA was thus performed to compare the level of ulnar facilitation between motor tasks, using the test MEP as covariate. The facilitation was significantly greater during reach-to-grasp (Fig. 3*D*), taking into account the difference in the sizes of the test MEP between tasks (ANCOVA, $P < 0.001$; Fisher’s LSD, $P < 0.001$ when comparing reach-to-grasp to reach-to-point or tonic).

The mean level of EMG in ADM was significantly less during reach-to-point (76.5 ± 12.2 mV) than during reach-to-grasp (157.7 ± 37.1 mV; *t*-test, $P < 0.05$; Fig. 2, *A–D*). A significant linear correlation was found between the background EMG of ADM and the level of ulnar facilitation (Pearson’s analysis with Poon’s treatment, $P < 0.001$, $r = 0.99$). However, there was still a significant difference in ulnar facilitation between reaching movements when this difference in EMG level was taken into account (ANCOVA, $P < 0.01$).

Given the significant difference in test size of FCR MEP during reach-to-grasp and tonic contraction despite a similar TMS intensity, MEP recruitment curves were studied in six subjects. Figure 4 shows the recruitment curves obtained at the end of the reaching phase of reach-to-grasp (Fig. 4*A*) and during tonic wrist flexion (Fig. 4*B*) in one subject. In both cases, the regression analysis revealed a sigmoid curve with a highly significant coefficient of regression (R^2 was $\sim 97\%$; $P < 0.0001$). The difference between the two curves lies in the size of the MEP reached as stimulus intensity increased, the MEP being larger for reach-to-grasp. However, the normalized stimulus-response curves were virtually identical. This suggests that the sequence of motoneuron recruitment was comparable in the two tasks. Similar findings were seen in the other five subjects. On average, the threshold for the MEP was lower, but not significantly so (48.2 ± 5.0 vs. $53.2 \pm 5.6\%$ maximal stimulator output; *t*-test, $P = 0.51$), and its maximal size greater (18.0 ± 5.1 vs. $8.3 \pm 0.9\%$

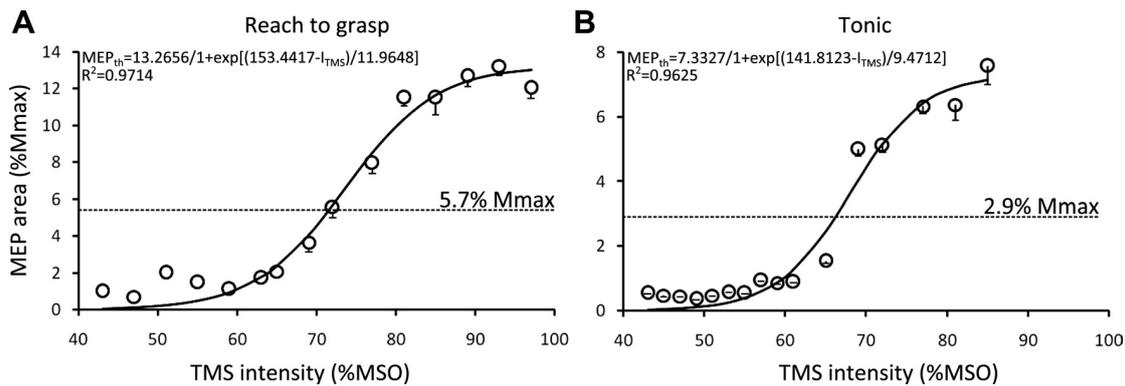


Fig. 4. Task-related differences in stimulus-response curves. FCR MEP area (mean of 20 sweeps, expressed as % M_{max}) plotted against the TMS intensity [% maximal stimulator output (MSO)] recorded during reach-to-grasp (A) and tonic wrist flexion (B) in the same subject during the same experiment. Vertical bars are \pm SE. Dotted horizontal lines indicate the size of the test MEP used to investigate the effect of ulnar nerve stimulation. Equations for the sigmoid curves are given at top.

M_{max} ; $P < 0.05$) during reach-to-grasp than during tonic contractions. However, as implied by the similarity of the normalized stimulus-response curves, the mean I_{50} was identical (58.7 ± 6.6 vs. $58.5 \pm 6.6\%$ maximal stimulator output; $P = 0.94$). For protocol 1, the size of the test MEP in the subject illustrated in Fig. 4 was about the I_{50} , i.e., 5.7% M_{max} during reach-to-grasp and 2.9% during tonic contraction, and this was so in the other five subjects. Importantly, this indicates that the effects of ulnar nerve stimulation were studied on the approximately linear part of the sigmoid curve during both forms of contraction.

Absence of Ulnar Facilitation of FCR H-Reflex

Additional experiments were undertaken using the H-reflex of FCR as the test response to characterize further the origin of ulnar facilitation during reaching. Figure 5A shows the time course of the effect of ulnar nerve stimulation on the MEP and H-reflex of FCR at the end of the reaching phase of a reach-to-grasp movement in one subject. The MEP was significantly greater after ulnar nerve stimulation at the 7-ms ISI, but there was no change in the H-reflex. The test MEP was of similar size as the test H-reflex (6.1 ± 0.6 vs. $7.2 \pm 0.8\%$ M_{max} ; t -test, $P = 0.55$). The group data in Fig. 5B show that the ulnar-induced change in the MEP was significantly greater at the

optimal ISI than that of the H-reflex (28.3 ± 2.8 vs. $-2.1 \pm 0.8\%$ test response; t -test, $P = 0.01$).

Difference Between Reaching and Grasping During Reach-to-Grasp

Figure 6A shows the time course of the effects of ulnar nerve stimulation on the MEP of FCR during reach-to-grasp in one subject, when stimuli were delivered at the end of reach and during grasping. Significant ulnar facilitation (t -test, $P < 0.05$) was observed at ISIs of 8 and 9 ms at the end of the reaching phase but not during the grasping phase. Similar ulnar facilitation was observed in all 13 subjects at the end of reach, and in 5 of 13 subjects during grasping, at a mean ISI 8.8 ± 0.3 ms, and the facilitation was greater at the end of reach in 12 of the 13 subjects. Figure 6B shows the group data obtained at the optimal ISI for ulnar facilitation, at the end of reach and during grasping. There was significantly greater ulnar facilitation at the end of reach ($P < 0.001$; paired t -test).

The mean background level of FCR EMG, TMS output, and test MEP size were similar across tasks [at the end of reach and during grasping, respectively: EMG 294 ± 95 vs. 257 ± 74 mV (ANOVA, $P = 0.38$); TMS 52.1 ± 3.1 vs. $52.7 \pm 3.0\%$ maximal output ($P = 0.9$); MEP 14.0 ± 3.9 vs. $17.4 \pm 3.7\%$ M_{max} ($P = 0.34$)].

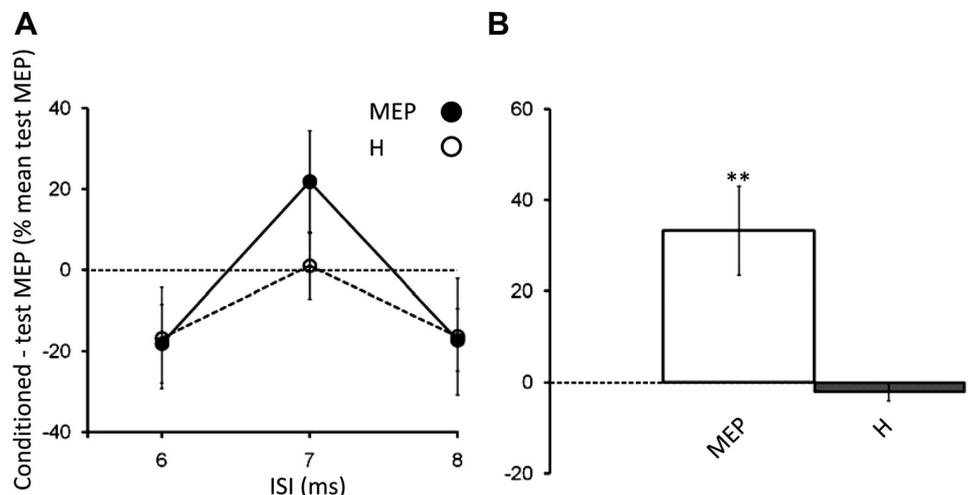


Fig. 5. Comparison of changes in the MEP and H-reflex of FCR. A: difference between conditioned and mean test response (expressed as % mean test response) plotted against the ISI (ms) between ulnar nerve stimulation and test stimuli applied to motor cortex [TMS evoking MEP (MEP)] or to median nerve [evoking H-reflex (H)] in 1 subject. Vertical bars are \pm SE. B: mean difference (6 subjects) illustrating the effect on MEP and on H-reflex at the “optimal” ISI for each subject. Vertical bars are \pm SE. ** $P < 0.01$.

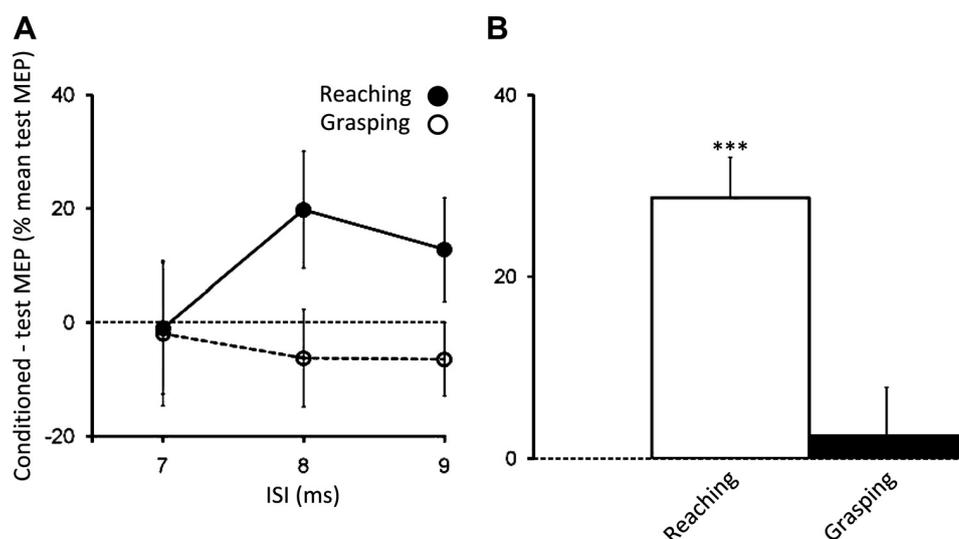


Fig. 6. Phase-related ulnar-induced modulation of FCR MEP during reach-to-grasp. *A*: difference between conditioned and mean test MEP (expressed as % mean test MEP) plotted against the ISI (ms) between ulnar nerve stimulation and TMS when delivered during reaching or during grasping during reach-to-grasp movement in 1 subject. Vertical bars are \pm SE. *B*: mean difference (13 subjects) illustrating the effect during reaching and grasping at the “optimal” ISI for each subject. Vertical bars are \pm SE. *** $P < 0.001$.

Influence of Conditioning Intensity

To determine the origin of the enhanced ulnar facilitation during reach-to-grasp, and particularly at the end of the reach, the effect of ulnar nerve stimulation on FCR MEP was tested at 0.75 and $1 \times$ MT. It has been shown previously that, with stronger stimuli, activation of inhibitory interneurons dominates transmission in the human propriospinal system (Nicolas et al. 2001).

Figure 7, *A–D*, show the FCR MEP conditioned by ulnar nerve stimulation at 0.75 and $1 \times$ MT, at the end of reach of reach-to-grasp (Fig. 7*A*) and of reach-to-point (Fig. 7*B*), during tonic contraction (Fig. 7*C*), and during the grasping phase of reach-to-grasp (Fig. 7*D*) in one subject. The conditioned MEP was significantly larger at $0.75 \times$ MT than at $1 \times$ MT ($P < 0.01$) at the end of the reach phase of reach-to-grasp, but there was no significant difference during the other motor tasks.

Figure 7*E* shows the mean ulnar facilitation obtained at 0.75 and $1 \times$ MT at the end of the reach phase of reach-to-grasp and of reach-to-point and during tonic contraction (*protocol 1*). Two-way ANOVA revealed a significant influence of the motor task ($P < 0.001$) and of ulnar nerve stimulation intensity ($P < 0.001$), with significant interaction between the two factors ($P < 0.001$). This result indicates that the influence of stimulation intensity on the level of ulnar facilitation changed according to the motor task. Indeed, post hoc analyses revealed a larger facilitation at $0.75 \times$ MT, especially at the end of the reaching phase of reach-to-grasp (Fisher's LSD, $P < 0.01$).

Figure 7*F* illustrates the group data from *protocol 3* in which the effect of ulnar nerve stimulation intensity was tested during the reaching and grasping phases of reach-to-grasp. Here again, the effect of ulnar facilitation was significantly influenced by the movement phase ($P < 0.001$) and by the ulnar nerve stimulation intensity ($P < 0.001$), with a significant interaction between factors ($P < 0.001$). This result again indicates that the ulnar facilitation was significantly larger at $0.75 \times$ MT, at the end of reach of reach-to-grasp.

DISCUSSION

This study has shown that the ulnar-induced facilitation of FCR MEP was not accompanied by facilitation of the H-reflex

and was particularly enhanced at the end of a reaching movement, only when associated with grasping. Increasing the intensity of ulnar nerve stimulation depressed the MEP facilitation, and no difference was then found between motor tasks and movement phases.

Origin of Ulnar Facilitation of FCR MEP

Ulnar nerve stimulation facilitated the MEP of FCR at a longer ISI than expected if the peripheral and corticospinal inputs converged at motoneuron level. Moreover, if the convergence occurred at the spinal motoneuron, the H-reflex of FCR would have been similarly facilitated. These findings indicate that the site of convergence was at a spinal interneuron, probably some 3–4 ms remote from the motoneuron pool of FCR. Increasing the intensity of the peripheral nerve stimulus caused the facilitation to disappear. Ulnar facilitation with similar characteristics has been documented in previous studies (Iglesias et al. 2007; Lourenço et al. 2006, 2007), and, given the similarity to the spinal excitation transmitted through propriospinal-like interneurons (Pierrot-Deseilligny and Burke 2005), it has been proposed that muscle spindle group I afferents from the intrinsic muscles of the hand activate both propriospinal neurons and inhibitory interneurons projecting to them, to control the excitability of the motoneuron pool of FCR (Fig. 8). With conditioning stimuli of low intensity, the transmission across inhibitory interneurons is less effective than with more intense inputs, and this favors the appearance of propriospinal excitation. Increasing stimulus intensity strengthens the output of feedback inhibitory interneurons to propriospinal neurons, and this would then truncate any propriospinal excitation transmitted to spinal motoneurons (Iglesias et al. 2007; Nicolas et al. 2001; Pauvert et al. 1998).

Possible Mechanisms Underlying Task-Related Changes in Ulnar Facilitation

Because the initial position of the hand and the position and orientation of the target strongly influence goal-directed movements (Desmurget et al. 1998; Roby-Brami et al. 2000), the subjects were asked to perform reaching tasks from a similar starting position and the target did not change. Under these

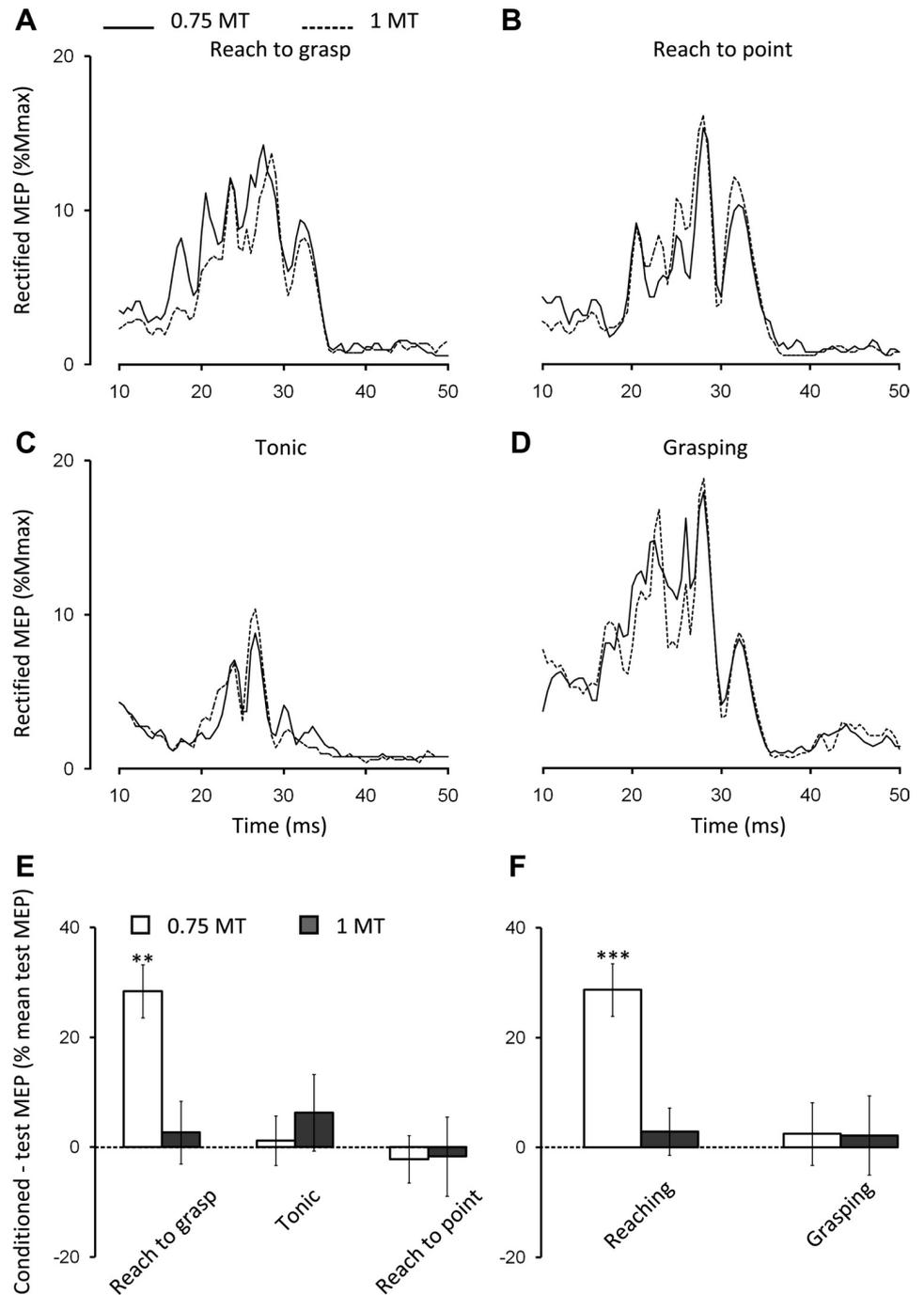


Fig. 7. Changes related to the intensity of ulnar nerve stimulation. *A–D*: average (20 sweeps) of rectified EMG showing the MEP in FCR conditioned by ulnar nerve stimulation at 0.75 MT or 1 MT during reach-to-grasp (*A*), reach-to-point (*B*), tonic contraction (*C*), and grasping (*D*) in 1 subject. *E* and *F*: mean difference (13 subjects) between conditioned and mean test MEP (% mean test MEP) when ulnar nerve stimulation intensity was 0.75 MT or 1 MT during reach-to-grasp, tonic contraction, and reach-to-point (*E*) and during reaching and grasping of the same reach-to-grasp movements (*F*). Vertical bars are \pm SE. $**P < 0.01$, $***P < 0.001$.

conditions, the motor sequence is reproducible, as supported by kinematic recordings showing similar variations in angle joint position at shoulder and elbow levels during reach-to-grasp and pointing movements (Fig. 1, *D* and *E*; Corradini et al. 1992). This suggests that different distal motor strategies do not require different proximal movements. However, wrist position, hand preshaping, and contact with the target are likely to have produced differences in peripheral inputs between movements and movement phases, influencing spinal cord excitability. Other factors such as descending inputs and motoneuron recruitment could also change with task and task phase.

Peripheral inputs. Ulnar nerve stimulation was comparable between tasks (motor threshold, stimulus intensity), and the electrically induced afferent input was therefore probably similar. However, the naturally evoked afferent inputs from the moving limb were probably different, and they may have participated in the online correction of hand orientation (Gosselin-Kessibiy et al. 2008; Jones et al. 2001a). ADM EMG activity was weak during pointing and tonic contraction, but there was probably activation of other hand muscles because the fist was clenched. However, the ulnar-induced facilitation of FCR MEP was larger only during the reaching phase of the reach-to-grasp movement, suggesting that additional inputs

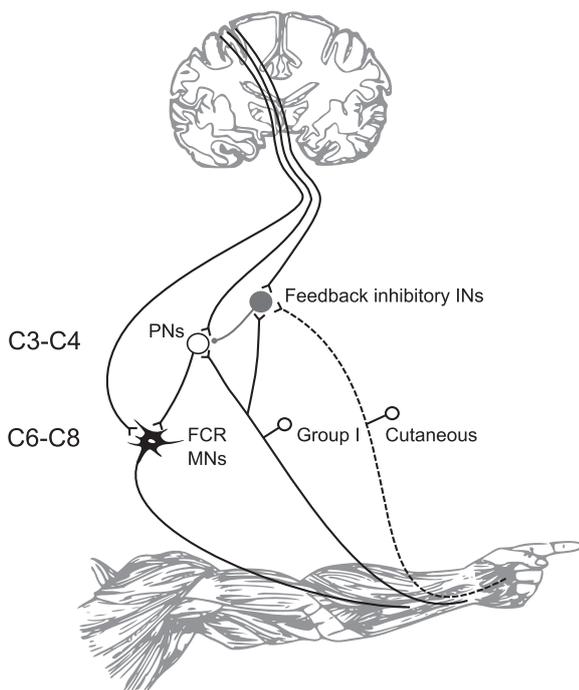


Fig. 8. Schematic diagram of the synaptic connections. Open circle and Y-shape ending represent propriospinal neurons (PNs) excited by corticospinal inputs and projecting monosynaptically to FCR motoneurons (MNs). Filled circle and circle ending represent inhibitory interneurons (INs) receiving excitatory peripheral afferent inputs from group I afferents from intrinsic muscles of the hand (continuous line) and cutaneous afferents from skin on the palmar side of the hand (dashed line). The neuron with a central white dot represents the MNs innervating FCR. PNs, feedback inhibitory INs, and FCR MNs all receive excitatory projections from primary motor cortex.

participate in the task-related enhanced propriospinal excitation; presumably these factors include task-specific differences in the descending command. Visual inputs are also involved in the control of goal-directed movement (Jones et al. 2001b), but not when a stationary target is reached (Gosselin-Kessiby et al. 2008).

The ulnar-induced facilitation of FCR MEP could not be evoked during the subsequent grasp. At this stage, powerful cutaneous inputs coming from the palmar side of the hand may have reduced propriospinal excitability. Indeed, cutaneous inputs from the palmar side project to inhibitory interneurons controlling propriospinal neurons and can truncate propriospinal excitation of FCR motoneurons (Fig. 8; Nielsen and Pierrot-Deseilligny 1991). Such inhibitory control from cutaneous afferents is stronger at the end of elbow extension, suggesting a role in movement termination (Pierrot-Deseilligny 1996; D'Aponte et al. 1999).

Descending inputs. Brain imaging has revealed increased activity during both pointing and grasping tasks, in various common cortical areas including the contralateral primary motor cortex (M1), premotor cortex (PM), ventral supplementary motor area, cingulate, and superior parietal and dorsal occipital cortex, with some task-related differences (Grafton et al. 1996; Filimon 2010). Accordingly, studies using TMS have revealed task-, condition- and time-related changes in cortico-cortical interactions between PM or posterior parietal cortex and M1 during reaching movements (see Koch and Rothwell 2009).

Less is known about the resulting corticospinal outputs and the transmission of the motor command to spinal motoneurons. However, the results of TMS and brain imaging are consistent with behavioral studies showing that the nature of the target strongly influences the reaching movement (Desmurget et al. 1998; Roby-Brami et al. 2000), and these indicate that, not surprisingly, the descending command is different according to the executed movement. In this way, the plateau level of MEP recruitment curves of wrist extensors is higher during pointing than during isolated wrist extension, much as we observed here in wrist flexors. This modulation was observed with TMS but not transcranial electrical stimulation, indicating a cortical origin (Devanne et al. 2002). This is in agreement with results from brain imaging and paired-pulse TMS studies, but it is not yet possible to explain how similar descending inputs targeting spinal neurons at the same level of excitability lead to different motor behaviors. It is likely that cortico-subcortico-cortical interactions influence the descending inputs to spinal cord and thus the recruitment of spinal neurons.

Spinal neuron recruitment. TMS was adjusted during each motor task to evoke test MEPs of similar size. This was not possible for tonic contractions, but recruitment curves revealed differences in plateau level between tasks, as has been previously reported for wrist extensors (Devanne et al. 2002). Importantly, the ulnar nerve stimuli were delivered with a test MEP that was on the equivalent position on the recruitment curve (the more linear part of the sigmoid), suggesting that the excitability levels of the FCR motoneuron pool were comparable. Accordingly, the ulnar nerve stimulation did not produce any change in FCR H-reflex during reaching, and that in wrist extensors was not influenced by the motor task (Devanne et al. 2002).

The recruitment curves suggest that TMS activated a greater proportion of the spinal motoneuron pool during reaching tasks than during tonic contractions, i.e., that the stimuli activate higher-threshold motoneurons more readily (Lackmy and Marchand-Pauvert 2010). The C3–C4 propriospinal system in the cat is known to depart from the Henneman size principle, allowing early recruitment of large motoneurons for visually guided movements (Alstermark and Sasaki 1986). In humans, the nonmonosynaptic excitation mediated by propriospinal neurons is evenly distributed to slow and fast motor units (Marchand-Pauvert et al. 2000). Although the maximal MEP was larger during pointing (Devanne et al. 2002), enhanced propriospinal excitation was observed only during reach-to-grasp in the present study. During pointing, the propriospinal system is not involved in motoneuron recruitment, but during reach-to-grasp it participates in the recruitment of higher-threshold motoneurons.

Propriospinal excitation vs. inhibition. The ulnar-induced propriospinal facilitation of FCR motoneurons was particularly increased at the end of the reach but not during the subsequent grasp. This may appear inconsistent with our previous study showing enhanced propriospinal excitation during grasping tasks (Iglesias et al. 2007). However, in this study, the enhanced propriospinal excitation during power grip was probably due to release of inhibition by the descending command, because the difference between tasks was observed only when ulnar nerve stimulation was above the threshold for feedback inhibitory interneurons projecting to propriospinal neurons (Fig. 8). A specific increase in ulnar-induced facilitation of

shoulder muscle MEP has also been described with the use of weak conditioning stimulus intensities, at the end of a grip-lift task (Roberts et al. 2008).

Modulation of the propriospinal excitation is likely to be different during static and dynamic movements. During rapid reach-to-grasp movements, the excitability of propriospinal neurons appears to be increased because of a focused descending command favoring early recruitment of large motoneurons; the convergence of proprioceptive afferents from hand muscles would assist the wrist position to optimize hand preshaping. During the grasping phase, the present results suggest that the propriospinal excitation is truncated by cutaneous inhibition of propriospinal neurons, terminating the reaching movement (D'Aponte et al. 1999; Pierrot-Deseilligny 1996).

Functional Significance

There is considerable literature, based on kinematic analyses, visual and proprioceptive processing, brain imaging, and TMS, supporting an internal model for fast reaching movements, with a feedforward component (motor planning) and a feedback component (sensory processing; Desmurget and Grafton 2000). The propriospinal system allows rapid adjustments during movements at spinal level, and given its interface between motor cortex and afferent feedback, its inhibitory control, and its ascending collaterals (see Alstermark et al. 2007), it could send an efference copy to supraspinal structures to update the initial motor command. In humans an analogous system may be similarly involved in the internal model for reaching movements. Indeed, the propriospinal excitation is enhanced during rapid movements, and its inhibition is opened at the end of the movement but depressed during power grip. These mechanisms are of functional interest depending on the tasks. 1) During rapid movements, propriospinal activation by the descending command (feedforward concept) would assist the early recruitment of large motoneurons, without depressing the inhibitory control necessary to avoid an obstacle during movement (feedback concept). Disfacilitation of spinal motoneurons would leave them capable of responding to an updated motor command, unlike the situation that would occur with direct inhibition of the motoneuron pool. 2) Cutaneous disfacilitation at the end of reach would then assist the termination of movement. 3) During power grip there is no need to activate large motoneurons, and a lesser inhibition would allow sensory feedback to assist motoneuron discharge for tonic contraction.

The propriospinal contribution to FCR contraction was less during pointing, whether dynamic or static (Iglesias et al. 2007). Two mechanisms probably contribute to this: both the afferent feedback to the propriospinal neurons and the centrally generated command would have differed. In relation to the latter, pointing tasks are particularly used in communication, whereas grasping is a motivated motor action, both being controlled by different cortical areas (Edwards and Humphreys 1999). This supports the role of the propriospinal system in prehension in primates and humans (Alstermark et al. 2011; Isa et al. 2007).

Conclusions

The present study suggests specific modulation of transmission through propriospinal neurons during reaching only when associated with grasping. This implies that the propriospinal

system is particularly involved in the transmission of the descending command for prehension, much as has been observed in primates but not the cat (Alstermark et al. 2007). We presume that this system is involved in the internal model for reach-to-grasp movement involving feedforward activation of the relevant spinal motoneurons and the feedback modification necessary to update the descending command and to terminate movement.

GRANTS

The study was supported by UPMC Université Paris 6, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Institut pour la Recherche sur la Moelle Epinière (IRME), Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), and the National Health and Medical Research Council of Australia (NHMRC). L.-S. Giboin was supported by a grant from UPMC Université Paris 6 (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche).

DISCLOSURES

No conflicts of interest, financial or otherwise, are declared by the author(s).

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Author contributions: L.-S.G., A.L.-V., D.B., and V.M.-P. performed experiments; L.-S.G., A.L.-V., and V.M.-P. analyzed data; L.-S.G., A.L.-V., D.B., and V.M.-P. interpreted results of experiments; L.-S.G., D.B., and V.M.-P. prepared figures; L.-S.G., D.B., and V.M.-P. drafted manuscript; L.-S.G., A.L.-V., D.B., and V.M.-P. edited and revised manuscript; L.-S.G., A.L.-V., D.B., and V.M.-P. approved final version of manuscript; D.B. and V.M.-P. conception and design of research.

REFERENCES

- Alstermark B, Isa T, Ohki Y, Saito Y. Disynaptic pyramidal excitation in forelimb motoneurons mediated via C3-C4 propriospinal neurons in *Macaca fuscata*. *J Neurophysiol* 82: 3580–3585, 1999.
- Alstermark B, Isa T, Pettersson LG, Sasaki S. The C3-C4 propriospinal system in the cat and monkey: a spinal pre-motoneuronal centre for voluntary motor control. *Acta Physiol (Oxf)* 189: 123–140, 2007.
- Alstermark B, Lundberg A. The C3-C4 propriospinal system: target-reaching and food-taking. In: *Muscle Afferents and Spinal Control of Movement*, edited by Jami L, Pierrot-Deseilligny E, Zytnicki D. Oxford, UK: Pergamon, 1992. p. 327–354.
- Alstermark B, Pettersson LG, Nishimura Y, Yoshino-Saito K, Tsuboi F, Takahashi M, Isa T. Motor command for precision grip in the macaque monkey can be mediated by spinal interneurons. *J Neurophysiol* 106: 122–126, 2011.
- Alstermark B, Sasaki S. Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 14. Differential projection to fast and slow motoneurons from excitatory C3-C4 propriospinal neurones. *Exp Brain Res* 63: 530–542, 1986.
- Corradini ML, Gentilucci M, Leo T, Rizzolatti G. Motor control of voluntary arm movements. Kinematic and modelling study. *Biol Cybern* 67: 347–360, 1992.
- Crone C, Hultborn H, Mazières L, Morin C, Nielsen J, Pierrot-Deseilligny E. Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. *Exp Brain Res* 81: 35–45, 1990.
- D'Aponte A, Attisani G, Scotto P. Termination of upper limb movement by cutaneous afferents. *Boll Soc Ital Biol Sper* 75: 77–82, 1999.
- Desmurget M, Grafton S. Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends Cogn Sci* 4: 423–431, 2000.
- Desmurget M, Gréa H, Prablanc C. Final posture of the upper limb depends on the initial position of the hand during prehension movements. *Exp Brain Res* 119: 511–516, 1998.
- Devanne H, Cohen LG, Kouchtir-Devanne N, Capaday C. Integrated motor cortical control of task-related muscles during pointing in humans. *J Neurophysiol* 87: 3006–3017, 2002.
- Edwards MG, Humphreys GW. Pointing and grasping in unilateral visual neglect: effect of on-line visual feedback in grasping. *Neuropsychologia* 37: 959–973, 1999.

- Filimon F.** Human cortical control of hand movements: parietofrontal networks for reaching, grasping, and pointing. *Neuroscientist* 16: 388–407, 2010.
- Gosselin-Kessiby N, Messier J, Kalaska JF.** Evidence for automatic on-line adjustments of hand orientation during natural reaching movements to stationary targets. *J Neurophysiol* 99: 1653–1671, 2008.
- Grafton ST, Fagg AH, Woods RP, Arbib MA.** Functional anatomy of pointing and grasping in humans. *Cereb Cortex* 6: 226–237, 1996.
- Iglesias C, Marchand-Pauvert V, Lourenço G, Burke D, Pierrot-Deseilligny E.** Task-related changes in propriospinal excitation from hand muscles to human flexor carpi radialis motoneurons. *J Physiol* 582: 1361–1379, 2007.
- Illert M, Lundberg A, Padel Y, Tanaka R.** Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 5. Properties of and monosynaptic excitatory convergence on C3–C4 propriospinal neurones. *Exp Brain Res* 33: 101–130, 1978.
- Isa T, Ohki Y, Alstermark B, Pettersson LG, Sasaki S.** Direct and indirect cortico-motoneuronal pathways and control of hand/arm movements. *Physiology (Bethesda)* 22: 145–153, 2007.
- Jones KE, Wessberg J, Vallbo AB.** Directional tuning of human forearm muscle afferents during voluntary wrist movements. *J Physiol* 536: 635–647, 2001a.
- Jones KE, Wessberg J, Vallbo A.** Proprioceptive feedback is reduced during adaptation to a visuomotor transformation: preliminary findings. *Neuroreport* 12: 4029–4033, 2001b.
- Kirkwood PA, Maier MA, Lemon R.** Interspecies comparisons for the C3–C4 propriospinal system: unresolved issues. *Adv Exp Med Biol* 508: 299–308, 2002.
- Koch G, Cercignani M, Pecchioli C, Versace V, Oliveri M, Caltagirone C, Rothwell J, Bozzali M.** In vivo definition of parieto-motor connections involved in planning of grasping movements. *Neuroimage* 51: 300–312, 2010.
- Koch G, Rothwell JC.** TMS investigations into the task-dependent functional interplay between human posterior parietal and motor cortex. *Behav Brain Res* 202: 147–152, 2009.
- Lackmy A, Marchand-Pauvert V.** The estimation of short intra-cortical inhibition depends on the proportion of spinal motoneurons activated by corticospinal inputs. *Clin Neurophysiol* 121: 612–621, 2010.
- Lourenço G, Iglesias C, Cavallari P, Pierrot-Deseilligny E, Marchand-Pauvert V.** Mediation of late excitation from human hand muscles via parallel group II spinal and group I transcortical pathways. *J Physiol* 572: 585–603, 2006.
- Lourenço G, Iglesias C, Marchand-Pauvert V.** Effects produced in human arm and forearm motoneurons after electrical stimulation of ulnar and median nerves at wrist level. *Exp Brain Res* 178: 267–284, 2007.
- Marchand-Pauvert V, Nicolas G, Pierrot-Deseilligny E.** Monosynaptic Ia projections from intrinsic hand muscles to forearm motoneurons in humans. *J Physiol* 525: 241–252, 2000.
- Morita H, Baumgarten J, Petersen N, Christensen LO, Nielsen J.** Recruitment of extensor-carpi-radialis motor units by transcranial magnetic stimulation and radial-nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 128: 557–562, 1999.
- Nicolas G, Marchand-Pauvert V, Burke D, Pierrot-Deseilligny E.** Corticospinal excitation of presumed cervical propriospinal neurones and its reversal to inhibition in humans. *J Physiol* 533: 903–919, 2001.
- Nielsen J, Pierrot-Deseilligny E.** Pattern of cutaneous inhibition of the propriospinal-like excitation to human upper limb motoneurons. *J Physiol* 434: 169–182, 1991.
- Pauvert V, Pierrot-Deseilligny E, Rothwell JC.** Role of spinal premotoneurons in mediating corticospinal input to forearm motoneurons in man. *J Physiol* 508: 301–312, 1998.
- Perlmutter SI.** Primate interneurons. *Encycl Neurosci* 7: 1045–1054, 2009.
- Pierrot-Deseilligny E, Burke D.** The cervical propriospinal system. In: *The Circuitry of the Human Spinal Cord. Its Role in Motor Control and Movement Disorders*. Cambridge, UK: Cambridge Univ. Press, 2005, p. 452–489.
- Pierrot-Deseilligny E.** Transmission of the cortical command for human voluntary movement through cervical propriospinal premotoneurons. *Prog Neurobiol* 48: 489–517, 1996.
- Poon CS.** Analysis of linear and mildly nonlinear relationships using pooled subject data. *J Appl Physiol* 64: 854–859, 1988.
- Roberts LV, Stinear CM, Lewis GN, Byblow WD.** Task-dependent modulation of propriospinal inputs to human shoulder. *J Neurophysiol* 100: 2109–2114, 2008.
- Roby-Brami A, Bennis N, Mokhtari M, Baraduc P.** Hand orientation for grasping depends on the direction of the reaching movement. *Brain Res* 869: 121–129, 2000.

Chapitre 13.

Bibliographie

- ADRIAN, E.D. Bronk, D. (1929). The discharge of impulses in motor nerve fibres : Part ii. the frequency of discharge in reflex and voluntary contractions. *J Physiol*, 67:119–51.
- ALSTERMARK, B., EIDE, E., GORSKA, T., LUNDBERG, A. et PETERSSON, L. G. (1984a). Visually guided switching of forelimb target reaching in cats. *Acta Physiol Scand*, 120(1):151–153.
- ALSTERMARK, B., GORSKA, T., LUNDBERG, A. et PETERSSON, L. G. (1990a). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 16. visually guided switching of target-reaching. *Exp Brain Res*, 80(1):1–11.
- ALSTERMARK, B., ISA, T., OHKI, Y. et SAITO, Y. (1999). Disynaptic pyramidal excitation in forelimb motoneurons mediated via c(3)-c(4) propriospinal neurons in the macaca fuscata. *J Neurophysiol*, 82(6):3580–3585.
- ALSTERMARK, B., ISA, T., PETERSSON, L.-G. et SASAKI, S. (2007). The c3-c4 propriospinal system in the cat and monkey : a spinal pre-motoneuronal centre for voluntary motor control. *Acta Physiol (Oxf)*, 189(2):123–140.
- ALSTERMARK, B., ISA, T. et TANTISIRA, B. (1990b). Projection from excitatory c3-c4 propriospinal neurones to spinocerebellar and spinoreticular neurones in the c6-th1 segments of the cat. *Neurosci Res*, 8(2):124–130.
- ALSTERMARK, B., ISA, T. et TANTISIRA, B. (1991). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 18. morphology, axonal projection and termination of collaterals from c3-c4 propriospinal neurones in the segment of origin. *Exp Brain Res*, 84(3):561–568.
- ALSTERMARK, B. et KÜMMEL, H. (1990). Transneuronal transport of wheat germ agglutinin conjugated horseradish peroxidase into last order spinal interneurones projecting to acromio- and spinodeltoideus motoneurones in the cat. 2. differential labelling of interneurones depending on movement type. *Exp Brain Res*, 80(1):96–103.
- ALSTERMARK, B., KÜMMEL, H., PINTER, M. J. et TANTISIRA, B. (1990c). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 17. axonal projection and termination of c3-c4 propriospinal neurones in the c6-th1 segments. *Exp Brain Res*, 81(3):447–461.
- ALSTERMARK, B., LINDSTRÖM, S., LUNDBERG, A. et SYBIRSKA, E. (1981a). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 8. ascending projection to the lateral reticular nucleus from c3-c4 propriospinal also projecting to forelimb motoneurones. *Exp Brain Res*, 42(3-4):282–298.
- ALSTERMARK, B., LUNDBERG, A., NORRSELL, U. et SYBIRSKA, E. (1981b). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 9. differential behavioural defects after spinal cord lesions interrupting defined pathways from higher centres to motoneurones. *Exp Brain Res*, 42(3-4):299–318.

- ALSTERMARK, B., LUNDBERG, A. et SASAKI, S. (1984b). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 10. inhibitory pathways to forelimb motoneurons via c3-c4 propriospinal neurons. *Exp Brain Res*, 56(2):279–292.
- ALSTERMARK, B., LUNDBERG, A. et SASAKI, S. (1984c). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 11. inhibitory pathways from higher motor centres and forelimb afferents to c3-c4 propriospinal neurons. *Exp Brain Res*, 56(2):293–307.
- ALSTERMARK, B. et OHLSON, S. (2000a). Origin of corticospinal neurons evoking disynaptic excitation in forelimb motoneurons mediated via c3-c4 propriospinal neurons in the cat. *Neurosci Res*, 37(2):91–100.
- ALSTERMARK, B. et OHLSON, S. (2000b). Origin of corticospinal neurons evoking monosynaptic excitation in c3–c4 propriospinal neurons in the cat. *Neurosci Res*, 38(3):249–256.
- ALSTERMARK, B., PETTERSSON, L. G., NISHIMURA, Y., YOSHINO-SAITO, K., TSUBOI, F., TAKAHASHI, M. et ISA, T. (2011a). Motor command for precision grip in the macaque monkey can be mediated by spinal interneurons. *J Neurophysiol*, 106(1):122–126.
- ALSTERMARK, B., PETTERSSON, L. G., NISHIMURA, Y., YOSHINO-SAITO, K., TSUBOI, F., TAKAHASHI, M. et ISA, T. (2011b). Motor command for precision grip in the macaque monkey can be mediated by spinal interneurons. *J Neurophysiol*, 106(1):122–126.
- ALSTERMARK, B. et SASAKI, S. (1985). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 13. corticospinal effects in shoulder, elbow, wrist, and digit motoneurons. *Exp Brain Res*, 59(2):353–364.
- ALSTERMARK, B. et SASAKI, S. (1986a). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 14. differential projection to fast and slow motoneurons from excitatory c3-c4 propriospinal neurons. *Exp Brain Res*, 63(3):530–542.
- ALSTERMARK, B. et SASAKI, S. (1986b). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 15. comparison of the projection from excitatory c3-c4 propriospinal neurons to different species of forelimb motoneurons. *Exp Brain Res*, 63(3):543–556.
- ANSUINI, C., GIOIA, L., TURELLA, L., ALTOÈ, G. et CASTIELLO, U. (2008). An object for an action, the same object for other actions : effects on hand shaping. *Exp Brain Res*, 185(1):111–119.
- APRISON, M. H. et WERMAN, R. (1965). The distribution of glycine in cat spinal cord and roots. *Life Sci*, 4(21):2075–2083.
- ARAKI, T., EOCLES, J. C. et ITO, M. (1960). Correlation of the inhibitory post-synaptic potential of motoneurons with the latency and time course of inhibition of monosynaptic reflexes. *J Physiol*, 154:354–377.
- BALDISSERA, F., CAVALLARI, P., CRAIGHERO, L. et FADIGA, L. (2001). Modulation of spinal excitability during observation of hand actions in humans. *Eur J Neurosci*, 13(1):190–194.
- BALDISSERA, F. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1989). Facilitation of transmission in the pathway of non-monosynaptic ia excitation to wrist flexor motoneurons at the onset of voluntary movement in man. *Exp Brain Res*, 74(2):437–439.
- BARBAS, H. et PANDYA, D. N. (1987). Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol*, 256(2):211–228.
- BAREYRE, F. M., KERSCHENSTEINER, M., RAINETEAU, O., METTENLEITER, T. C., WEINMANN, O. et SCHWAB, M. E. (2004). The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nat Neurosci*, 7(3):269–277.

- BARKER, A. T., JALINOUS, R. et FREESTON, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1(8437):1106–1107.
- BEKKERING, H. et NEGGERS, S. F. W. (2002). Visual search is modulated by action intentions. *Psychol Sci*, 13(4):370–374.
- BELMALIH, A., BORRA, E., CONTINI, M., GERBELLA, M., ROZZI, S. et LUPPINO, G. (2009). Multimodal architectonic subdivision of the rostral part (area f5) of the macaque ventral premotor cortex. *J Comp Neurol*, 512(2):183–217.
- BERNHARD, C. G. et BOHM, E. (1954). Cortical representation and functional significance of the corticomotoneuronal system. *AMA Arch Neurol Psychiatry*, 72(4):473–502.
- BINKOFSKI, F., DOHLE, C., POSSE, S., STEPHAN, K. M., HEFTER, H., SEITZ, R. J. et FREUND, H. J. (1998). Human anterior intraparietal area subserves prehension : a combined lesion and functional mri activation study. *Neurology*, 50(5):1253–1259.
- BLAGOVECHTCHENSKI, E., PETERSSON, L. G., PERFILEV, S., KRASNOCHOKOVA, E. et LUNDBERG, A. (2000). Control of digits via c3-c4 propriospinal neurones in cats; recovery after lesions. *Neurosci Res*, 38(1):103–107.
- BORRA, E., BELMALIH, A., CALZAVARA, R., GERBELLA, M., MURATA, A., ROZZI, S. et LUPPINO, G. (2008). Cortical connections of the macaque anterior intraparietal (aip) area. *Cereb Cortex*, 18(5):1094–1111.
- BORRA, E., BELMALIH, A., GERBELLA, M., ROZZI, S. et LUPPINO, G. (2010). Projections of the hand field of the macaque ventral premotor area f5 to the brainstem and spinal cord. *J Comp Neurol*, 518(13):2570–2591.
- BORTOFF, G. A. et STRICK, P. L. (1993). Corticospinal terminations in two new-world primates : further evidence that corticomotoneuronal connections provide part of the neural substrate for manual dexterity. *J Neurosci*, 13(12):5105–5118.
- BREMNER, F., SCHLACK, A., SHAH, N. J., ZAFIRIS, O., KUBISCHIK, M., HOFFMANN, K., ZILLES, K. et FINK, G. R. (2001). Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex : a human fmri study strongly implies equivalencies between humans and monkeys. *Neuron*, 29(1):287–296.
- BUCCINO, G., BINKOFSKI, F., FINK, G. R., FADIGA, L., FOGASSI, L., GALLESE, V., SEITZ, R. J., ZILLES, K., RIZZOLATTI, G. et FREUND, H. J. (2001). Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner : an fmri study. *Eur J Neurosci*, 13(2):400–404.
- BÄUMER, T., SCHIPPLING, S., KROEGER, J., ZITTEL, S., KOCH, G., THOMALLA, G., ROTHWELL, J. C., SIEBNER, H. R., ORTH, M. et MÜNCHAU, A. (2009). Inhibitory and facilitatory connectivity from ventral premotor to primary motor cortex in healthy humans at rest—a bifocal tms study. *Clin Neurophysiol*, 120(9):1724–1731.
- BURKE, D., GRACIES, J. M., MAZEVET, D., MEUNIER, S. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1992a). Convergence of descending and various peripheral inputs onto common propriospinal-like neurones in man. *J Physiol*, 449:655–671.
- BURKE, D., GRACIES, J. M., MAZEVET, D., MEUNIER, S. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1994). Non-monosynaptic transmission of the cortical command for voluntary movement in man. *J Physiol*, 480 (Pt 1):191–202.
- BURKE, D., GRACIES, J. M., MEUNIER, S. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1992b). Changes in presynaptic inhibition of afferents to propriospinal-like neurones in man during voluntary contractions. *J Physiol*, 449:673–687.

- BURKE, D., HICKS, R., GANDEVIA, S. C., STEPHEN, J., WOODFORTH, I. et CRAWFORD, M. (1993). Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol*, 470:383–393.
- BUXHOEVEDEN, D., LEFKOWITZ, W., LOATS, P. et ARMSTRONG, E. (1996). The linear organization of cell columns in human and nonhuman anthropoid tpt cortex. *Anat Embryol (Berl)*, 194(1):23–36.
- CAMINITI, R., GENOVESIO, A., MARCONI, B., MAYER, A. B., ONORATI, P., FERRAINA, S., MITSUDA, T., GIANNETTI, S., SQUATRITO, S., MAIOLI, M. G. et MOLINARI, M. (1999). Early coding of reaching : frontal and parietal association connections of parieto-occipital cortex. *Eur J Neurosci*, 11(9):3339–3345.
- CAMPBELL, A. (1905). *Histological studies on the localization of cerebral function*. Cambridge UP.
- CAPADAY, C., DEVANNE, H., BERTRAND, L. et LAVOIE, B. A. (1998). Intracortical connections between motor cortical zones controlling antagonistic muscles in the cat : a combined anatomical and physiological study. *Exp Brain Res*, 120(2):223–232.
- CAVINA-PRATESI, C., IETSWAART, M., HUMPHREYS, G. W., LESTOU, V. et MILNER, A. D. (2010a). Impaired grasping in a patient with optic ataxia : primary visuomotor deficit or secondary consequence of misreaching? *Neuropsychologia*, 48(1):226–234.
- CAVINA-PRATESI, C., MONACO, S., FATTORI, P., GALLETTI, C., MCADAM, T. D., QUINLAN, D. J., GOODALE, M. A. et CULHAM, J. C. (2010b). Functional magnetic resonance imaging reveals the neural substrates of arm transport and grip formation in reach-to-grasp actions in humans. *J Neurosci*, 30(31):10306–10323.
- CELNIK, P., HUMMEL, F., HARRIS-LOVE, M., WOLK, R. et COHEN, L. G. (2007). Somatosensory stimulation enhances the effects of training functional hand tasks in patients with chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil*, 88(11):1369–1376.
- CERRI, G., SHIMAZU, H., MAIER, M. A. et LEMON, R. N. (2003). Facilitation from ventral premotor cortex of primary motor cortex outputs to macaque hand muscles. *J Neurophysiol*, 90(2):832–842.
- CHAO, L. L. et MARTIN, A. (2000). Representation of manipulable man-made objects in the dorsal stream. *Neuroimage*, 12(4):478–484.
- CHOLLET, F. et WEILLER, C. (1994). Imaging recovery of function following brain injury. *Curr Opin Neurobiol*, 4(2):226–230.
- CHOUINARD, P. A., LEONARD, G. et PAUS, T. (2005). Role of the primary motor and dorsal premotor cortices in the anticipation of forces during object lifting. *J Neurosci*, 25(9):2277–2284.
- Cleret de LANGAVANT, L., REMY, P., TRINKLER, I., MCINTYRE, J., DUPOUX, E., BERTHOZ, A. et BACHOUD-LÉVI, A.-C. (2011). Behavioral and neural correlates of communication via pointing. *PLoS One*, 6(3):e17719.
- COURTINE, G., BUNGE, M. B., FAWCETT, J. W., GROSSMAN, R. G., KAAS, J. H., LEMON, R., MAIER, I., MARTIN, J., NUDO, R. J., RAMON-CUETO, A., ROULLER, E. M., SCHNELL, L., WANNIER, T., SCHWAB, M. E. et EDGERTON, V. R. (2007). Can experiments in nonhuman primates expedite the translation of treatments for spinal cord injury in humans? *Nat Med*, 13(5):561–566.
- COURTINE, G., SONG, B., ROY, R. R., ZHONG, H., HERRMANN, J. E., AO, Y., QI, J., EDGERTON, V. R. et SOFRONIEW, M. V. (2008). Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury. *Nat Med*, 14(1):69–74.
- CRONE, C., HULTBORN, H., MAZIÈRES, L., MORIN, C., NIELSEN, J. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1990). Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size : a study in man and the cat. *Exp Brain Res*, 81(1):35–45.

- CROSS, E. S., KRAEMER, D. J. M., HAMILTON, A. F. d. C., KELLEY, W. M. et GRAFTON, S. T. (2009). Sensitivity of the action observation network to physical and observational learning. *Cereb Cortex*, 19(2):315–326.
- CURTIS, D. (1963). The pharmacology of central and peripheral inhibition. *Pharmac. Rev.*, 15:pp. 333–364.
- D'APONTE, A., ATTISANI, G. et SCOTTO, P. (1999). Termination of upper limb movement by cutaneous afferents. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 75(11-12):77–82.
- DAVARE, M., ANDRES, M., COSNARD, G., THONNARD, J.-L. et OLIVIER, E. (2006). Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. *J Neurosci*, 26(8):2260–2268.
- DAVARE, M., LEMON, R. et OLIVIER, E. (2008). Selective modulation of interactions between ventral premotor cortex and primary motor cortex during precision grasping in humans. *J Physiol*, 586(Pt 11):2735–2742.
- DAVARE, M., MONTAGUE, K., OLIVIER, E., ROTHWELL, J. C. et LEMON, R. N. (2009). Ventral premotor to primary motor cortical interactions during object-driven grasp in humans. *Cortex*, 45(9):1050–1057.
- DAY, B. L., DRESSLER, D., MAERTENS DE NOORDHOUT, A., MARSDEN, C. D., NAKASHIMA, K., ROTHWELL, J. C. et THOMPSON, P. D. (1989). Electric and magnetic stimulation of human motor cortex : surface emg and single motor unit responses. *J Physiol*, 412:449–473.
- DENNY-BROWN, D. Pennybacker, J. (1938). Fibrillation and fasciculation in voluntary muscle. *Brain*, 61:Brain.
- DESMURGET et GRAFTON (2000). Forward modeling allows feedback control for fast reaching movements. *Trends Cogn Sci*, 4(11):423–431.
- DEVANNE, H., COHEN, L. G., KOUCHTIR-DEVANNE, N. et CAPADAY, C. (2002). Integrated motor cortical control of task-related muscles during pointing in humans. *J Neurophysiol*, 87(6):3006–3017.
- DI LAZZARO, V., PILATO, F., SATURNO, E., OLIVIERO, A., DILEONE, M., MAZZONE, P., INSOLA, A., TONALI, P. A., RANIERI, F., HUANG, Y. Z. et ROTHWELL, J. C. (2005). Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol*, 565(Pt 3):945–950.
- DIMITROVA, N. A. et DIMITROV, G. V. (2003). Interpretation of emg changes with fatigue : facts, pitfalls, and fallacies. *J Electromyogr Kinesiol*, 13(1):13–36.
- DUM, R. P. et STRICK, P. L. (1991). The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci*, 11(3):667–689.
- DUM, R. P. et STRICK, P. L. (2002). Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav*, 77(4-5):677–682.
- ECCLES, J. (1964). *Excitatory postsynaptic responses to presynaptic impulses*. Springer-Verlag.
- ECCLES, R. M. et LUNDBERG, A. (1957). Spatial facilitation in the direct inhibitory pathway. *Nature*, 179(4573):1305–1306.
- EDGLEY, S. A., EYRE, J. A., LEMON, R. N. et MILLER, S. (1990). Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol*, 425:301–320.
- EHRSSON, H. H., FAGERGREN, A., JONSSON, T., WESTLING, G., JOHANSSON, R. S. et FORSSBERG, H. (2000). Cortical activity in precision- versus power-grip tasks : an fmri study. *J Neurophysiol*, 83(1): 528–536.

- FADIGA, L., FOGASSI, L., PAVESI, G. et RIZZOLATTI, G. (1995). Motor facilitation during action observation : a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol*, 73(6):2608–2611.
- FATTORI, P., RAOS, V., BREVEGLIERI, R., BOSCO, A., MARZOCCHI, N. et GALLETTI, C. (2010). The dorsomedial pathway is not just for reaching : grasping neurons in the medial parieto-occipital cortex of the macaque monkey. *J Neurosci*, 30(1):342–349.
- FETZ, E. E. et GUSTAFSSON, B. (1983). Relation between shapes of post-synaptic potentials and changes in firing probability of cat motoneurons. *J Physiol*, 341:387–410.
- FEYDY, A., CARLIER, R., ROBY-BRAMI, A., BUSSEL, B., CAZALIS, F., PIEROT, L., BURNOD, Y. et MAIER, M. A. (2002). Longitudinal study of motor recovery after stroke : recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*, 33(6):1610–1617.
- FILIMON, F. (2010). Human cortical control of hand movements : parietofrontal networks for reaching, grasping, and pointing. *Neuroscientist*, 16(4):388–407.
- FLUET, M.-C., BAUMANN, M. A. et SCHERBERGER, H. (2010). Context-specific grasp movement representation in macaque ventral premotor cortex. *J Neurosci*, 30(45):15175–15184.
- FOGASSI, L., GALLESE, V., BUCCINO, G., CRAIGHERO, L., FADIGA, L. et RIZZOLATTI, G. (2001). Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey : A reversible inactivation study. *Brain*, 124(Pt 3):571–586.
- FOGASSI, L., GALLESE, V., FADIGA, L., LUPPINO, G., MATELLI, M. et RIZZOLATTI, G. (1996). Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area f4). *J Neurophysiol*, 76(1):141–157.
- FOURNIER, E., MEUNIER, S., PIERROT-DESEILLIGNY, E. et SHINDO, M. (1986). Evidence for interneuronally mediated excitatory effects to human quadriceps motoneurons. *J Physiol*, 377:143–169.
- FREUND, H. J. (1990). Premotor area and preparation of movement. *Rev Neurol (Paris)*, 146(10):543–547.
- FREY, S. H., VINTON, D., NORLUND, R. et GRAFTON, S. T. (2005). Cortical topography of human anterior intraparietal cortex active during visually guided grasping. *Brain Res Cogn Brain Res*, 23(2-3):397–405.
- FURUYA, S., GODA, T., KATAYOSE, H., MIWA, H. et NAGATA, N. (2011). Distinct inter-joint coordination during fast alternate keystrokes in pianists with superior skill. *Front Hum Neurosci*, 5:50.
- GALATI, G., COMMITTERI, G., SANES, J. N. et PIZZAMIGLIO, L. (2001). Spatial coding of visual and somatic sensory information in body-centred coordinates. *Eur J Neurosci*, 14(4):737–746.
- GALLESE, V., FADIGA, L., FOGASSI, L. et RIZZOLATTI, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119 (Pt 2):593–609.
- GALLESE, V., MURATA, A., KASEDA, M., NIKI, N. et SAKATA, H. (1994). Deficit of hand preshaping after muscimol injection in monkey parietal cortex. *Neuroreport*, 5(12):1525–1529.
- GAMBERINI, M., PASSARELLI, L., FATTORI, P., ZUCHELLI, M., BAKOLA, S., LUPPINO, G. et GALLETTI, C. (2009). Cortical connections of the visuomotor parietooccipital area v6ad of the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 513(6):622–642.
- GELFAN, S. (1964). Neuronal interdependence. *Prog Brain Res*, 11:238–260.
- GENTILUCCI, M., FOGASSI, L., LUPPINO, G., MATELLI, M., CAMARDA, R. et RIZZOLATTI, G. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. i. somatotopy and the control of proximal movements. *Exp Brain Res*, 71(3):475–490.

- GERBELLA, M., BELMALIH, A., BORRA, E., ROZZI, S. et LUPPINO, G. (2011). Cortical connections of the anterior (f5a) subdivision of the macaque ventral premotor area f5. *Brain Struct Funct*, 216(1):43–65.
- GERDES, V. G. et HAPPEE, R. (1994). The use of internal representation in fast gold-directed movements : a modeling approach. *Biol Cybern*, 70(6):513–524.
- GEYER, S., MATELLI, M., LUPPINO, G., SCHLEICHER, A., JANSEN, Y., PALOMERO-GALLAGHER, N. et ZILLES, K. (1998). Receptor autoradiographic mapping of the mesial motor and premotor cortex of the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 397(2):231–250.
- GLEES P, C. J. (1950). Recovery of skilled motor functions after small repeated lesions of motor cortex in macaque. *J Neurophysiol*, 13:137–148.
- GODSCHALK, M., MITZ, A. R., VAN DUIN, B. et VAN DER BURG, H. (1995). Somatotopy of monkey premotor cortex examined with microstimulation. *Neurosci Res*, 23(3):269–279.
- GOLDSWORTHY, M. R., PITCHER, J. B. et RIDDING, M. C. (2012). The application of spaced theta burst protocols induces long-lasting neuroplastic changes in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 35(1):125–134.
- GRACIES, J. M., MEUNIER, S. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1994a). Evidence for corticospinal excitation of presumed propriospinal neurones in man. *J Physiol*, 475(3):509–518.
- GRACIES, J. M., MEUNIER, S. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1994b). Evidence for corticospinal excitation of presumed propriospinal neurones in man. *J Physiol*, 475(3):509–518.
- GRACIES, J. M., MEUNIER, S., PIERROT-DESEILLIGNY, E. et SIMONETTA, M. (1991). Pattern of propriospinal-like excitation to different species of human upper limb motoneurons. *J Physiol*, 434:151–167.
- GRAHAM BROWN T, S. C. (1913). Note on the functions of the cortex cerebri. *J Physiol (Lond)*, 46(suppl) :xxii.
- GRÈZES, J., ARMONY, J. L., ROWE, J. et PASSINGHAM, R. E. (2003). Activations related to "mirror" and "canonical" neurones in the human brain : an fmri study. *Neuroimage*, 18(4):928–937.
- HAMZEI, F., LIEPERT, J., DETTMERS, C., WEILLER, C. et RIJNTJES, M. (2006). Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy : an exploratory study with fmri and tms. *Neuroimage*, 31(2):710–720.
- HE, S. Q., DUM, R. P. et STRICK, P. L. (1993). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe : motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci*, 13(3):952–980.
- HE, S. Q., DUM, R. P. et STRICK, P. L. (1995). Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe : motor areas on the medial surface of the hemisphere. *J Neurosci*, 15(5 Pt 1):3284–3306.
- HEFFNER, R. et MASTERTON, B. (1975). Variation in form of the pyramidal tract and its relationship to digital dexterity. *Brain Behav Evol*, 12(3):161–200.
- HEFFNER, R. S. et MASTERTON, R. B. (1983). The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. *Brain Behav Evol*, 23(3-4):165–183.
- HEPP-REYMOND, M. C., HÜSLER, E. J., MAIER, M. A. et QL, H. X. (1994). Force-related neuronal activity in two regions of the primate ventral premotor cortex. *Can J Physiol Pharmacol*, 72(5):571–579.
- HERMSDÖRFER, J. et BLANKENFELD, H. (2008). Grip force control of predictable external loads. *Exp Brain Res*, 185(4):719–728.

- HERMSDÖRFER, J., ELIAS, Z., COLE, J. D., QUANEY, B. M. et NOWAK, D. A. (2008). Preserved and impaired aspects of feed-forward grip force control after chronic somatosensory deafferentation. *Neurorehabil Neural Repair*, 22(4):374–384.
- HESS, C. W., MILLS, K. R. et MURRAY, N. M. (1987). Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol*, 388:397–419.
- HIGO, N. (2010). Training-induced recovery of manual dexterity after a lesion in the motor cortex. *Keio J Med*, 59(1):4–9.
- HIGO, N., NISHIMURA, Y., MURATA, Y., OISHI, T., YOSHINO-SAITO, K., TAKAHASHI, M., TSUBOI, F. et ISA, T. (2009). Increased expression of the growth-associated protein 43 gene in the sensorimotor cortex of the macaque monkey after lesioning the lateral corticospinal tract. *J Comp Neurol*, 516(6):493–506.
- HLUSTÍK, P., SOLODKIN, A., GULLAPALLI, R. P., NOLL, D. C. et SMALL, S. L. (2002). Functional lateralization of the human premotor cortex during sequential movements. *Brain Cogn*, 49(1):54–62.
- HUANG, Y.-Z., EDWARDS, M. J., ROUNIS, E., BHATIA, K. P. et ROTHWELL, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2):201–206.
- HUANG, Y.-Z., ROTHWELL, J. C., CHEN, R.-S., LU, C.-S. et CHUANG, W.-L. (2011). The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 122(5):1011–1018.
- IBÁÑEZ, V., SADATO, N., KARP, B., DEIBER, M. P. et HALLETT, M. (1999). Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer’s cramp. *Neurology*, 53(1):96–105.
- IGLESIAS, C., MARCHAND-PAUVERT, V., LOURENCO, G., BURKE, D. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (2007). Task-related changes in propriospinal excitation from hand muscles to human flexor carpi radialis motoneurons. *J Physiol*, 582(Pt 3):1361–1379.
- IGLESIAS, C., NIELSEN, J. B. et MARCHAND-PAUVERT, V. (2008). Corticospinal inhibition of transmission in propriospinal-like neurones during human walking. *Eur J Neurosci*, 28(7):1351–1361.
- ILLERT, M., JANKOWSKA, E., LUNDBERG, A. et ODUTOLA, A. (1981). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 7. effects from the reticular formation on c3-c4 propriospinal neurones. *Exp Brain Res*, 42(3-4):269–281.
- ILLERT, M., LUNDBERG, A., PADEL, Y. et TANAKA, R. (1978). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 5. properties of and monosynaptic excitatory convergence on c3-c4 propriospinal neurones. *Exp Brain Res*, 33(1):101–130.
- ILLERT, M., LUNDBERG, A. et TANAKA, R. (1977). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 3. convergence on propriospinal neurones transmitting disynaptic excitation from the corticospinal tract and other descending tracts. *Exp Brain Res*, 29(3-4):323–346.
- ILLERT, M. et TANAKA, R. (1978). Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 4. corticospinal inhibition of forelimb motoneurons mediated by short propriospinal neurones. *Exp Brain Res*, 31(1):131–141.
- ILMONIEMI, R. J., VIRTANEN, J., RUOHONEN, J., KARHU, J., ARONEN, H. J., NÄÄTÄNEN, R. et KATILA, T. (1997). Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*, 8(16):3537–3540.
- ISA, T., OHKI, Y., ALSTERMARK, B., PETTERSSON, L.-G. et SASAKI, S. (2007). Direct and indirect cortico-motoneuronal pathways and control of hand/arm movements. *Physiology (Bethesda)*, 22:145–152.

- ISA, T., OHKI, Y., SEKI, K. et ALSTERMARK, B. (2006). Properties of propriospinal neurons in the c3-c4 segments mediating disynaptic pyramidal excitation to forelimb motoneurons in the macaque monkey. *J Neurophysiol*, 95(6):3674–3685.
- JACOBSEN, C. (1934). Influence of motor and premotor lesions upon retention of acquired skilled movements in monkey and chimpanzees. *Assoc Res Ment Dis*, 13:225–247.
- JANKOWSKA, E., P. Y. et TANAKA, R. (1975). Projections of pyramidal tract cells to a-motoneurons innervating hind-limb muscles in the monkey. *J. Physiol (Lond.)*, 249:637–667.
- JEANNEROD, M. (1981). *Attention and performance*, chapitre Intersegmental coordination during reaching at natural visual objects, page pp 153–168. eds Long J, Baddeley A (Erlbaum, Hillsdale, NJ).
- JEANNEROD, M. (1984). The timing of natural prehension movements. *J Mot Behav*, 16(3):235–254.
- JEANNEROD, M. (1988). *The neural and behavioral organization of goal-directed movements*. Clarendon Press.
- JEANNEROD, M. (1997). *The cognitive neuroscience of action*.
- JEANNEROD, M., ARBIB, M. A., RIZZOLATTI, G. et SAKATA, H. (1995). Grasping objects : the cortical mechanisms of visuomotor transformation. *Trends Neurosci*, 18(7):314–320.
- JOHNSTON, J. A., BOBICH, L. R. et SANTELLO, M. (2010). Coordination of intrinsic and extrinsic hand muscle activity as a function of wrist joint angle during two-digit grasping. *Neurosci Lett*, 474(2):104–108.
- KEENAN, K. G., FARINA, D., MERLETTI, R. et ENOKA, R. M. (2006). Influence of motor unit properties on the size of the simulated evoked surface emg potential. *Exp Brain Res*, 169(1):37–49.
- KERNELL, D. et HULTBORN, H. (1990a). Synaptic effects on recruitment gain : a mechanism of importance for the input-output relations of motoneurone pools? *Brain Res*, 507(1):176–179.
- KERNELL, D. et HULTBORN, H. (1990b). Synaptic effects on recruitment gain : a mechanism of importance for the input-output relations of motoneurone pools? *Brain Res*, 507(1):176–179.
- KIM, Y.-T., SEO, J.-H., SONG, H.-J., YOO, D.-S., LEE, H. J., LEE, J., LEE, G., KWON, E., KIM, J. G. et CHANG, Y. (2011). Neural correlates related to action observation in expert archers. *Behav Brain Res*, 223(2):342–347.
- KINOSHITA, M., MATSUI, R., KATO, S., HASEGAWA, T., KASAHARA, H., ISA, K., WATAKABE, A., YAMAMORI, T., NISHIMURA, Y., ALSTERMARK, B., WATANABE, D., KOBAYASHI, K. et ISA, T. (2012). Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. *Nature*.
- KIRKWOOD, P. A., MAIER, M. A. et LEMON, R. N. (2002). Interspecies comparisons for the c3-c4 propriospinal system : unresolved issues. *Adv Exp Med Biol*, 508:299–308.
- KRASKOV, A., DANCAUSE, N., QUALLO, M. M., SHEPHERD, S. et LEMON, R. N. (2009). Corticospinal neurons in macaque ventral premotor cortex with mirror properties : a potential mechanism for action suppression? *Neuron*, 64(6):922–930.
- KUYPERS, H. G. (1978). The motor system and the capacity to execute highly fractionated distal extremity movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, (34):429–431.
- KUYPERS, H. G. (1982). A new look at the organization of the motor system. *Prog Brain Res*, 57:381–403.
- LACKMY, A. et MARCHAND-PAUVERT, V. (2010). The estimation of short intra-cortical inhibition depends on the proportion of spinal motoneurons activated by corticospinal inputs. *Clin Neurophysiol*, 121(4): 612–621.

- LANG, C. E. et SCHIEBER, M. H. (2004). Reduced muscle selectivity during individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or corticospinal tract. *J Neurophysiol*, 91(4):1722–1733.
- LANG, C. E., WAGNER, J. M., BASTIAN, A. J., HU, Q., EDWARDS, D. F., SAHRMANN, S. A. et DROMERICK, A. W. (2005). Deficits in grasp versus reach during acute hemiparesis. *Exp Brain Res*, 166(1):126–136.
- LANG, C. E., WAGNER, J. M., EDWARDS, D. F., SAHRMANN, S. A. et DROMERICK, A. W. (2006). Recovery of grasp versus reach in people with hemiparesis poststroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 20(4):444–454.
- LAWRENCE, D. G. et HOPKINS, D. A. (1976). The development of motor control in the rhesus monkey : evidence concerning the role of corticomotoneuronal connections. *Brain*, 99(2):235–254.
- LAWRENCE, D. G. et KUYPERS, H. G. (1968). The functional organization of the motor system in the monkey. i. the effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*, 91(1):1–14.
- LEMON, R. N., KIRKWOOD, P. A., MAIER, M. A., NAKAJIMA, K. et NATHAN, P. (2004). Direct and indirect pathways for corticospinal control of upper limb motoneurons in the primate. *Prog Brain Res*, 143:263–279.
- LEMON, R. N., MANTEL, G. W. et MUIR, R. B. (1986). Corticospinal facilitation of hand muscles during voluntary movement in the conscious monkey. *J Physiol*, 381:497–527.
- LEYTON ASF, S. C. (1917). Observations on the excitable cortex of the chimpanzee, orangutan and gorilla. *Exp Physiol*, 11:135–222.
- LIDDELL, S. (1925). Recruitment and some other features of reflex inhibition. *Proc R Soc London*, 97:488–518.
- LIU, Y. et ROULLER, E. M. (1999). Mechanisms of recovery of dexterity following unilateral lesion of the sensorimotor cortex in adult monkeys. *Exp Brain Res*, 128(1-2):149–159.
- LOURENÇO, G., BLETON, J.-P., IGLESIAS, C., VIDAILHET, M. et MARCHAND-PAUVERT, V. (2007a). Abnormal spinal interactions from hand afferents to forearm muscles in writer’s cramp. *Clin Neurophysiol*, 118(10):2215–2226.
- LOURENÇO, G., IGLESIAS, C., CAVALLARI, P., PIERROT-DESEILLIGNY, E. et MARCHAND-PAUVERT, V. (2006). Mediation of late excitation from human hand muscles via parallel group ii spinal and group i transcortical pathways. *J Physiol*, 572(Pt 2):585–603.
- LOURENÇO, G., IGLESIAS, C. et MARCHAND-PAUVERT, V. (2007b). Effects produced in human arm and forearm motoneurons after electrical stimulation of ulnar and median nerves at wrist level. *Exp Brain Res*, 178(2):267–284.
- LUNDBERG (1975). *The Nervous System, The Basic Neurosciences, The control of spinal mechanisms from the brain*. Raven Press, New York.
- LUNDBERG, A., MALMGREN, K. et SCHOMBURG, E. D. (1987). Reflex pathways from group ii muscle afferents. 3. secondary spindle afferents and the fra : a new hypothesis. *Exp Brain Res*, 65(2):294–306.
- MAGLADERY, J. W., TEASDALL, R. D., PARK, C. H., A. M. et PORTER, W. E. (1951). Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. v. excitation and inhibition of two-neurone reflexes by afferent impulses in the same trunk. *Bull Johns Hopkins Hosp*, 88(6):520–537.
- MAIER, M. A., ILLERT, M., KIRKWOOD, P. A., NIELSEN, J. et LEMON, R. N. (1998). Does a c3-c4 propriospinal system transmit corticospinal excitation in the primate ? an investigation in the macaque monkey. *J Physiol*, 511 (Pt 1):191–212.

- MALMGREN, K. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1988a). Evidence for non-monosynaptic excitation of human wrist flexor motoneurons, possibly via propriospinal neurons. *J Physiol*, 405:747–764.
- MALMGREN, K. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1988b). Inhibition of neurons transmitting non-monosynaptic excitation to human wrist flexor motoneurons. *J Physiol*, 405:765–783.
- MARCHAND-PAUVERT, V., MAZEVET, D., NIELSEN, J., PETERSEN, N. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (2000). Distribution of non-monosynaptic excitation to early and late recruited units in human forearm muscles. *Exp Brain Res*, 134(2):274–278.
- MARCHAND-PAUVERT, V., MAZEVET, D., PIERROT-DESEILLIGNY, E., POL, S. et PRADAT-DIEHL, P. (1999). Handedness-related asymmetry in transmission in a system of human cervical premotoneurons. *Exp Brain Res*, 125(3):323–334.
- MARCHAND-PAUVERT, V., MAZEVET, D., PRADAT-DIEHL, P., ALSTERMARK, B. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (2001). Interruption of a relay of corticospinal excitation by a spinal lesion at c6-c7. *Muscle Nerve*, 24(11):1554–1561.
- MARTINO, A. M. et STRICK, P. L. (1987). Corticospinal projections originate from the arcuate premotor area. *Brain Res*, 404(1-2):307–312.
- MATELLI, M., CAMARDA, R., GLICKSTEIN, M. et RIZZOLATTI, G. (1986). Afferent and efferent projections of the inferior area 6 in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, 251(3):281–298.
- MATELLI, M., LUPPINO, G. et RIZZOLATTI, G. (1985). Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behav Brain Res*, 18(2):125–136.
- MATTAR, A. A. G. et GRIBBLE, P. L. (2005). Motor learning by observing. *Neuron*, 46(1):153–160.
- MAZEVET, D., MEUNIER, S., PRADAT-DIEHL, P., MARCHAND-PAUVERT, V. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (2003). Changes in propriospinally mediated excitation of upper limb motoneurons in stroke patients. *Brain*, 126(Pt 4):988–1000.
- MAZEVET, D. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1994a). Pattern of descending excitation of presumed propriospinal neurons at the onset of voluntary movement in humans. *Acta Physiol Scand*, 150(1):27–38.
- MAZEVET, D. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1994b). Pattern of descending excitation of presumed propriospinal neurons at the onset of voluntary movement in humans. *Acta Physiol Scand*, 150(1):27–38.
- MAZEVET, D., PIERROT-DESEILLIGNY, E. et ROTHWELL, J. C. (1996). A propriospinal-like contribution to electromyographic responses evoked in wrist extensor muscles by transcranial stimulation of the motor cortex in man. *Exp Brain Res*, 109(3):495–499.
- MERTON, P. A. et MORTON, H. B. (1980). Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 285(5762):227.
- MIALL, R. C., WEIR, D. J., WOLPERT, D. M. et STEIN, J. F. (1993). Is the cerebellum a smith predictor? *J Mot Behav*, 25(3):203–216.
- MILLS, K. R., BONIFACE, S. J. et SCHUBERT, M. (1992). Magnetic brain stimulation with a double coil : the importance of coil orientation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85(1):17–21.
- MUAKKASSA, K. F. et STRICK, P. L. (1979). Frontal lobe inputs to primate motor cortex : evidence for four somatotopically organized 'premotor' areas. *Brain Res*, 177(1):176–182.
- MUIR, R. B. et LEMON, R. N. (1983). Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res*, 261(2):312–316.

- MURASE, N., ROTHWELL, J. C., KAJI, R., URUSHIHARA, R., NAKAMURA, K., MURAYAMA, N., IGASAKI, T., SAKATA-IGASAKI, M., MIMA, T., IKEDA, A. et SHIBASAKI, H. (2005). Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain*, 128(Pt 1):104–115.
- MURATA, Y., HIGO, N., OISHI, T., YAMASHITA, A., MATSUDA, K., HAYASHI, M. et YAMANE, S. (2008). Effects of motor training on the recovery of manual dexterity after primary motor cortex lesion in macaque monkeys. *J Neurophysiol*, 99(2):773–786.
- MURATA Y, Higo N, N. Y. O. T. T. H. I. T. O. H. (2009). Changes in regional brain activities involved in recovery of dexterous hand movements after lesion of the primary motor cortex : Pet study with macaque monkeys. *Neuroscience Meeting Planner. Chicago : Society for Neuroscience.*, Neuroscience Meeting Planner.
- NAKAJIMA, K., MAIER, M. A., KIRKWOOD, P. A. et LEMON, R. N. (2000). Striking differences in transmission of corticospinal excitation to upper limb motoneurons in two primate species. *J Neurophysiol*, 84(2):698–709.
- NICOLAS, G., MARCHAND-PAUVERT, V., BURKE, D. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (2001). Corticospinal excitation of presumed cervical propriospinal neurones and its reversal to inhibition in humans. *J Physiol*, 533(Pt 3):903–919.
- NIELSEN, J. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1991). Pattern of cutaneous inhibition of the propriospinal-like excitation to human upper limb motoneurons. *J Physiol*, 434:169–182.
- NISHIMURA, Y. et ISA, T. (2007). [neuronal mechanism of functional recovery of dexterous finger movements after lesion of the corticospinal tract—studies in a non-human primate model]. *Brain Nerve*, 59(5):511–520.
- NISHIMURA, Y., MORICHIKA, Y. et ISA, T. (2009). A subcortical oscillatory network contributes to recovery of hand dexterity after spinal cord injury. *Brain*, 132(Pt 3):709–721.
- NISHITANI, N. et HARI, R. (2000). Temporal dynamics of cortical representation for action. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(2):913–918.
- NUDO, R. J., WISE, B. M., SIFUENTES, F. et MILLIKEN, G. W. (1996). Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*, 272(5269):1791–1794.
- OLIVIER, E., BAKER, S. N., NAKAJIMA, K., BROCHIER, T. et LEMON, R. N. (2001). Investigation into non-monosynaptic corticospinal excitation of macaque upper limb single motor units. *J Neurophysiol*, 86(4):1573–1586.
- OPITZ, A., WINDHOFF, M., HEIDEMANN, R. M., TURNER, R. et THIELSCHER, A. (2011). How the brain tissue shapes the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*, 58(3):849–859.
- PAILLARD, J. (1955). *Réflexes et régulation d'origine proprioceptive chez l'Homme. Étude neurophysiologique et psychophysiologique*. Thèse de doctorat, Librairie Arnette, Paris.
- PARDO-VAZQUEZ, J. L., PADRON, I., FERNANDEZ-REY, J. et ACUÑA, C. (2011). Decision-making in the ventral premotor cortex harbinger of action. *Front Integr Neurosci*, 5:54.
- PAUVERT, V., PIERROT-DESEILLIGNY, E. et ROTHWELL, J. C. (1998). Role of spinal premotoneurons in mediating corticospinal input to forearm motoneurons in man. *J Physiol*, 508 (Pt 1):301–312.
- PETTERSSON, L.-G., ALSTERMARK, B., BLAGOVECHTCHENSKI, E., ISA, T. et SASAKI, S. (2007). Skilled digit movements in feline and primate—recovery after selective spinal cord lesions. *Acta Physiol (Oxf)*, 189(2):141–154.

- PETTERSSON, L. G., LUNDBERG, A., ALSTERMARK, B., ISA, T. et TANTISIRA, B. (1997). Effect of spinal cord lesions on forelimb target-reaching and on visually guided switching of target-reaching in the cat. *Neurosci Res*, 29(3):241–256.
- PETTERSSON, L.-G. et PERFILIEV, S. (2002). Descending pathways controlling visually guided updating of reaching in cats. *Eur J Neurosci*, 16(7):1349–1360.
- PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1996). Transmission of the cortical command for human voluntary movement through cervical propriospinal premotoneurons. *Prog Neurobiol*, 48(4-5):489–517.
- PIERROT-DESEILLIGNY, E. et MAZEVET, D. (2000). The monosynaptic reflex : a tool to investigate motor control in humans. interest and limits. *Neurophysiol Clin*, 30(2):67–80.
- POL, S., VIDAILHET, M., MEUNIER, S., MAZEVET, D., AGID, Y. et PIERROT-DESEILLIGNY, E. (1998). Overactivity of cervical premotor neurons in parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64(2):166–171.
- PORTER, R. et LEMON, R. (1993). *Corticospinal function and voluntary movement : Physiological Society Monograph*. Oxford University Press.
- POTGIESER, A. R. E. et de JONG, B. M. (2011). Different distal-proximal movement balances in right- and left-hand writing may hint at differential premotor cortex involvement. *Hum Mov Sci*, 30(6):1072–1078.
- RATHELOT, J.-A. et STRICK, P. L. (2006). Muscle representation in the macaque motor cortex : an anatomical perspective. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(21):8257–8262.
- REILLY, K. T. et HAMMOND, G. R. (2006). Intrinsic hand muscles and digit independence on the preferred and non-preferred hands of humans. *Exp Brain Res*, 173(4):564–571.
- REILLY, K. T. et SCHIEBER, M. H. (2003). Incomplete functional subdivision of the human multitendoned finger muscle flexor digitorum profundus : an electromyographic study. *J Neurophysiol*, 90(4):2560–2570.
- RIDDING, M. C. et ZIEMANN, U. (2010). Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects. *J Physiol*, 588(Pt 13):2291–2304.
- RIDDLE, C. N., EDGLEY, S. A. et BAKER, S. N. (2009). Direct and indirect connections with upper limb motoneurons from the primate reticulospinal tract. *J Neurosci*, 29(15):4993–4999.
- RIZZOLATTI, G., CAMARDA, R., FOGASSI, L., GENTILUCCI, M., LUPPINO, G. et MATELLI, M. (1988). Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. ii. area f5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res*, 71(3):491–507.
- RIZZOLATTI, G. et CRAIGHERO, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27:169–192.
- RIZZOLATTI, G., FADIGA, L., GALLESE, V. et FOGASSI, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3(2):131–141.
- RIZZOLATTI, G., FOGASSI, L. et GALLESE, V. (2002). Motor and cognitive functions of the ventral premotor cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 12(2):149–154.
- RIZZOLATTI, G., LUPPINO, G. et MATELLI, M. (1998). The organization of the cortical motor system : new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 106(4):283–296.
- RIZZOLATTI, G., MATELLI, M. et PAVESI, G. (1983). Deficits in attention and movement following the removal of postarcuate (area 6) and prearcuate (area 8) cortex in macaque monkeys. *Brain*, 106 (Pt 3):655–673.

- RIZZOLATTI, G., SCANDOLARA, C., GENTILUCCI, M. et CAMARDA, R. (1981). Response properties and behavioral modulation of "mouth" neurons of the postarcuate cortex (area 6) in macaque monkeys. *Brain Res*, 225(2):421–424.
- ROBERTS, L. V., STINEAR, C. M., LEWIS, G. N. et BYBLOW, W. D. (2008). Task-dependent modulation of propriospinal inputs to human shoulder. *J Neurophysiol*, 100(4):2109–2114.
- ROBY-BRAMI, A., BENNIS, N., MOKHTARI, M. et BARADUC, P. (2000). Hand orientation for grasping depends on the direction of the reaching movement. *Brain Res*, 869(1-2):121–129.
- ROTHWELL, J. C. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*, 74(2):113–122.
- ROUILLER, E. M., MORET, V., TANNE, J. et BOUSSAOU, D. (1996). Evidence for direct connections between the hand region of the supplementary motor area and cervical motoneurons in the macaque monkey. *Eur J Neurosci*, 8(5):1055–1059.
- SAKATA, H. et KUSUNOKI, M. (1992). Organization of space perception : neural representation of three-dimensional space in the posterior parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol*, 2(2):170–174.
- SASAKI, S., ISA, T., PETERSSON, L.-G., ALSTERMARK, B., NAITO, K., YOSHIMURA, K., SEKI, K. et OHKI, Y. (2004). Dexterous finger movements in primate without monosynaptic corticomotoneuronal excitation. *J Neurophysiol*, 92(5):3142–3147.
- SCHIEBER, M. H., LANG, C. E., REILLY, K. T., McNULTY, P. et SIRIGU, A. (2009). Selective activation of human finger muscles after stroke or amputation. *Adv Exp Med Biol*, 629:559–575.
- SCHIEPPATI, M., TROMPETTO, C. et ABBRUZZESE, G. (1996). Selective facilitation of responses to cortical stimulation of proximal and distal arm muscles by precision tasks in man. *J Physiol*, 491 (Pt 2):551–562.
- SCHMIDLIN, E., BROCHIER, T., MAIER, M. A., KIRKWOOD, P. A. et LEMON, R. N. (2008). Pronounced reduction of digit motor responses evoked from macaque ventral premotor cortex after reversible inactivation of the primary motor cortex hand area. *J Neurosci*, 28(22):5772–5783.
- SCHNABEL, V. et STRULJK, J. J. (1999). Magnetic and electrical stimulation of undulating nerve fibres : a simulation study. *Med Biol Eng Comput*, 37(6):704–709.
- SEITZ, R. J., HÖFLICH, P., BINKOFSKI, F., TELLMANN, L., HERZOG, H. et FREUND, H. J. (1998). Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*, 55(8):1081–1088.
- SHIMAZU, H., MAIER, M. A., CERRI, G., KIRKWOOD, P. A. et LEMON, R. N. (2004). Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons. *J Neurosci*, 24(5):1200–1211.
- SILBERT, B. I., GIBBONS, J. T., CASH, R. H. F., MASTAGLIA, F. L. et THICKBROOM, G. W. (2011). Modulation of corticomotor excitability by an i-wave intervention delivered during low-level voluntary contraction. *Exp Brain Res*, 208(2):229–235.
- SMEETS, J. B. et BRENNER, E. (1999). A new view on grasping. *Motor Control*, 3(3):237–271.
- STARK, E. et ABELES, M. (2007). Predicting movement from multiunit activity. *J Neurosci*, 27(31):8387–8394.
- STEFAN, K., COHEN, L. G., DUQUE, J., MAZZOCCHIO, R., CELNIK, P., SAWAKI, L., UNGERLEIDER, L. et CLASSEN, J. (2005). Formation of a motor memory by action observation. *J Neurosci*, 25(41):9339–9346.

- TAIRA, M., MINE, S., GEORGOPOULOS, A. P., MURATA, A. et SAKATA, H. (1990). Parietal cortex neurons of the monkey related to the visual guidance of hand movement. *Exp Brain Res*, 83(1):29–36.
- TAKEI, T. et SEKI, K. (2010). Spinal interneurons facilitate coactivation of hand muscles during a precision grip task in monkeys. *J Neurosci*, 30(50):17041–17050.
- TANTISIRA, B., ALSTERMARK, B., ISA, T., KÜMMEL, H. et PINTER, M. (1996). Motoneuronal projection pattern of single c3-c4 propriospinal neurones. *Can J Physiol Pharmacol*, 74(4):518–530.
- THIELSCHER, A. et KAMMER, T. (2004). Electric field properties of two commercial figure-8 coils in tms : calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol*, 115(7):1697–1708.
- TOFTS, P. S. (1990). The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Phys Med Biol*, 35(8):1119–1128.
- TOKUNO, H. et TANJI, J. (1993). Input organization of distal and proximal forelimb areas in the monkey primary motor cortex : a retrograde double labeling study. *J Comp Neurol*, 333(2):199–209.
- TOSCHI, N., WELT, T., GUERRISI, M. et KECK, M. E. (2009). Transcranial magnetic stimulation in heterogeneous brain tissue : clinical impact on focality, reproducibility and true sham stimulation. *J Psychiatr Res*, 43(3):255–264.
- TRAVERSA, R., CICINELLI, P., BASSI, A., ROSSINI, P. M. et BERNARDI, G. (1997). Mapping of motor cortical reorganization after stroke. a brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke*, 28(1):110–117.
- UMILTÀ, M. A., KOHLER, E., GALLESE, V., FOGASSI, L., FADIGA, L., KEYSERS, C. et RIZZOLATTI, G. (2001). I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron*, 31(1):155–165.
- van ELK, M., van SCHIE, H. T., NEGGERS, S. F. W. et BEKKERING, H. (2010). Neural and temporal dynamics underlying visual selection for action. *J Neurophysiol*, 104(2):972–983.
- VERSTYNEN, T., JARBO, K., PATHAK, S. et SCHNEIDER, W. (2011). In vivo mapping of microstructural somatotopies in the human corticospinal pathways. *J Neurophysiol*, 105(1):336–346.
- VOGT C, V. O. (1919). Allgemeinerer ergebnisse unserer hirnforschung. *J Psychol Neurol*, 25:279–461.
- WALSH, V. et COWEY, A. (2000). Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 1(1):73–79.
- WALSH, V. et RUSHWORTH, M. (1999). A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia*, 37(2):125–135.