

MARTIN GAGNÉ

**ORGANISATION FONCTIONNELLE DU CORTEX
MOTEUR PRIMAIRE LIÉE AU CONTRÔLE
DYNAMIQUE D'UNE SYNERGIE MUSCULAIRE
INTERARTICULAIRE.**

**Études TMS du modèle de la pince pouce/index avec
mouvements du poignet**

Thèse présentée

à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval
dans le cadre du programme de doctorat en Neurobiologie
pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph. D.)

FACULTÉ DE MÉDECINE
UNIVERSITÉ LAVAL
QUÉBEC

DÉCEMBRE 2007

Résumé

Ce doctorat s'est intéressé à l'organisation fonctionnelle du cortex moteur primaire (M1) impliqué dans une synergie musculaire interarticulaire. La question de recherche était de savoir si le contrôle d'une synergie proximo-distale était assuré par les connexions synaptiques facilitatrices existant entre zones M1 contrôlant les muscles proximaux et distaux. L'originalité du travail repose sur le fait que cette question est traitée pour la première fois au cours d'une tâche motrice dynamique. Le modèle expérimental utilisé est le maintien de la pince pouce/index pendant des mouvements cycliques de flexion/extension du poignet. L'hypothèse de travail propose que la pince et la flexion du poignet, forment une synergie proximo-distale assurée par les connexions entre zones M1 des muscles fléchisseurs du poignet et du muscle abducteur de l'index, (FDI, First Dorsal Interosseus préactivé pour le maintien de la pince). Le recrutement de ces connexions augmenterait l'excitabilité corticale du FDI, potentialisant ainsi l'efficacité de la commande motrice distale. Les simples et doubles stimulations magnétiques transcrâniennes de M1 ont permis de tester l'excitabilité corticospinale et le niveau d'inhibition intracorticale (SICI) du FDI chez des personnes en santé (études 1 et 2) et chez une patiente désafférentée (étude 3).

Les résultats des études 1 et 2 indiquent respectivement que l'excitabilité corticospinale du FDI est augmentée et que sa SICI est réduite pendant la flexion du poignet comparativement à l'extension, que les mouvements soient actifs ou passifs. Comme la SICI teste des processus strictement corticaux, il est proposé que la facilitation observée (fléchisseurs du poignet – FDI) s'organise en partie dans les circuits de M1. De plus, la facilitation observée en passif suggère une contribution des afférences proprioceptives du poignet. Les résultats de l'étude 3 (désafférentation) où l'effet n'est observé qu'en actif, suggèrent que les seules informations proprioceptives n'expliquent pas la facilitation proximo-distale et qu'une combinaison avec la commande motrice proximale est requise. Ces observations appuient l'idée du contrôle moteur cortical intégré de la pince pouce/index au cours de mouvements cycliques du poignet. Cette tâche

dynamique serait une synergie musculaire fonctionnelle représentée au sein de M1 et contrôlée par la perméabilité phase-dépendante des informations sensorielles liées au mouvement.

Avant-Propos

Cette thèse de doctorat présente les résultats de trois études. Deux sont présentées sous forme d'article.

La première étude « Dynamic changes in corticospinal control of precision grip during wrist movements » a été réalisée conjointement par Martin Gagné et son directeur Dr Cyril Schneider, professeur au département de réadaptation de la faculté de médecine de l'université Laval. Martin Gagné est le premier auteur de l'étude. Il a activement participé à toutes les étapes de l'étude, du recrutement des participants à la rédaction de l'article. Cette étude a été publiée dans la revue scientifique *Brain Research*.

La deuxième étude « Dynamic influence of wrist flexion and extension on the intracortical inhibition of the first dorsal interosseus muscle during precision grip » a été réalisée conjointement par Martin Gagné et son directeur de recherche. Martin Gagné est le premier auteur de l'étude. Il a activement participé à toute les étapes des l'étude, du recrutement des participants à la rédaction de l'article. Au moment de déposer la thèse, cette étude est sous presse dans la revue *Brain Research*.

La troisième étude résulte d'une collaboration de Martin Gagné et Dr Cyril Schneider avec Dr Chantal Bard, professeure titulaire associée du département de médecine sociale et préventive de la faculté de médecine de l'université Laval (maintenant à la retraite). Cette étude ne fait pas encore l'objet de publications. Les résultats inattendus obtenus nécessiteront des expérimentations supplémentaires pour tester de nouvelles hypothèses. Toutefois, vu leur grande pertinence dans le contexte du doctorat, les résultats obtenus jusqu'à maintenant ont quand même été ajoutés à la thèse. Martin Gagné a participé à toutes les expérimentations de cette étude. Il participera aussi aux futures expérimentations et à la rédaction des articles comme auteur principal (2 articles prévus).

L'arrivée à la fin de ce long parcours n'aurait évidemment pas été possible sans la contribution de plusieurs personnes. Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, Dr Cyril Schneider pour son support et sa confiance. Merci aussi à Dr Chantal Bard, au professeur Jacques Paillard (qui est malheureusement décédé pendant l'été 2006) et à Julie Lambert pour les discussions et leur collaboration à mes travaux de recherches. Aussi, merci à Dr Francine Malouin pour ses conseils (auxquels j'aurais pu être plus attentif) et ses commentaires. J'ai aussi une pensée pour les étudiants d'été qui sont passés dans le laboratoire, aux gens qui m'ont offert du support technique et à mes collègues du CIRRIIS qui ont contribué à rendre ces années agréables.

Surtout, je tiens à remercier sincèrement les gens qui me sont proches et qui toujours m'ont encouragé dans la réalisation de mon doctorat. Je tiens d'abord à souligner les efforts et les sacrifices que mes parents, Antonin et Hélène, ont faits, volontiers, tout au long de mes études universitaires. Votre support et vos encouragements ont toujours été une source de motivation dans la poursuite de mes études. Merci aussi à ma sœur Isabelle. Bien que tu n'aies pas été directement impliquée dans la réalisation de mes études (quoique...), tu m'as toujours supporté dans mes projets. Saches que je l'apprécie beaucoup et que c'est important pour moi. Finalement à toi Jessica, je veux te remercier de la grande compréhension et de la patience dont tu as fait preuve. Ces premiers mois de 2007 auront été assez mouvementés. Au moment où nous avions à traverser un épisode de notre vie qui nous était tout à fait inconnu, j'ai dû passer de longues heures, enfermé dans le bureau, à taper sur mon ordinateur. Je sais qu'à plusieurs occasions, j'aurais dû être au près de toi et de notre petit bonhomme qui grandissait dans ton ventre. En rétrospective, je pense qu'on en sera ressorti un peu plus forts.

À Antoine...

Table des matières

INTRODUCTION	1
PROLOGUE	1
LE CORTEX MOTEUR PRIMAIRE	3
<i>Les pionniers</i>	3
<i>Nouveaux concepts de l'organisation anatomique du cortex moteur</i>	7
La convergence corticospinale	8
La divergence corticospinale.....	11
Communication intracorticale de longue distance au sein de M1	12
<i>Le code de M1 : décharge unitaire et encodage de l'activité d'une population de cellules</i>	15
<i>Acide gamma-aminobutyrique (GABA, Gamma Amino-Butyric Acid) comme élément-clé du fonctionnement du SNC</i>	18
Stimulations magnétiques transcrâniennes et mesure de l'excitation et de l'inhibition intracorticales : un aperçu	20
<i>Activité corticale M1 et spécificité de la tâche sensorimotrice</i>	21
Modulation de l'excitabilité corticospinale	21
Modulation de l'inhibition intracorticale.....	23
Pénétrabilité des afférences sensorielles sur les circuits de M1	27
PRINCIPES ORGANISATIONNELS DE LA COMMANDE MOTRICE	29
<i>Mouvements complexes et redondance des degrés de liberté</i>	29
<i>Les synergies musculaires</i>	32
Les concepts.....	32
Le cortex moteur et les synergies musculaires.....	34
Gradient proximo-distal de l'organisation du mouvement	35
PINCE POUCE/INDEX ET MOUVEMENTS DU POIGNET : UNE SYNERGIE PROXIMO-DISTALE?.....	39
<i>Objectif général du doctorat et hypothèse de travail</i>	39
<i>Support neuroanatomique de l'hypothèse de travail</i>	40
<i>Objectifs et hypothèses spécifiques de la thèse de doctorat (3 études)</i>	41
Objectif spécifique #1 : excitabilité corticospinale du FDI (étude 1).....	41
Objectif spécifique #2 : inhibition intracorticale du FDI (étude 2).....	42
Objectif spécifique #3 : ICI du FDI chez une patiente désafférentée (étude 3).....	42
<i>Résumé des études du doctorat</i>	43
Étude 1: excitabilité corticospinale du FDI	43
Étude 2: inhibition intracorticale du FDI.....	46
Étude 3: SICI du FDI chez une patiente désafférentée.....	49
<i>Méthodologie : principes des stimulations magnétiques transcrâniennes (TMS) :</i>	50
Types de stimulateurs	51

Principe physique des TMS.....	52
Mécanismes d'action des TMS sur les éléments neuronaux.....	55
ÉTUDE 1 : DYNAMIC CHANGES IN CORTICOSPINAL CONTROL OF PRECISION GRIP	
DURING WRIST MOVEMENTS	61
AUTEURS	61
RESUME FRANÇAIS	61
ABSTRACT.....	61
INTRODUCTION.....	62
METHODS.....	65
<i>Participants and experimental set-up</i>	65
<i>EMG recordings</i>	66
<i>TMS testing</i>	67
<i>Experimental procedures</i>	68
Control condition with increasing levels of background FDI EMG.....	68
Active condition.....	68
Passive condition.....	69
Static condition.....	69
Isometric condition.....	70
<i>Data reduction</i>	70
<i>Statistical analysis</i>	71
RESULTS	71
<i>Input/output curves and increase of FDI MEP amplitude with EMG background</i>	71
<i>Motor and kinematical patterns</i>	72
<i>FDI MEPs during wrist flexion and extension</i>	74
<i>Facilitation of FDI MEP relative to the peak of FCR EMG activity (active condition)</i>	76
<i>SP duration during wrist flexion and extension</i>	80
<i>Flexion- and extension-like positioning of wrist joint</i>	81
<i>Isometric contraction of FCR and ECR muscles</i>	82
DISCUSSION.....	83
ÉTUDE 2 : DYNAMIC INFLUENCE OF WRIST FLEXION AND EXTENSION ON THE	
INTRACORTICAL INHIBITION OF THE FIRST DORSAL INTEROSSEUS MUSCLE DURING	
PRECISION GRIP	88
AUTHORS	88
RESUME EN FRANÇAIS.....	88
ABSTRACT.....	88
INTRODUCTION.....	89

METHODS.....	93
<i>Participants and experimental set-up</i>	93
<i>EMG recordings</i>	94
<i>TMS testing and SICI measurement</i>	95
FDI AMT and TMS _{cond} intensity.....	96
TMS _{test} intensity.....	96
<i>Experimental procedure</i>	96
Active condition.....	96
Passive Condition.....	98
Static condition.....	99
<i>Data reduction and statistical analysis</i>	99
Influence of FDI background EMG in the static condition.....	99
Influence of wrist movements.....	99
Influence of wrist movements relative to the static condition.....	100
RESULTS.....	100
<i>Influence of FDI background EMG on FDI SICI in the static condition</i>	100
<i>Influence of wrist movements on FDI AMT and TMS_{test} intensity</i>	104
<i>Influence of wrist movements on the FDI MEP_{cond}</i>	106
<i>FDI MEP_{cond} in wrist flexion/extension relative to the static condition</i>	108
DISCUSSION.....	109
<i>Functional significance</i>	110
<i>Neural mechanisms involved</i>	112
CONCLUSIONS.....	115
ÉTUDE 3. MÉCANISMES SENSORIMOTEURS QUI SUPPORTENT L'EXISTENCE D'UNE SYNERGIE MUSCULAIRE PROXIMO-DISTALE : ÉVIDENCES SUPPLÉMENTAIRES CHEZ UNE PATIENTE SANS RETOUR SENSORIEL KINESTHÉSIQUE.....	116
AUTEURS.....	116
INTRODUCTION.....	116
VOLET 1 : ADAPTATION DU CORTEX MOTEUR PRIMAIRE À LA SUITE DE LA DÉSAFFÉRENTATION: IMPACTS SUR LES MÉCANISMES DE L'INHIBITION GABAÉRGIQUE.....	118
<i>Méthodologie</i>	118
Participants.....	118
Conditions expérimentales.....	119
Enregistrements électromyographiques.....	119
Stimulation magnétique transcrânienne (TMS).....	120
Potentiels moteurs évoqués (MEPs) et réduction des données.....	120
Période de silence post-MEP.....	121
Analyse statistique.....	121

<i>Résultats</i>	121
Modulation des réseaux GABAergiques	121
Modulation des réseaux excitateurs	124
<i>Discussion</i>	125
Activité GABAergique et contraction musculaire volontaire chez la patiente désafférentée	125
Conséquences de la désafférentation	126
Mécanismes potentiels impliqués dans la facilitation GABAergique chez GL	128
VOLET 2 : IMPACT DE L'ABSENCE DE PROPRIOCEPTION SUR LE COUPLAGE ENTRE SITES DU CORTEX MOTEUR PRIMAIRE AU COURS D'UNE SYNERGIE MUSCULAIRE PROXIMO-DISTALE.	131
<i>Introduction</i>	131
<i>Méthodologie</i>	133
Participants	133
Procédure expérimentale	133
Réduction des données	133
Analyses statistiques	134
<i>Résultats</i>	134
Patrons moteurs et cinématiques	134
Intensité des TMS _{tests} et amplitude des MEP _{test}	136
Amplitude des MEPs conditionnés (SICI du FDI)	137
<i>Discussion</i>	139
CONCLUSION	145
RETOUR SUR LES ÉTUDES	145
CONSIDÉRATIONS NEUROANATOMIQUES SUR LE CONTRÔLE CORTICAL MOTEUR INTÉGRÉ DE LA PINCE POUCE/INDEX	154
CONSIDÉRATIONS FONCTIONNELLES SUR L'ORGANISATION DE LA COMMANDE MOTRICE INTÉGRÉE DE LA PINCE POUCE/INDEX	155
PERSPECTIVES CLINIQUES	158
ÉPILOGUE	160
BIBLIOGRAPHIE	162

Liste des tableaux

Étude 2

TABLEAU 1 TEST AND CONDITIONED FDI MEPS IN THE STATIC CONDITION.	104
---	-----

Liste des figures

INTRODUCTION

FIGURE 1 HOMONCULE MOTEUR DE PENFIELD ET VOIE CORTICOSPINALE.....	5
FIGURE 2 ÉTUDE DE MICROSTIMULATIONS DE M1 CHEZ LE CHAT.....	10
FIGURE 3 RÉGULATION DE LA COMMANDE MOTRICE.....	34
FIGURE 4. DÉTERMINATION DU NIVEAU DE L'INHIBITION INTRACORTICALE.....	47
FIGURE 5 STIMULATEURS MAGNÉTIQUES TRANSCRÂNIENS.....	52
FIGURE 6 POSITIONNEMENT DE LA BOBINE DU STIMULATEUR MAGNÉTIQUE.....	53
FIGURE 7 SCHÉMA ÉLECTRIQUE DU STIMULATEUR MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIEN.....	54
FIGURE 8 SYSTÈME DE COORDONNÉES 10-20.....	56
FIGURE 9 MEP DU FDI.....	59

ÉTUDE 1

FIGURE 10 FDI INPUT/OUTPUT CURVE AND MEP/EMG RELATIONSHIP.....	72
FIGURE 11 MOTOR PATTERN.....	75
FIGURE 12 FDI MEPS DURING WRIST PASSIVE AND ACTIVE FLEXION AND EXTENSION.....	77
FIGURE 13 CORRELATION BETWEEN FDI MEP FACILITATION AND THE PEAK OF FCR EMG ACTIVITY.....	79
FIGURE 14 FDI EMGS AND FDI MEP AGAINST FDI EMG CORRELATION DURING WRIST FLEXION.....	80
FIGURE 15 SILENT PERIOD DURATION.....	81
FIGURE 16 EFFECT OF ISOMETRIC WRIST MUSCLE CONTRACTION ON FDI MEPS.....	82

ÉTUDE 2

FIGURE 17 MOTOR PATTERN AND TESTING PROCEDURE.....	102
FIGURE 18 FDI ICI IN STATIC CONDITION WITH DIFFERENT LEVELS OF EMG.....	103
FIGURE 19 ADJUSTMENT OF TMS TEST INTENSITY.....	105
FIGURE 20 FDI SICI DURING WRIST FLEXION AND EXTENSION.....	107
FIGURE 21 FDI SICI BETWEEN WRIST FLEXION, WRIST EXTENSION AND THE STATIC CONDITION.....	109

ÉTUDE 3

FIGURE 22 BIOPSIE DU NERF SURAL DE LA PATIENTE DÉSAFFÉRENTÉE.....	119
FIGURE 23 APPLICATION DE DOUBLE TMS SUR M1 DE LA PATIENTE DÉSAFFÉRENTÉE.....	122
FIGURE 24 DOUBLES TMS ET PÉRIODE DE SILENCE POST-MEP CHEZ GL ET LES CONTRÔLES.....	123
FIGURE 25 SEUIL MOTEUR ET MEP _{TEST} CHEZ GL ET LES CONTRÔLES.....	125
FIGURE 26 PATRONS MOTEURS DE GL ET D'UN CONTRÔLE.....	136
FIGURE 27 DOUBLE TMS PENDANT LA SYNERGIE PROXIMO-DISTALE CHEZ GL ET LES CONTRÔLES.....	138

CONCLUSION

FIGURE 28 SCHÉMATISATION DE L'ORGANISATION DES CONNEXIONS INTRACORTICALES DE LA SYNERGIE PROXIMO-DISTALE.....	157
---	-----

Introduction

Prologue

La capacité de bouger, depuis les tâches qui mobilise l'ensemble du corps jusqu'aux mouvements individualisés des doigts, est chose facile pour la plupart des gens. Mais examinée en termes d'anatomie et de physiologie du contrôle moteur, la notion de mouvement est hautement complexe. On distingue généralement deux types de mouvements : les mouvements réflexes et les mouvement volontaires (Bouisset 2002). Cette distinction s'appuie sur la façon dont est initié chacun des types de mouvements. Les mouvements réflexes sont déclenchés à la suite d'une stimulation sensorielle. Ils sont stéréotypés et prévisibles. Toutefois, bien que l'on ait longtemps cru que les réflexes échappaient à l'apprentissage, des études récentes montrent que l'activité motrice (par exemple la locomotion) pouvait influencer l'activité des circuits spinaux qui gouvernent les réflexes (Mazzocchio et coll. 2006; Schneider et Capaday 2003; Wolpaw 1997). Le mouvement volontaire est quant à lui « déclenché consécutivement à la représentation mentale de l'action à effectuer, c'est-à-dire, du but à atteindre » (Bouisset et Maton 1995, p342)

La démarcation entre mouvement réflexe et mouvement volontaire est évidente (déclenchement par stimulation sensorielle vs déclenchement intentionnel). Par contre, lorsqu'il faut départager les différents types de mouvements volontaires, la classification peut varier selon les auteurs. Certains se contenteront de différencier les mouvements automatiques, telle que la marche par exemple, des mouvements moins automatiques (Bouisset et Maton 1995), comme la saisie d'un objet. D'autres décomposent les mouvements volontaires, notamment ceux du membre supérieur, en catégories beaucoup plus précises comme les mouvements rapides vers une cible fixe, une poursuite lente d'une cible mobile, une rampe lente ou encore un maintien de position (Godaux et Chéron 1989). Paillard (Paillard 1960) distingue aussi les mouvements d'adresse (en anglais « skilled movements »)

dans lesquels il inclut principalement les mouvements de préhension et de manipulation. Les études présentées dans cette thèse s'intéressent à ce dernier type de mouvements. Il sera plus particulièrement question de l'organisation de la commande motrice de la pince entre le pouce et l'index.

L'exécution des mouvements volontaires « automatiques » dépend en grande partie de l'activité des circuits neuronaux de la moelle épinière sous influence supraspinale. La maîtrise des mouvements volontaires, comme la préhension manuelle (mouvements d'adresse), nécessite l'intégrité des régions motrices corticales, du cervelet, des structures sous-corticales (notamment, ganglions de la base, thalamus) et des voies descendantes directes et indirectes vers les motoneurones alpha de la moelle épinière.

La région motrice cérébrale se situe dans la région antérieure du sulcus central et est divisée en deux régions : l'aire motrice primaire (cortex moteur primaire, M1), qui correspond à l'aire 4 de la classification de Brodmann et l'aire prémotrice, qui elle correspond à l'aire 6 de Brodmann (Kandel et coll. 2000). M1 occupe le territoire cortical du gyrus précentral ainsi que la partie antérieure du sulcus central. L'aire prémotrice est située immédiatement antérieure à M1. Elle se subdivise en quatre régions principales. Dans sa partie latérale, se situent le cortex prémoteur ventral et le cortex prémoteur dorsal. Ces régions reçoivent des projections massives des aires pariéto-occipitales et sont principalement impliquées dans la sélection de l'action motrice appropriée (Kandel et coll. 2000). Dans la partie la plus médiale de l'aire prémotrice on retrouve l'aire motrice supplémentaire et l'aire motrice cingulaire. L'aire motrice supplémentaire serait notamment impliquée dans l'initiation de mouvements, dans l'apprentissage de séquence de mouvements et dans la coordination de mouvement bimanuels (Rouiller 1996).

Les travaux du doctorat se sont focalisés sur l'organisation fonctionnelle de M1 au cours d'une tâche dynamique. Nous sommes intéressés à mieux comprendre comment les circuits neuronaux de M1 sont organisés et activés relativement au

contrôle de la pince pouce/index. De par son organisation neuroanatomique, M1 représente une sorte de distributeur de commandes motrices. En effet, on retrouve dans la couche V, un contingent de cellules pyramidales ou neurones corticospinaux qui projettent directement sur les circuits de la moelle épinière. La majorité des axones de ces neurones vont croiser à la décussation des pyramides et atteindre les circuits controlatéraux de la moelle épinière pour éventuellement activer les motoneurones (neurones moteurs de la corne ventrale) qui connectent directement les muscles squelettiques. Ces projections corticospinales forment une partie de la voie corticospinale (Figure 1). Donc, selon que les cellules de M1 recrutées, activent ultimement les motoneurones alpha des segments lombaires ou cervicaux de la moelle épinière, un muscle du membre inférieur ou supérieur sera respectivement activé. Ainsi, M1 exerce un contrôle privilégié sur l'activité motrice. Il est important de savoir que M1 reste soumis à l'influence des boucles motrices en provenance des ganglions de la base et du cervelet via les noyaux du thalamus (Allen et Tsukahara 1974).

Le cortex moteur primaire

Les pionniers

Les observations séculaires des allemands Edward Hitzig et Gustav Fritsch (1870) comptent parmi les premières indications de l'existence d'une zone particulière du cerveau destinée au contrôle de la musculature volontaire. G. Fritsch avait noté, lors de sa pratique médicale auprès de l'armée allemande alors en guerre contre les voisins Danois, que les soldats ayant des fractures ouvertes de la boîte crânienne d'un côté du cerveau, souffraient régulièrement de fasciculations musculaires du côté opposé. S'intéressant à la motricité, Fritsch et Hitzig se basèrent sur ces observations cliniques pour investiguer plus systématiquement le fonctionnement du cerveau. Ils démontrèrent que la stimulation électrique d'une région spécifique située à l'avant du cerveau de chiens générait des mouvements de la patte opposée à l'hémisphère stimulé (Parent 2003). Ils venaient d'identifier

M1. Dès lors, les études destinées à élucider le fonctionnement de M1 n'ont cessé d'intéresser les neuroscientifiques.

Inspiré par cette découverte, David Ferrier (1843-1928), un éminent médecin écossais, s'investit dans l'élaboration d'une cartographie exhaustive du cortex cérébral à l'aide de stimulations électriques d'une part et d'ablations d'autre part et ce, particulièrement chez le singe. Il précisa la localisation du cortex moteur en plus d'identifier certaines zones sensorielles, comme les zones auditive et gustative du lobe temporal. À la même époque, Sir Charles Scott Sherrington (1857-1952) établissait une cartographie détaillée du cortex moteur de grands singes qui déjà, laissait entrevoir une représentation organisée des segments corporels de l'animal selon l'axe médio-latéral du gyrus précentral qui héberge M1.

Cette organisation somatotopique de M1 fut finalement testée et établie chez l'homme à la fin de la première moitié du XX^{ième} siècle par le célèbre neurochirurgien Wilder Penfield (1891-1976), fondateur de l'Institut Neurologique de Montréal. De la même façon que ses prédécesseurs l'avaient pratiqué chez l'animal, Penfield cartographia le cortex moteur de l'homme en appliquant des microstimulations électriques directement à la surface du cortex cérébral de ses patients sujets à une neurochirurgie. Penfield illustra l'organisation du cortex moteur PRIMAIRE (M1) par son désormais célèbre homonculus moteur (Figure 1, (Penfield et Rasmussen 1950).

Comme l'avait suggéré Sherrington, Penfield démontra que les différentes parties du corps étaient représentées dans des régions séparées du gyrus précentral. Dans la partie la plus médiane, et ce jusque dans les profondeurs de la fissure interhémisphérique, la stimulation des cellules nerveuses génère une activité dans le membre inférieur. La musculature du membre supérieur est par contre représentée à mi-chemin entre la fissure interhémisphérique et l'extrémité latérale du gyrus précentral. Les cellules contrôlant la musculature du visage et de la région laryngo-buccale se retrouvent finalement dans la partie latérale de M1.

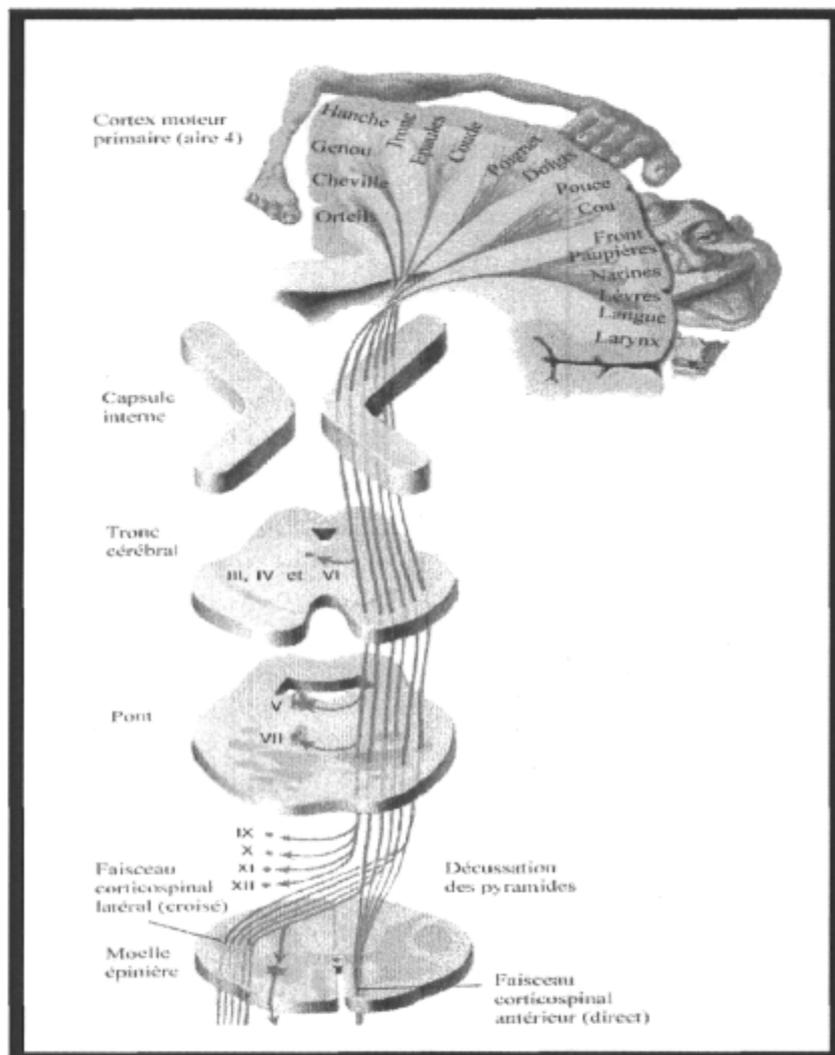


Figure 1 Homoncule moteur de Penfield et voie corticospinale.

Illustration de l'organisation somatotopique de M1. La grosseur relative des parties du corps dessinées reflète l'importance de leur représentation spatiale en rapport avec leur utilisation fonctionnelle volontaire. Y est aussi représenté les fibres des cellules corticospinales qui forme la voie corticospinale croisée, qui empruntent le cordon dorso-latéral de la moelle épinière et le contingent de fibres qui forment la voie corticospinale directe (ipsilatérale), qui voyage dans le cordon antérieur de la moelle épinière.

Penfield a détecté deux autres caractéristiques en ce qui concerne les représentations motrices corticales des muscles du membre supérieur. Premièrement, la représentation de la musculature la plus proximale se situe dans la partie la plus médiane de la région du membre supérieur dans M1. Plus on se déplace vers les limites latérales de cette région, plus on y retrouve une représentation de la musculature distale. Notons que l'aire qu'occupe la représentation motrice de la main est beaucoup plus étendue que celle de la représentation des muscles proximaux.

Ces nouvelles données sur l'organisation anatomique de M1 ravivaient la question de la nature des représentations motrices corticales. Trouve-t-on au sein de M1 une représentation des muscles ou encore une représentation des mouvements/des fonctions impliquant le recrutement de plusieurs muscles agissant à différentes articulations? En effet, plusieurs décennies auparavant, avant même que Fritsch et Hitzig ne découvrent l'existence de M1, le neurologue John Hughlings Jackson (1835-1911) soupçonnait qu'il existait une aire corticale où les mouvements du corps étaient représentés. Il avait remarqué chez certains de ses patients que les crises d'épilepsie donnaient lieu à une série de mouvements complexes, restreints à un côté du corps et qui avaient une progression spatiale très caractéristique. Par exemple, les mouvements débutaient au pied et se propageaient au bras pour finalement atteindre le visage. En s'appuyant sur les récentes découvertes de son contemporain, le français Paul Broca (1824-1880), qui avait identifié la région motrice corticale spécifiquement impliquée dans la production du langage, Jackson proposa que la propagation des mouvements qu'il observait devait résulter de l'envahissement par la crise épileptique d'une région corticale où étaient représentés l'ensemble des mouvements du corps. De plus, selon Jackson, cette région devait être située près de la région identifiée par Broca puisque la parole était fréquemment affectée lorsque le côté droit du corps était paralysé (Parent 2003).

Évidemment, les descriptions anatomiques mises en évidence par les stimulations électriques de M1 concordaient avec les observations de Jackson,

mais l'idée d'une représentation des différentes parties du corps, organisée selon l'axe médio-latéral du gyrus pré-central, incitait à croire que chaque muscle était représenté à l'intérieur d'une région anatomique discrète. Si tel était le cas, il fallait envisager M1 comme une simple interface (« motor command dispatcher ») sur laquelle agissait d'autres structures (cortex associatif, cervelet, ganglions de la bases), qui eux, coordonnaient l'activation spatiale et temporelle de chacune de ces régions afin de produire une commande motrice efficace et un mouvement interarticulaire harmonieux.

Nouveaux concepts de l'organisation anatomique du cortex moteur

Les fulgurantes avancées technologiques, particulièrement dans la deuxième moitié du XX^{ième} siècle, ont incité bon nombre d'équipes de recherche à poursuivre les investigations débutées sur l'organisation fonctionnelle de M1. Ainsi, les données scientifiques accumulées depuis les travaux de Penfield (Penfield et Rasmussen 1950) nous permettent d'admettre que l'organisation somatotopique du cortex moteur n'est pas aussi rigide que ce qui avait été initialement décrit. Si la ségrégation spatiale des aires consacrées au contrôle du membre inférieur, du membre supérieur et du visage est bien établie, les représentations motrices respectives des différents muscles à l'intérieur de chacune de ces aires ont été contestées. Notamment, l'organisation médio-latérale des représentations motrices corticales des muscles proximaux et distaux du membre supérieur a été revisitée. De telles données anatomo-physiologiques sont cruciales pour notre compréhension du rôle de M1 dans le processus de production des mouvements volontaires. L'état de ces connaissances sur l'organisation fonctionnelle de M1, et principalement de l'aire motrice corticale du membre supérieur, a récemment fait l'objet d'une revue importante (Schieber 2001). Trois aspects fonctionnels fondamentaux sont abordés quant au contrôle de différentes musculatures au cours de la planification et de l'exécution d'un mouvement : la convergence cortico-spinale (plusieurs sites contrôlant un même muscle), la divergence cortico-spinale

(un site contrôlant plusieurs muscles), l'existence au sein de M1 de connexions horizontales entre sites contrôlant des muscles synergistes agissant à différentes articulations. Ces données contemporaines très récentes sont à la base du présent travail et nous invitent à nuancer le concept de somatotopie motrice corticale.

La convergence corticospinale

Le concept de convergence signifie qu'un même muscle est représenté à plusieurs sites de M1 : ce muscle est innervé par des motoneurones α qui sont connectés par des cellules corticospinales issues de différents sites moteurs corticaux. La littérature concernant directement ou indirectement cet aspect de l'organisation de M1 a été florissante dans les cinquante dernières années (Schieber 2001). Nous nous concentrerons ici sur les études récentes qui ont utilisé principalement les microstimulations intracorticales pour tester la convergence corticospinale.

La microstimulation intracorticale a l'avantage d'être très focale, c'est-à-dire d'exciter une zone considérablement limitée de M1 puisque l'électrode de stimulation pénètre à l'intérieur du tissu cérébral chez l'animal anesthésié en aigu (contrairement à une stimulation en surface du cortex). Ceci permet d'utiliser une intensité de stimulation très basse, limitant ainsi la dispersion du courant mais en recrutant très précisément les cellules corticospinales d'une zone bien définie par stéréotaxie. Pappas et Strick (Pappas et Strick 1981) chez le chat et Gould et coll. (Gould et coll. 1986) chez le singe, ont ainsi établi la cartographie de M1 à partir des mouvements segmentaires évoqués par microstimulations intracorticales. Chaque mouvement étudié pouvait être obtenu à la suite de la stimulation de plus d'un site cortical, voire à la suite la stimulation de 6 ou 7 sites différents au sein de M1. Schneider et coll. (Schneider et coll. 2001) ont testé plus loin l'hypothèse selon laquelle un même muscle peut être représenté plusieurs fois au sein de M1. Ils ont tout d'abord confirmé chez le chat anesthésié en aigu qu'un même muscle enregistré en intramusculaire peut répondre aux microstimulations de différents sites de M1. Notamment, un muscle distal tel que l'extenseur du carpe (ECR, extensor carpi radialis) répond à des stimulations autant médianes que latérales

selon l'axe médio-latéral (voir figure 2, partie A). Et plus important encore, Schneider et coll. (2001) ont démontré que les amplitudes des réponses de l'ECR pouvaient être plus grandes pour les stimulations médiales de M1 comparées aux stimulations latérales (voir figure 2, partie B). Ces données tendent à infirmer l'existence d'un gradient médio-latéral dans la représentation des muscles proximaux et distaux au sein de M1. Ces résultats issus de réponses musculaires contrastent donc avec l'organisation somatotopique classique de M1 telle que documentée chez le chat à partir de mouvements distaux et proximaux évoqués par microstimulations latérales et médiales, respectivement (Nieoullon et Rispal-Padel 1976).

Finalement, Schneider et coll. (2001) ont aussi montré que la latence des réponses ECR n'était pas différente selon la zone médiale ou latérale de M1 stimulée. Ce résultat supporte que chacun des sites de l'ECR (distal à médial le long de l'axe médio-latéral de M1) envoie des projections véritables à un même pool de motoneurones de la moelle épinière (convergence corticospinale). Le fait que des sites de muscles distaux soient à proximité de sites proximaux suggère déjà que des interrelations entre ces différents sites sont possibles, telles que des liens corticaux horizontaux (collatérales axonales) pour le recrutement de synergies musculaires interarticulaires (proximo-distales).

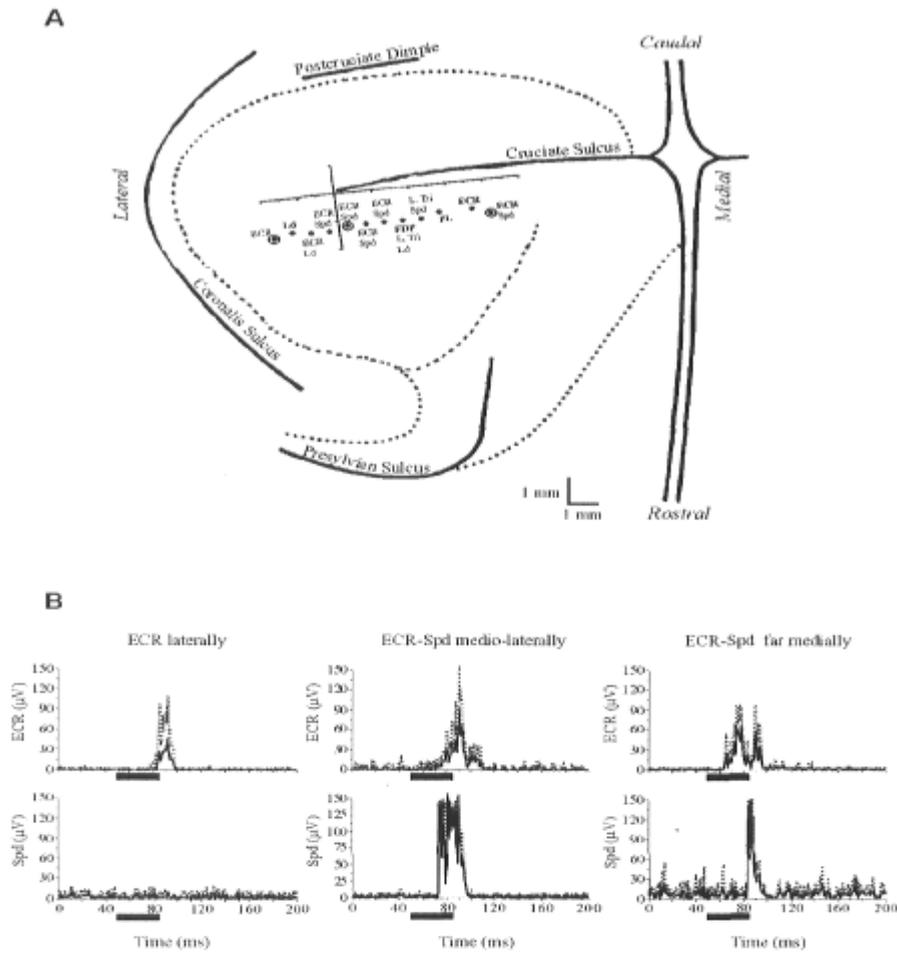


Figure 2 Étude de microstimulations de M1 chez le chat.

A) Représentation des sites de M1 stimulés par microstimulations intracorticales chez un chat. Les sites stimulés sont distribués selon l'axe médo-latérale de l'aire de représentation du membre antérieur de M1 et chaque site est séparé par une distance de 500 μm . Le muscle ou le groupe de muscles recruté par la stimulation est indiqué près du point. Noter que le ECR est recruté sur toute l'étendue médo-latérale de la région investiguée. B) Réponses musculaires enregistrées à différents sites de stimulations. Noter que l'amplitude de la réponse du ECR est plus grande alors que la stimulation est appliquée à un site médian comparativement à un site latéral. Tiré de Schneider et coll. (2001).

La même année, Park et coll. (Park et coll. 2001) contribuaient à améliorer la topographie générale de la cartographie motrice du membre supérieur chez le singe rhésus. Tout comme Schneider et coll. (2001), ces auteurs ont couplé microstimulation intracorticale de M1 et enregistrement intramusculaire et ce, pour pas moins de 24 muscles du membre supérieur. La moyenne de plusieurs réponses à la stimulation du même site a permis de détecter les effets facilitateurs et inhibiteurs pour l'ensemble des muscles chez quatre singes. Une zone située dans la partie latérale-postérieure de la représentation motrice du membre supérieur contient les sites évoquant des réponses dans la musculature distale. Cette zone « distale » est entourée par une bande de tissu cérébral qui évoque des réponses à la fois dans les muscles distaux et proximaux et cette bande est à son tour entourée par une région contrôlant la musculature proximale. Ce chevauchement des cartes corticales de la musculature distale et proximale renforce davantage l'idée de convergence des projections de sites dispersées au sein de M1 sur les motoneurones spinaux innervant un même muscle.

La divergence corticospinale

Le concept de divergence est, comme son nom l'indique, l'antagoniste du concept de convergence. Il fait intervenir l'idée qu'une même cellule de M1, et particulièrement les cellules corticospinales, pourrait avoir des projections axonales sur des pools de motoneurones innervant différents muscles. Les moyens techniques pour démontrer cette organisation corticospinale sont relativement limités. Du point de vue anatomique, l'injection de traceur antérograde dans le corps cellulaire d'un neurone corticospinal permet de marquer ses terminaisons axonales dans la moelle épinière. Une étude utilisant cette technique a permis de démontrer que les ramifications axonales d'une cellule corticospinale pouvait atteindre jusqu'à quatre pools de motoneurones différents (Shinoda et coll. 1981). La divergence a aussi été démontrée avec une technique neurophysiologique appelée communément en anglais le « spike-triggered averaging » (Fetz et Cheney 1980). Le « spike-triggered averaging » combine

l'enregistrement intracellulaire d'une cellule corticospinale avec l'enregistrement en périphérie de plusieurs muscles. L'enregistrement de l'ensemble des muscles à l'étude est déclenché par la décharge de la cellule enregistrée. Ainsi, alors que l'animal effectue une tâche motrice, il est possible, en moyennant plusieurs essais, d'identifier des changements d'activité dans un muscle en lien avec l'activation de la cellule. Dans leur étude, Fetz et Cheney (Fetz et Cheney 1980) ont observé des facilitations de l'activité de plusieurs muscles de l'avant-bras liées à la décharge d'une seule cellule. À la fin des années 90, utilisant la même technique, McKiernan et coll. (McKiernan et coll. 1998) ont enregistré l'activité électromyographique de plus de vingt muscles du membre supérieur chez le singe effectuant une tâche classique d'atteinte et de saisie d'objets. Les auteurs ont observé que près de 50% des cellules corticospinales influençaient l'activité à la fois de muscles distaux et proximaux. Dans certains cas, une même cellule connectait les motoneurones des muscles agissant à l'épaule, au coude, au poignet et à la main (voir McKiernan et coll. 1998, figure 7A). Cette potentielle divergence corticospinale pourrait également être impliquée dans le recrutement de muscles agissant à différentes articulations dans le cadre de synergies musculaires interarticulaires.

Communication intracorticale de longue distance au sein de M1

Organisation du cortex cérébral en colonnes

Avant d'introduire la notion de communication intracorticale via des liens axonaux horizontaux, il convient d'abord, étrangement, de présenter la notion bien documentée de l'organisation en colonnes du cortex cérébral. Mountcastle (Mountcastle 1997) présente les *mini-colonnes*, « *une chaîne étroite de neurones qui s'étend verticalement à travers les couches cellulaires II-VI, de façon perpendiculaire à la surface du cortex* » comme l'unité de base du néocortex. Une certaine quantité de mini-colonnes sont liées par de courtes projections horizontales et forment les colonnes corticales qui ont un diamètre relativement stable de 300 à 600 μm à travers les espèces. Cette organisation en colonnes est aussi montrée dans M1 (Asanuma et Rosen 1973). Près de la moitié des neurones

pyramidaux de la couche V de M1 retrouvés à l'intérieur d'une colonne projeteraient donc sur les motoneurones α contrôlant le même muscle alors que l'autre moitié des cellules seraient dirigées sur des motoneurones contrôlant des muscles synergistes (principalement à la même articulation), i.e. impliqués dans l'exécution de mouvements similaires (Mountcastle 1997). Cette notion de colonnes corticales permet donc d'interpréter la notion de convergence comme la distribution éparpillée sur la surface de M1 de colonnes affectées au contrôle d'un muscle, ou d'un groupe musculaire particulier. La question qui demeure est de savoir si la communication ou la mise en action coordonnée de différentes colonnes est rendue possible par la présence de liens horizontaux de longue distance dans M1. La présence de telles connexions horizontales permettrait d'envisager que, pour mettre en œuvre une coordination adéquate des muscles impliqués dans un mouvement complexe, M1 est un acteur important dans l'élaboration d'une commande motrice intégrée.

Projections axonales intracorticales

Asanuma et Rosen (Asanuma et Rosen 1973) ont montré qu'une microstimulation de faible intensité des couches II, III et IV de M1 pouvait évoquer des potentiels post-synaptiques (PPS) monosynaptiques excitateurs ou inhibiteurs dans les cellules situées jusqu'à 500 μ m de distance et des PPS polysynaptiques dans des cellules situées jusqu'à 1mm du site de stimulation. Plusieurs auteurs se sont intéressés aux potentielles connexions intracorticales à l'origine de cette étendue des effets des microstimulations. Gatter et coll. (Gatter et coll. 1978) ont par exemple étudié sur des coupes histologiques de cerveau de singes l'étendue de la dégénération cellulaire à la suite de lésions transversales de M1. Ils ont observé une dégénération dense sur une distance de 200 à 300 μ m et une dégénération plus modérée sur une distance de 2 à 3mm. Il est suggéré que la zone de dégénération plus dense était une indication de la distance sur laquelle les neurones intracorticaux établissaient le plus d'interconnexions. Ces observations sont en accord avec l'organisation en colonnes du cortex cérébral. Landry et coll.

(Landry et coll. 1980) ont procédé chez le chat à l'injection d'un traceur neuroanatomique à l'intérieur de cellules pyramidales pour observer leurs projections axonales. Ces auteurs ont confirmé d'abord la présence d'un champ local de projection de collatérales axonales s'étendant sur quelques 0.5 - 0.8mm du soma et ont identifié ensuite des collatérales axonales projetant au-delà de 3mm du soma. Les limitations techniques n'ont toutefois pas permis d'observer le foyer terminal de ces longues projections axonales.

Huntley et Jones (Huntley et Jones 1991) ont conduit une étude des plus élégantes sur la cartographie de M1 chez le singe en combinant microstimulation intracorticale et traçage neuroanatomique. Un traceur neuroanatomique était injecté dans une zone où une microstimulation électrique évoquait un mouvement du pouce. Ils ont pu identifier sur leurs coupes histologiques (1) les patrons de projections des collatérales axonales issues des corps cellulaires marqués par injection (transport antérograde) et (2) la distribution des corps cellulaires marqués via le transport du traceur absorbé par les axones passant par le site d'injection (transport rétrograde). Les cellules marquées de façon rétrograde (donc qui avaient un axone qui passait par le site d'injection) ont été retrouvées principalement dans les couches III et V de M1 ; elles étaient généralement regroupées en petits agglomérats et pouvaient se retrouver à des distances allant jusqu'à 8mm du site d'injection. De la même façon, les axones marqués par transport antérograde du traceur terminaient généralement leur course dans les couches III et V de M1. L'agglomération des terminaisons axonales rappelait l'organisation en colonne du cortex. Les projections axonales et la distribution des corps cellulaires marqués de façon rétrograde se trouvaient dispersées à travers toutes les représentations motrices de M1 cartographiées jusqu'alors. Capaday et coll. (Capaday et coll. 1998) ont utilisé la même procédure de marquage couplée à la microstimulation pour mettre en évidence que les représentations motrices de muscles antagonistes étaient également largement interconnectées.

Sans bien sûr apporter de réelles précisions quant au rôle fonctionnel de ces longues collatérales axonales horizontales, l'ensemble de ces études suggèrent le

réel potentiel de M1 à générer une commande motrice sur des muscles agissant à différentes articulations du membre supérieur. Ces connexions horizontales permettraient la coordination de l'activité des différentes colonnes décrites par Mountcastle (1997).

Le code de M1 : décharge unitaire et encodage de l'activité d'une population de cellules

Une des questions fondamentales soulevées par la communauté neuroscientifique s'intéressant à M1, fût de savoir quel était le code inscrit dans l'activité des neurones qu'il abrite. Le pionnier dans ce domaine fût Ed Evarts, qui en 1967, étudia chez le singe, le lien entre les mouvements du poignet et les enregistrements extra-cellulaires de l'activité neuronale de M1. Evarts pris soin de dissocier déplacement du poignet et patron d'activités musculaires nécessaires pour effectuer le déplacement, en plaçant différents poids au bout de la main pour modifier le torque produit à l'articulation. Parmi les neurones enregistrés, une partie montrait un patron de décharge modulé par le déplacement et une autre partie avait un patron de décharge modulé par le changement de charge appliqué au poignet (Scott 2000). Il en fut conclu que M1 agit sur les différents paramètres (cinématique et force musculaire) qui permettent aux éléments de la périphérie (articulations) de bien réaliser la tâche commandée.

Georgopoulos et coll. (Georgopoulos et coll. 1982) présentèrent une toute nouvelle approche pour interpréter la fonction des décharges neuronales. Cette étude fut l'origine d'un débat qui perdure encore de nos jours. Le paradigme expérimental demandait au singe d'effectuer une tâche d'atteinte de cible. À chaque essai, le singe devait atteindre l'une des huit cibles distribuées également sur la circonférence d'un cercle placé dans le plan vertical, en partant du centre de celui-ci. Les auteurs ont observé qu'un même neurone déchargeait préférentiellement lors de l'atteinte de l'une des huit cibles et que son activité diminuait à mesure que le mouvement s'éloignait de cette cible. Il fut conclu que les neurones de M1

codaient pour la direction du mouvement. Ceci implique que les cellules de M1 participent à une étape hiérarchiquement élevée de la programmation motrice. Ces cellules fourniraient l'information générale nécessaire à l'exécution de la tâche au niveau de la moelle épinière, celle-ci assurant la coordination des éléments de la périphérie.

Depuis les travaux de Georgopoulos et coll. (1982), les études voulant lier l'activité neuronal de M1 aux différents aspects de la tâche motrice n'ont cessé de se multiplier (voir introduction de Sergio et coll. (Sergio et coll. 2005) mais sans atteindre de consensus entre les différents auteurs. Récemment, avec l'avènement des micromatrices (« micro-arrays ») qui permettent l'enregistrement de l'activité de plusieurs neurones simultanément dans le cortex, certaines équipes scientifiques se sont tournées vers l'identification du code inscrit dans la décharge d'une population de cellules de M1. Ces études ne mettent pas de terme au débat portant sur la nature du code inscrit dans l'activité neuronale de M1. Cependant, les résultats sur l'encodage populationnel font ressortir l'importance fonctionnelle des liens synaptiques entre les neurones des différentes zones et couches de M1 lors de l'exécution de tâches multi-articulaires.

Hatsopoulos et coll. (Hatsopoulos et coll. 1998) ont étudié l'activité pairée (en phase) de neurones de M1 lorsqu'un singe effectue une tâche d'atteinte de cibles. Leurs résultats supportent l'idée que la synchronisation de la décharge de deux neurones renseigne sur la direction du mouvement. L'information révélée par cette synchronisation neuronale serait plus signifiante que celle pouvant être anticipée par la décharge individuelle de chacun des neurones de la paire. Étant donné que la synchronisation était principalement observée à l'initiation du mouvement et en lien avec la direction du mouvement, les auteurs conclurent que la synchronisation neuronale reflétait un processus relié à la programmation et au but de l'action. Fait intéressant à noter, les auteurs ont montré que des neurones activés de façon synchrone dans leur protocole pouvaient être distants de 3mm, ce qui supporte l'existence de projections horizontales de longue portée dans M1.

Il a également été démontré chez le singe que des neurones de M1 avec un même champ musculaire (c'est-à-dire des cellules corticospinales dont la décharge génère des potentiels facilitateurs dans un même groupe musculaire tels que détectés par « spike-triggered averaging »), voyaient leur activité synchronisée plus fréquemment que ce que l'on peut observer « au hasard » dans l'activité de base de M1 (Jackson et coll. 2003). À l'inverse, chacun des neurones d'une paire ayant une synchronisation plus faible que ce qui est observé au hasard a des effets facilitateurs sur des groupes musculaires hétéronymes et peut avoir des effets inhibiteurs sur un groupe musculaire homonyme. Par exemple, chez un singe effectuant une pince entre le pouce et l'index, Jackson et coll. (Jackson et coll. 2003) ont enregistré une paire de cellules corticospinales ayant une synchronisation négative. La décharge de la première cellule générait entre autres, des potentiels facilitateurs dans l'extenseur commun des doigts (ECD) et le ECR. Quant à l'autre cellule de la paire, non seulement sa décharge provoquait une facilitation dans les fléchisseurs profonds et superficiels des doigts, mais elle provoquait également des effets inhibiteurs dans l'EDC et l'ECR.

D'autres indices en faveur d'un code encryté dans l'activité d'une population de cellules de M1 nous vient des études sur les oscillations reliées aux potentiels de champ (FPO, de l'anglais Field-potential oscillations). L'activité électrique globale du cerveau peut être enregistrée avec des techniques telles que l'électroencéphalographie et la magnétoencéphalographie. Les FPO sont générés par la décharge synchrone, selon une certaine oscillation, d'une population de neurones et semblent permettre une communication plus efficace entre différentes régions du cortex cérébral. Ces activités oscillatoires sont observées dans différentes bandes de fréquences. En ce qui concerne M1, les oscillations sont particulièrement étudiées dans la bande de fréquence 15-30 Hz. Certains auteurs leur attribuent une implication directe dans le contrôle musculaire étant donné que la fréquence des FPO est cohérente avec la fréquence des oscillations mesurées dans l'activité EMG de certains muscles impliqués dans une tâche motrice (Kilner et coll. 1999). Par exemple, les neurones corticospinaux qui se synchronisent et

déchargent à la même fréquence que les FPO, génèrent des potentiels facilitateurs dans les unités motrices à la même fréquence que celles des FPO. Ceci suggère que les activités oscillatoires ont un rôle à jouer dans le contrôle moteur (Baker et coll. 1999). Particulièrement, la cohérence des oscillations entre activité neuronale de M1 et activité musculaire est observée pendant le maintien (contraction isométrique) de certaines postures comme la pince entre le pouce et l'index (Baker et coll. 1997). Cette cohérence disparaît pendant le mouvement. De récentes évidences suggèrent qu'une des implications de la cohérence serait également de permettre un nouveau calibrage de l'état du système sensorimoteur (M1, effecteurs) au cours de l'exécution d'un mouvement (Riddle et Baker 2006), via une amélioration de la communication entre cortex somesthésique primaire et M1 (Baker et coll. 1999). L'apparition d'oscillations à 20 Hz chez des singes effectuant une tâche exploratoire pour se nourrir a également été interprétée comme une augmentation de la demande attentionnelle comme ce serait le cas pour toute tâche sensorimotrice exigeante (Murthy et Fetz 1996). Il est intéressant de noter que dans cette dernière étude, la synchronisation de cellules corticospinales avec la fréquence des FPO a pu être enregistrée à des sites M1 distants de 14mm. Étant donné que la tâche effectuée par les singes était multi-articulaire, nous pouvons suspecter, dans ce cas-là encore, l'activation de réseaux neuronaux horizontaux qui influencent le recrutement de muscles synergistes.

Acide gamma-aminobutyrique (GABA, Gamma Amino-Butyric Acid) comme élément-clé du fonctionnement du SNC

Dans la section précédente, nous avons discuté des activités oscillatoires dans M1 et du lien entre ces oscillations et la décharge synchronisée de neurones corticospinaux. Pour assurer le maintien de ces oscillations le recrutement d'interneurones inhibiteurs est essentiel. En effet, sans eux, les oscillations sont instables et disparaissent (Baker et coll. 1999).

Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur retrouvé au sein de M1. La libération de GABA génère principalement deux types d'inhibitions selon le récepteur GABAergique présent et activé sur la cellule post-synaptique (Mody et coll. 1994). Le récepteur GABA_A ionotropique est perméable aux ions chlore (Cl⁻). Les ions Cl⁻ diffusent (par gradient électrochimique) à l'intérieur de la cellule dès l'ouverture du canal GABA_A ce qui induit une hyperpolarisation de la membrane post-synaptique initialement maintenue à son potentiel de repos et donc génère une inhibition de l'activité cellulaire. La cinétique de cette réaction physico-chimique est rapide. Le récepteur GABA_B fait quant à lui partie de la famille des récepteurs transmembranaires métabotropiques couplés à une protéine G. Le récepteur GABA_B peut se retrouver aussi bien du côté post-synaptique que du côté pré-synaptique. Lorsque situé sur la membrane post-synaptique, son activation résulte en une augmentation de la conductance potassique (K⁺). La sortie des ions K⁺ à l'extérieur de la cellule (par gradient électrochimique) brise le potentiel de repos et entraîne une inhibition du neurone. Lorsque situé sur les boutons terminaux des axones (membrane présynaptique), le récepteur GABA_B peut augmenter la conductance K⁺ ou encore inhiber une conductance calcium (Ca²⁺), ce qui ultimement réduit la libération du neurotransmetteur. Puisque les récepteurs GABA_B se retrouvent sur les boutons terminaux des axones de neurones GABAergiques et glutamatergiques, leur activation peut résulter en une diminution de l'inhibition ou une diminution de l'excitation. La cinétique de cette réaction physico-chimique est plus lente, due à la mise en jeu d'une cascade d'événements intracellulaires (phosphorylation, etc.) qu'entraîne l'activation du récepteur.

Le bon fonctionnement de l'activité GABAergique est intimement lié au bon fonctionnement de l'ensemble du système nerveux. L'un des exemples les plus évidents est le lien de cause à effet entre blocage de l'inhibition GABAergique et déclenchement de crises d'épilepsie (Engel 1995).

Les interneurons GABAergiques inhibent les neurones corticospinaux de la couche V de M1 (Di Lazzaro et coll. 1998a). Ils jouent de ce fait un rôle important dans l'élaboration de la commande motrice qui requiert de fins ajustements entre

niveaux d'inhibition et d'excitation (Devanne et coll. 1997; Floeter et Rothwell 1999). Matsumura et coll. (Matsumura et coll. 1992) ont entraîné des singes à répondre à un stimulus visuel en appuyant ou en relâchant un levier et ont identifié des populations de neurones qui déchargeaient seulement pour la poussée du levier et d'autres pour le relâchement. Lorsqu'ils ont injecté de la bicuculline méthiodide (antagoniste du récepteur GABA_A et bloqueur des canaux potassiques Ca²⁺-dépendants) dans le voisinage de ces neurones, ceux-ci ont perdu leur spécificité fonctionnelle et restaient actifs quelle que soit la phase de la tâche. D'autres neurones d'abord silencieux s'activaient soudainement. Cette étude démontre que l'inhibition GABAergique joue un rôle essentiel dans le recrutement des patrons d'activation neuronale et musculaire au cours de tâches complexes.

Stimulations magnétiques transcrâniennes et mesure de l'excitation et de l'inhibition intracorticales : un aperçu

L'avènement des stimulations magnétiques transcrâniennes (TMS, de l'anglais Transcranial Magnetic Stimulation) dans le milieu des années 80 (Barker et coll. 1985) représente une avancée technologique importante dans le monde de la neurophysiologie humaine. En effet les TMS ont permis de considérablement améliorer les possibilités de mesures non invasives de l'état d'excitabilité d'une zone relativement précise de M1 chez l'humain éveillé au repos ou engagé dans l'exécution de différentes tâches sensorimotrices. La technique des TMS et leurs protocoles d'utilisation sont présentés plus tard dans l'introduction de la thèse. Mais énonçons déjà les grands principes de leur fonctionnement. Les TMS permettent de stimuler les neurones corticaux de façon non invasive, transitoire et sans douleur. Lorsque la bobine de stimulation est placée adéquatement au-dessus de la région de M1 et que l'intensité de la stimulation est suffisamment forte, les éléments neuronaux de la voie corticospinale sont activés. Il en résulte une réponse dans le muscle ciblé ou potentiel moteur évoqué (MEP, de l'anglais Motor Evoked Potential) qui peut être enregistré par électromyographie de surface (EMG). L'amplitude des MEPs évoqués par TMS nous renseigne sur l'excitabilité

de la voie corticospinale, c'est-à-dire sur les changements combinés d'excitabilité au niveau cortical et spinal.

Kujirai et coll. (Kujirai et coll. 1993) ont développé un paradigme de type conditionnant-test, mettant en jeu la comparaison de l'amplitude d'une réponse musculaire résultant d'une simple TMS (MEP_{test}) avec la réponse résultant d'une double TMS (MEP conditionné, MEP_{cond}). Lorsque l'intervalle entre les deux TMS est de 1 à 5 ms, l'amplitude du MEP_{cond} est diminuée par rapport à l'amplitude du MEP_{test} . Cette réduction de la réponse conditionnée est due à une inhibition de type $GABA_A$ (Ziemann et coll. 1996a). Lorsque l'intervalle des doubles TMS est augmenté de 10 à 15 ms, on observe une augmentation de l'amplitude du MEP_{cond} . L'origine de cette facilitation demeure encore mal connue. On sait toutefois que les mécanismes de l'inhibition et de la facilitation intracorticales, testés avec les double TMS, font intervenir des réseaux neuronaux différents (Ziemann et coll. 1996b).

Mentionnons également que lorsque le muscle est en activité, il existe une période de silence EMG qui succède au MEP évoqué par TMS. La durée de cette période de silence est influencée par des phénomènes inhibiteurs agissant à deux niveaux du névraxe. Les premières 50 ms sont dues à l'hyperpolarisation des motoneurons spinaux et à l'inhibition réciproque la entre deux muscles antagonistes d'une articulation (Inghilleri et coll. 1993). La période de silence au-delà des 50 ms repose sur des phénomènes inhibiteurs intracorticaux qui impliquent l'activation de récepteurs $GABA_B$ (Classen et Benecke 1995; Werhahn et coll. 1999).

Activité corticale M1 et spécificité de la tâche sensorimotrice

Modulation de l'excitabilité corticospinale

Les sections précédentes ont présenté que les neurones de M1 déchargent préférentiellement en fonction de certains paramètres de la tâche motrice (par

exemple, en fonction de la direction du mouvement). À cela, il faut ajouter l'idée selon laquelle l'activité d'un même neurone de M1 peut également varier entre différentes tâches motrices, et ce, même si les mêmes groupes musculaires sont recrutés. Par exemple, Muir et Lemon (Muir et Lemon 1983) ont montré chez le singe maintenant un objet que l'activité de certains neurones corticospinaux issus de M1 était plus grande lors de l'opposition du pouce et de l'index que lors d'une préhension qui engage l'ensemble des doigts.

Les TMS permettent de tester le système corticospinal. Il est donc légitime que les études utilisant cette technique se soient intéressées à la modulation des MEPs dans différentes tâches motrices. Si l'activité d'un neurone ou d'une population de neurones est plus grande dans une tâche donnée, alors, à intensité de TMS égale, l'on s'attend à recruter une plus grande quantité de neurones corticospinaux déjà activés ou proches de leur seuil de dépolarisation et donc, à obtenir un MEP de plus grande amplitude.

Le raisonnement qui sous-tend les recherches sur les différences d'excitabilité corticospinale en fonction de la tâche motrice est bien énoncé par Flament et coll. (Flament et coll. 1993). Ils mentionnent :

...the output from the primary motor cortex may be organized in a task-related manner. This pattern of organization may be important to the selection of appropriate combinations of muscles for execution of a particular movement. It may also be important in constraining the number of combinations available, thus reducing the "degrees of freedom" which the brain must control in moving a multi-articulate limb.

Bon nombre d'études s'intéressant à cette problématique chez l'humain ont eu recours à des tâches impliquant le membre supérieur et plus souvent la main. Dans l'ensemble, les résultats suggèrent que l'excitabilité corticospinale augmente dans les tâches où le niveau de contrôle requis est plus grand. Par exemple, l'amplitude des MEPs mesurés dans le premier interosseux dorsal (FDI, de

l'anglais First Dorsal Interosseus) est plus grande lors d'une préhension que lors d'une simple abduction ou d'une simple flexion de l'index (Flament et coll. 1993; Hasegawa et coll. 2001; Tinazzi et coll. 2003). De la même façon, l'excitabilité corticospinale du FDI est plus grande lorsque la pression entre le pouce et l'index pour la pince pouce/index est maintenue comparativement à une préhension impliquant l'ensemble des doigts et la paume de la main (Hasegawa et coll. 2001; Schieppati et coll. 1996; Tinazzi et coll. 2003). Schieppati et coll. (1996) ont obtenu des résultats qui appuient l'idée d'une excitabilité plus grande de M1 dans la réalisation d'une tâche simple où la précision est déterminante. En effet, ces auteurs ont observé que les MEPs de muscles du coude et de l'épaule étaient de plus grande amplitude lorsque le sujet devait faire coïncider sous feed-back visuel le niveau de force isométrique à un niveau EMG prédéterminé par rapport à la situation où la même force était générée pour retenir une charge appliquée au système articulé du coude et de l'épaule.

Modulation de l'inhibition intracorticale

Période de silence post-MEP

La nature de la tâche peut aussi influencer les processus inhibiteurs de M1. La durée de la période de silence EMG du FDI qui suit le MEP est plus longue pendant le maintien de la pince pouce/index que lors de la poigne nécessitant l'ensemble des doigts et la paume de la main (Tinazzi et coll. 2003). Hess et coll. (Hess et coll. 1999) ont quant à eux démontré que la durée des périodes de silence du FDI et de l'abducteur du pouce était plus longue lorsque les sujets étaient engagés dans une tâche d'exploration tactile que lorsqu'ils devaient maintenir une simple contraction isométrique des muscles ou augmenter graduellement le niveau de contraction sous feed-back visuel.

Inhibition intracorticale GABA_A

Effet de l'activité musculaire sur l'inhibition intracorticale

La comparaison de l'excitabilité corticospinale et de la durée de la période de silence post-MEP entre différentes tâches motrices testées par TMS implique évidemment que le muscle ciblé soit actif. Malheureusement, il y a une forte tendance dans la littérature sur la neurophysiologie du contrôle moteur à ne pas utiliser les double TMS pour mesurer les changements d'inhibition intracorticale (SICI, de l'anglais Short Intracortical Inhibition) entre différentes tâches motrices. Cette réticence s'explique vraisemblablement par le fait que le développement de la technique des doubles TMS pour investiguer les réseaux inhibiteurs de M1 a d'abord été testée sur un muscle maintenu au repos (Di Lazzaro et coll. 1998a; Kujirai et coll. 1993). De plus, lorsque l'on évalua l'effet de la mise en activité du muscle sur le niveau de la SICI, on observa que celle-ci était substantiellement réduite, même pour une contraction musculaire minimale (Ridding et coll. 1995c). Néanmoins, cette dernière étude montra des niveaux de SICI qui se situaient entre 50% et 25% d'inhibition pour le FDI actif ($MEP_{cond} = 50-75\% MEP_{test}$). Puisque la contraction musculaire n'élimine pas complètement la SICI, il demeure donc possible d'étudier sa modulation (augmentation, diminution de la SICI) lors de l'exécution de tâches motrices différentes. De fait, bien que peu nombreuses, certaines études (comme les études 2 et 3 de la présente thèse) ont utilisé la mesure de la SICI dans un muscle préalablement activé (Abbruzzese et coll. 1999; Devanne et coll. 2002; Trompetto et coll. 2001). Trompetto et coll. (2001) ont même démontré qu'il était possible de mesurer la SICI dans un muscle activé à 100% de sa contraction maximale. Toutefois, il incombe de préciser que la SICI mesurée pour un muscle activé est plus grande (plus facilement mesurable) dans les muscles distaux du membre supérieur que dans les muscles proximaux (Abbruzzese et coll. 1999). Il est donc important de noter que les études présentées dans cette thèse et celles précédemment citées (Trompetto et coll.

2001 ; Devanne et coll. 2002) sont réalisées pour des muscles distaux tels que le FDI et l'extenseur du poignet.

Contrôle moteur et SICI

L'utilisation des doubles TMS a permis d'élucider plusieurs mécanismes neurophysiologiques impliqués dans le contrôle moteur. Par exemple, la production d'un mouvement simple nécessite l'activation de plusieurs structures dans le cerveau, ce qui mène ultimement à l'activation coordonnée des motoneurones α dans la moelle épinière. M1 étant la principale structure qui envoie l'information aux motoneurones spinaux, on imagine facilement que son excitabilité change avant l'apparition de l'activité EMG. En effet, non seulement l'excitabilité de M1 testée par simple TMS (excitabilité corticospinale) commence-t-elle à augmenter quelques 80 ms avant l'activation EMG (Chen et coll. 1998c; Reynolds et Ashby 1999), mais le niveau de la SICI commence également à diminuer aux alentours de 120 ms avant l'activation EMG (Reynolds et Ashby 1999). Cette différence dans le déroulement temporel des changements de l'excitabilité corticale et de la SICI, en plus de fournir des indices intéressants sur la physiologie de l'initiation de l'action, apporte une information précieuse sur le déroulement temporel des mécanismes corticaux d'inhibition et d'excitation. Étant donné que la baisse de la SICI (levée de SICI) précède de 40 ms l'augmentation de l'excitabilité corticospinale, on ne peut pas établir de lien causal entre les deux phénomènes et on doit en conclure que les deux mécanismes agissent de façon distincte sur la modulation de l'activité corticale (Reynolds et Ashby 1999). Dans le même ordre d'idées, il est montré que lors de l'arrêt d'une contraction volontaire, la SICI commence à augmenter 30 ms avant toute réduction d'excitabilité corticospinale (Buccolieri et coll. 2004).

La mesure de la SICI permet également de mettre en évidence que les circuits inhibiteurs de M1 sont impliqués dans la non activation de muscles devant rester silencieux, relaxés. C'est le cas dans la situation extrême où l'on doit inhiber volontairement l'exécution d'une action que l'on avait envisagé d'exécuter. En

laboratoire, Sohn et coll. (Sohn et coll. 2002) ont observé une augmentation généralisée de la SICI au moment où un sujet recevait la consigne de freiner l'exécution d'une extension de l'index. D'autres études ont montré que la réalisation d'une tâche motrice précise pouvait impliquer à la fois une levée sélective de la SICI du muscle activé et une augmentation sélective de la SICI des muscles non impliqués (Liepert et coll. 1998; Stinear et Byblow 2003; Zoghi et coll. 2003). Par exemple, Liepert et coll. (Liepert et coll. 1998) ont testé chez des sujets en santé (neurologiquement normaux) et effectuant des mouvements du pouce, la SICI de l'abducteur du pouce (APB, impliqué dans le mouvement) et la SICI du quatrième interosseux dorsal (4ID, non impliqué dans le mouvement). Ils ont observé que la SICI des deux muscles diminuait en fonction du nombre de mouvements effectués. L'expérience fut répétée mais avec la consigne de maintenir le 4ID relâché. Le fait de relâcher volontairement le muscle 4ID a entraîné une augmentation spécifique de sa SICI, alors qu'elle est demeurée réduite pour l'APB.

Le contrôle qu'exercent les circuits inhibiteurs de M1 sur la commande motrice est d'une importance capitale. Que ce soit dans la préparation du mouvement ou pendant son exécution, l'action de ces circuits est dirigée de façon sélective et modulée différemment selon que le muscle doit être actif ou au repos. Floeter et Rothwell (Floeter et Rothwell 1999) ont proposé, pour le cas particulier de la modulation de l'excitabilité des circuits inhibiteurs dans la préparation du mouvement, que la sélectivité de la levée de la SICI (pour le muscle impliqué dans le mouvement seulement) pourrait permettre de focaliser les signaux excitateurs sur les neurones corticospinaux appropriés. Toutefois, comme les auteurs le soulignent, les recherches ne précisent pas à ce jour si cette levée d'inhibition ne se limite qu'au muscle principal impliqué dans le mouvement ou bien si elle affecte aussi les muscles synergistes.

Pénétrabilité des afférences sensorielles sur les circuits de M1

La démonstration par Ridding et coll. (Ridding et coll. 1995c) que la SICI était substantiellement réduite lors de l'activation musculaire a soulevé des questionnements quant à l'origine du signal impliqué dans la modulation de l'activité des circuits inhibiteurs. Les auteurs ont proposé que les afférences cutanées puissent avoir accès à ces circuits et moduler leur activité. Des études ultérieures confirmèrent que la stimulation des afférences sensorielles cutanées pouvait sélectivement réduire la SICI du muscle homonyme (Ridding et Rothwell 1999; Ridding et coll. 2005). Un tel mécanisme pourrait avoir un rôle important à jouer dans la sélection appropriée des muscles à activer dans une tâche motrice spécifique (Ridding et coll. 2005).

D'autres études se sont intéressées à l'influence des afférences proprioceptives sur l'excitabilité corticospinale. Les fibres Ia issues des fuseaux neuromusculaires sont sensibles à l'étirement du muscle (statique et dynamique). L'information qu'elles acheminent aux structures supraspinales est nécessaire au codage proprioceptif du mouvement. Il a été démontré chez l'humain que ces informations proprioceptives pouvaient influencer l'excitabilité des circuits de M1 par une boucle réflexe transcorticale (Capaday et coll. 1991; Day et coll. 1991; Palmer et Ashby 1992a).

L'étirement du muscle induit par vibrations mécaniques tendineuses réglées à 80 Hz permet d'activer préférentiellement ces fibres Ia (Roll et coll. 1989). L'application de simples et doubles TMS pendant la vibration du tendon du fléchisseur du poignet (flexor carpi radialis, FCR) augmente l'amplitude des MEPs du FCR et fait baisser la SICI (Rosenkranz et Rothwell 2003). Fait intéressant, les auteurs ont observé une réduction concomitante de l'amplitude des MEPs de l'antagoniste du FCR, le ECR. Cette observation ne permet pas de dire si l'inhibition antagoniste est d'origine spinale ou corticale. Rappelons ici que si l'inhibition réciproque spinale est bien documentée, M1 présente une organisation anatomique qui pourrait supporter l'existence d'une inhibition réciproque au niveau

des circuits moteurs corticaux (Capaday et coll. 1998). À cet effet, dans une autre étude s'intéressant à l'effet de la vibration de muscles intrinsèques de la main, Rosenkranz et Rothwell (Rosenkranz et Rothwell 2003) ont montré une réduction de la SICI du muscle vibré et une augmentation de la SICI dans les muscles voisins non soumis aux vibrations.

Les résultats de Rosenkranz et coll. (Rosenkranz et coll. 2003) et d'autres, présentés par Bertolasi et coll. (Bertolasi et coll. 1998), concernant l'effet inhibiteur de la stimulation des afférences proprioceptives sur le site cortical moteur de l'antagoniste, semblent s'opposer à une étude de Aimonetti et Nielsen (Aimonetti et Nielsen 2001). Ces derniers ont testés la SICI du FCR et de l'ECR à la suite de la stimulation électrique du nerf médian (qui innerve le FCR) ou du nerf radial (qui innerve l'ECR). Plutôt que d'obtenir des résultats compatibles avec de l'inhibition corticale réciproque, Aimonetti et Nielsen (2001) ont plutôt montré des résultats s'apparentant à de la facilitation réciproque. La stimulation du nerf médian, avec une intensité permettant le recrutement préférentiel des fibres de type I (fibres proprioceptives du FCR), a entraîné une levée de la SICI de l'ECR ; de même, la stimulation du nerf radial a entraîné une réduction de la SICI du FCR. Cette facilitation réciproque antagoniste concorde avec d'autres évidences obtenues au cours de mouvements passifs de flexion et d'extension du poignet. Lewis et coll. (Lewis et coll. 2001) rapportent que pendant la flexion passive du poignet, l'amplitude des MEPs du FCR est augmentée et que la SICI est diminuée. Puisque cette modulation dépendait de la vitesse du mouvement passif, la contribution des fibres Ia a été considérée. Les mécanismes exacts de cette modulation ne sont toutefois pas identifiés. Néanmoins, cette facilitation réciproque antagoniste semble pertinente d'un point de vue fonctionnel. En effet, pendant la flexion du poignet, les fibres Ia des extenseurs sont étirées. Il serait tout à fait avantageux pour le système de convertir cette information signalant l'étirement des fibres musculaires de l'extenseur en un signal indiquant la flexion du poignet et d'en faciliter par défaut la commande motrice.

Comme précédemment documenté, l'envoi d'une commande motrice efficace de M1 sur les motoneurones α de la moelle épinière dépend de l'activité combinée des réseaux neuronaux excitateurs et inhibiteurs (Devanne et coll. 1997). La modulation précise de l'activité de l'ensemble de ces réseaux permet l'exécution adéquate de la tâche motrice, depuis l'intention motrice (Chen et coll. 1998c; Reynolds et Ashby 1999), jusqu'à l'arrêt de l'activité musculaire (Buccolieri et coll. 2004). Les théories du contrôle moteur ont proposé que les afférences proprioceptives renseignaient sur l'état initial du système sensorimoteur et sur les conséquences sensorielles de la commande motrice envoyée en périphérie (voir (Nougier et coll. 1996). À la lumière des observations présentées dans cette section, il semble que les afférences périphériques (cutanées et proprioceptives) ont un accès privilégié aux mécanismes corticaux impliqués dans la structuration et l'élaboration de la commande motrice. Une question demeure ouverte pourtant : Est-ce que cette pénétrabilité sensorielle de M1 est directement impliquée dans l'analyse de l'état du système ou bien si elle permet, en premier lieu, un contrôle plus « automatisé » de la commande motrice.

Principes organisationnels de la commande motrice

Mouvements complexes et redondance des degrés de liberté

Le répertoire moteur que possède l'humain (et la plupart des autres organismes animaux) fascine par sa complexité. Que ce soit les pianistes ou guitaristes qui promènent leurs doigts à vitesse folle sur leurs instruments sans rater une seule note; les joueurs de tennis qui coordonnent leur course vers la balle et le positionnement adéquat de la raquette puis synchronisent le déclenchement de la frappe avec l'arrivée de la balle; ou encore l'artiste peintre qui use de minutie et précision pour appliquer les coups de pinceaux qui transformeront la toile blanche en une œuvre. Pour la réalisation de ces activités motrices, aussi complexes soient-elles, tous ont dû apprendre à coordonner l'ensemble des muscles impliqués. Évidemment ces activités motrices sont très spécialisées, elles

requièrent un entraînement particulier. Toutefois, la plupart des actions que l'on pose dans notre quotidien peuvent être considérées complexes dans la mesure où elles mobilisent plusieurs articulations : saisir la tasse de café située sur le bureau et la porter à nos lèvres, pelleter la neige ou même simplement se lever d'une chaise. Ces activités motrices aussi commandent l'activation coordonnée de nombreux groupes musculaires agissant à différentes articulations et segments corporels.

Les tâches manuelles requièrent généralement la mobilisation de plusieurs articulations du membre supérieur. L'exemple le plus commun est sans doute le déplacement de la main pour la saisie d'un objet (guidage visuo-manuel). La capacité à saisir un objet relève évidemment de la capacité à l'atteindre (l'objet doit se trouver dans l'espace de travail) mais aussi de la capacité de l'effecteur, dans ce cas-ci la main, à adopter une conformation adéquate pour la capture de l'objet. La localisation de l'objet dans l'espace se caractérise par six degrés de liberté. Son centre de masse est décrit selon les trois axes « x » (antéro-postérieur), « y » (médio-latéral) et « z » (vertical) et peut aussi effectuer des mouvements autour de l'axe de roulis, l'axe de tangage ou l'axe de lacet (*roll*, *yaw* et *pitch* respectivement de l'anglais) (Rosenbaum et coll. 1996). La structure anatomique du membre supérieur est formée de l'articulation scapulo-humérale, de l'épaule, du coude et du poignet. Ensemble, ils totalisent 10 degrés de liberté, permettant la réalisation de flexions/extensions, abductions/adductions, pronation/supination ou encore rotation interne/rotation externe. De plus, à elle seule, la main compte 21 degrés de liberté (Bouisset 2002). Le membre supérieur compte ainsi plus de degrés de liberté qu'il n'en faut pour décrire la situation de l'objet dans l'espace. Il est donc facile d'imaginer que le répertoire des trajectoires disponibles pour transporter la main vers l'objet et les configurations différentes que peuvent prendre la main et les doigts pour se placer sur l'objet sont illimitées. Cette flexibilité dans le choix des stratégies disponibles pour la réalisation d'une tâche peut d'ailleurs s'avérer fort utile dans l'éventualité d'une atteinte de l'intégrité du système qui limiterait

l'utilisation d'un ou plusieurs degrés de liberté ou encore dans l'éventualité d'un obstacle s'interposant entre l'effecteur et la cible.

Bien que dans des conditions normales, nous ayons à notre disposition un grand nombre de solutions pour, par exemple, saisir la tasse de café placée sur le bureau, d'une fois à l'autre, le patron moteur utilisé demeurera relativement stable. Celui-ci dépend principalement de la coordination spatiale et temporelle des activités musculaires qui sont sous le contrôle du système nerveux. Bernstein définit la coordination d'un mouvement comme étant « *the process of mastering redundant degrees of freedom of the moving organ, in other words its conversion to a controllable system* » (Bernstein 1967) p.127). La notion de degrés de liberté redondants évoquée ici par Bernstein ne réfère toutefois pas à la redondance d'ordre anatomique discutée plus haut, mais plutôt à une redondance d'ordre informationnel, l'information sensorimotrice étant dupliquée un grand nombre de fois (Bouisset 2002).

Pour Bernstein (Bernstein 1967), les coordinations motrices reflètent la stratégie utilisée par le système nerveux pour contrôler l'appareil moteur. Il poussa néanmoins sa réflexion plus loin et s'intéressa aussi aux moyens et aux mécanismes sur lesquels s'appuyait le système nerveux pour assurer ce contrôle. Il fut le premier à introduire la notion de programme moteur (Gurfinkel et Cordo 1998). Sa conception de l'organisation du contrôle moteur faisait intervenir l'idée d'un retour d'informations sensorielles de l'effecteur envoyées à un comparateur, qui permettait d'établir la disparité entre la commande motrice et le résultat obtenu à la périphérie. Utilisant cette comparaison, le système apportait les correctifs nécessaires à la bonne réalisation de l'action motrice.

Comme nous l'avons déjà mentionné, l'exécution de mouvements complexes est possible grâce à l'action coordonnée de plusieurs muscles. Si l'on se place dans un contexte totalement aléatoire, à cause de la redondance anatomique des degrés de liberté, le choix du programme moteur permettant la réalisation de la tâche serait théoriquement infini. Aussi, lors de l'exécution d'une tâche complexe,

la mise en jeu de plusieurs muscles ferait en sorte que le retour d'informations sensorielles aux structures spinales et supraspinales (toutes structures retrouvées en amont de la moelle épinière, ganglion de la base, cortex, etc.) du système nerveux central serait colossal avant, pendant et après la réalisation de la tâche. C'est ce flot continu d'informations en provenance de la périphérie et en rapport avec les représentations internes de l'action qui seraient à l'origine du problème de redondance informationnelle des degrés de liberté soulevé par Bernstein (Bernstein 1967). Afin de résoudre ce problème de gestion d'une trop grande quantité d'informations, Bernstein met de l'avant une théorie qui propose une hiérarchisation de la coordination motrice.

Les synergies musculaires

Les concepts

Les élèves de Bernstein raffinèrent la théorie de leur mentor et proposèrent l'existence de synergies de base, de synergies motrices et de synergies fonctionnelles. Comme l'explique Bouisset (Bouisset 2002), on fait appel ici au « *principe de l'interaction minimale* » : la commande motrice d'un mouvement complexe agirait sur un nombre réduit de sous-systèmes, qui eux assurent, de façon autonome, le contrôle d'un aspect de la tâche. De cette façon, la commande motrice s'impose sur une structure organisationnelle beaucoup moins complexe qu'elle ne le serait si chacun des muscles devaient être contrôlés individuellement durant l'exécution de la tâche. Les synergies de base seraient situées dans les étages inférieurs des systèmes de commande (par exemple, moelle épinière, régions réticulaires) et seraient chargées de combiner l'activation et le maintien d'activité de différents muscles. À l'étage supérieur (par exemple, M1), les synergies motrices assembleraient les synergies de base pour l'exécution de mouvements complexes. À la tête de ce système, on retrouverait une classe de synergies, les synergies fonctionnelles, qui elles, mettraient en œuvre l'exécution

de catégories de mouvements comme par exemple la locomotion ou la préhension.

Bouisset (Bouisset 2002) résume que pour une tâche donnée, le programme moteur dirigerait un certain nombre de commandes sur différents sous-systèmes hiérarchiquement organisés. Rapportant les propos de Gelfand et coll. (Gelfand et coll. 1971) il conclut que cet ensemble formerait une synergie motrice, c'est-à-dire *« une interaction fixe et reproductible entre articulations ou groupes d'articulations, innée ou acquise, organisée ou contrôlée par le système nerveux central, pour la solution efficace d'un problème moteur particulier »*.

Une telle organisation sous-entend l'existence, dans les circuits des centres nerveux centraux, de *« programmes câblés »* (Paillard 1994). On peut penser ici aux circuits réflexes de la moelle épinière décrit d'abord par Sherrington mais aussi, par exemple, aux circuits des régions réticulaires comme la région locomotrice mésencéphalique, qui par simple stimulation, peut déclencher des patrons locomoteurs chez le chat décérébré (Steeves et Jordan 1980). Ces unités fonctionnelles seraient autonomes et grâce à la comparaison entre commande envoyée aux circuits spinaux (copie d'efférences motrices) et réafférences sensorielles, elles seraient en mesure de s'autoréguler (autorégulation dans Figure 3) selon les contraintes environnementales, réduisant ainsi la lourdeur de la commande en provenance des centres supérieurs (Paillard 1994). Toujours selon Paillard, la logique d'une organisation hiérarchisée du système de commande sous-tend qu'il existerait une auto-adaptation (Figure 3) qui permettrait de *« modifier automatiquement et durablement la structure interne de connectivité du générateur de programme »* par l'entremise d'un *« ajustement des gains synaptiques par la médiation du cervelet »* (Paillard 1994 , p934). Cette adaptation s'appuie elle aussi sur la comparaison de la copie d'efférences motrices avec les retours sensoriels en mettant en jeu cette fois-ci une mémoire de l'activité en cours pour influencer les réalisations subséquentes de cette activité. Il s'agirait en fait d'anticiper les conséquences sensorielles de l'action à programmer tout en se

basant sur les représentations internes de cette action au niveau cognitif (Paillard 1994).

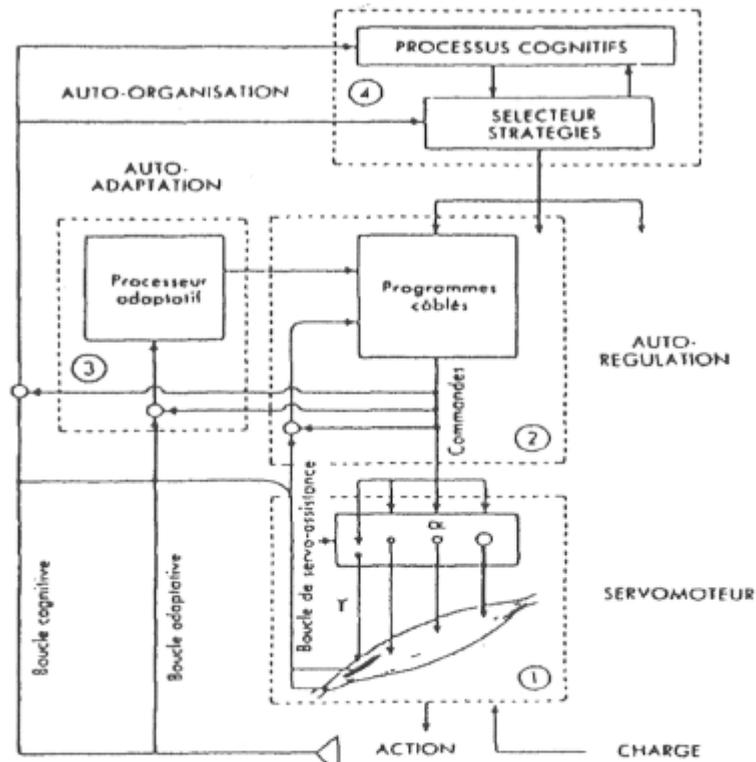


Figure 3 Régulation de la commande motrice.

Représentation schématique des niveaux de contrôles de la performance motrice (tiré de Paillard 1994).

Le cortex moteur et les synergies musculaires

L'implication de M1 est évidemment indiscutable dans l'élaboration de la commande motrice. Selon Paillard, M1 agit via des canaux sensori-moteurs verticaux indépendants sur lesquels convergent des boucles sensorimotrices. Chaque canaux est « caractérisé par le type d'informations sensorielles qu'il est susceptible de traiter et par sa contribution spécifique à l'organisation des activités

motrices qu'il contrôle » (Paillard 1994, p935). L'obtention d'un mouvement structuré et finalisé proviendrait de « *l'activation parallèle et distribuée de ces divers canaux sensorimoteurs* » (Paillard 1994, p935).

Dans son papier de 1994, Paillard n'utilise pas l'expression « synergies » pour expliquer le contrôle des mouvements complexes. Par contre, la notion de « *programmes câblés* » qu'il propose illustre plus précisément comment la commande motrice peut s'organiser en sous-systèmes qui gèrent les modalités du contrôle moteur. Ces « *programmes câblés* » se retrouveraient aux différents niveaux du système nerveux. En effet, aux synergies de base évoquées dans le modèle de Gelfand (Gelfand et coll. 1971), pourraient correspondre les « *programmes câblés* » que Paillard situe aux niveaux spinal et réticulaire du système nerveux. Si le système de commandes motrices est organisé comme un emboîtement de sous-systèmes, chacun exerçant son action sur le sous-système situé en aval, il serait légitime d'attribuer les « *programmes câblés* » supportant les synergies motrices de Gelfand aux régions corticales. Le cortex moteur et principalement M1, représente un excellent candidat pour la gestion de ces synergies motrices. En effet, l'activation parallèle des canaux sensorimoteurs de M1 (Paillard 1994) est cohérente avec le concept de projections horizontales intracorticales qui lie différents sites de M1, tel que proposé pour le contrôle cortical des synergies musculaires (Devanne et coll. 2002). Par ailleurs, la comparaison des copies d'efférences motrices avec les réafférences sensorielles au niveau des circuits du cervelet pourrait très bien renforcer les patrons de connexions horizontales de M1 via les projections cérébello-thalamo-corticale (Rispol-Padel 1993).

Gradient proximo-distal de l'organisation du mouvement

À la lumière des sections précédentes, il apparaît que l'organisation fonctionnelle des connexions horizontales de M1 puisse être, du moins en partie, à l'origine de la mise en place de synergies motrices. Entre autres rôles, ces synergies permettent de réguler la coordination de muscles agissant à différentes

articulations pour la réalisation de mouvements complexes. Dans la présente section, il sera question d'une organisation du contrôle multi-articulaire selon un gradient proximo-distal. Cette notion fait intervenir l'idée que dans un mouvement multi-articulaire, le recrutement de la musculature proximale influence le recrutement de la musculature distale de sorte à le rendre plus efficace.

La représentation proximo-distale d'un membre se retrouve d'abord dans les études d'adaptation visuomotrice lors de la déviation prismatique du champ visuel. Dans ce type d'expérimentations, on mesure l'efficacité du calibrage dans un nouveau système de coordonnées, des informations proprioceptives sur les nouvelles informations visuelles déviées par le port des prismes. Pour ce faire, on demande d'abord au sujet qui porte les prismes d'effectuer une série de pointages vers une cible mais sans information visuelle sur le déplacement du segment utilisé pour le pointage (généralement le bras). De cette série de pointage, on calcul l'erreur entre la position terminale du pointage et la position de la cible. Ensuite, le sujet doit effectuer une série de pointages où cette fois, il voit le déplacement du bras. C'est lors de cette période d'exposition que le calibrage s'effectue. Finalement, on reprend une dernière série de pointage dans laquelle le bras demeure invisible pour le sujet et on mesure l'erreur entre position terminale du pointage et position de la cible. En comparant la valeur de l'erreur (en termes de distance en cm) de la deuxième série pointage avec la première, on peut calculer le pourcentage d'adaptation à la déviation prismatique survenue lors de l'exposition visuelle du bras effectuant le pointage.

En utilisant cette méthode, Hay (Hay 1970) a mesuré les capacités d'adaptation à la déviation prismatique chez des sujets devant effectuer des pointages vers trois cibles différentes, l'une nécessitant le déplacement du poignet, l'autre le déplacement du coude et la dernière, le déplacement de l'épaule. La période d'exposition consistait quant à elle à des pointages ne mobilisant qu'une des articulations. Lorsque des pointages du poignet étaient effectués dans la période d'exposition, on a observé une adaptation pour des pointages mobilisant seulement l'articulation du poignet. Lorsque des mouvements du coude étaient

effectués dans la période d'adaptation, on a observé une adaptation pour les pointages impliquant le coude mais également une adaptation des pointages de l'articulation plus distale du poignet. Finalement, lorsque la période d'exposition impliquait des mouvements de l'épaule, on a observé une adaptation à toutes les articulations du bras : épaule, coude et poignet. A partir de ces travaux de Hay (Hay 1970) s'est développée la notion que l'adaptation des segments plus proximaux à un nouvel environnement visuomoteur se transmet aux segments plus distaux alors que l'inverse n'est pas vrai. Fait important à noter, cette adaptation localisée au bras nécessite la fixation de la tête. Dans le cas où la tête est libre de mouvement pendant la séance de pointage, une adaptation qui ne se limite pas au membre exposé est observée (Paillard 1991) ce qui démontre encore une généralisation proximo-distale de l'adaptation proximale.

L'organisation proximo-distale des circuits de M1 pour le contrôle cortical intégré de mouvements multi-articulaires a été proposée récemment. Devanne et coll. (Devanne et coll. 2002) ont testé par TMS l'excitabilité du site de M1 contrôlant l'ECR (extenseur du poignet) pendant que le sujet, en position debout, pointait une cible placée devant lui, avec son bras dominant maintenu élevé à environ 90° dans le plan sagittal. L'excitabilité corticospinale de l'ECR (maintenu actif pour l'alignement de la main avec le bras) était plus grande avec l'activation volontaire des élévateurs de l'épaule comparée à un soutien passif du bras par un harnais. Les auteurs suggèrent que, considérant le chevauchement des cartes corticales des muscles du membre supérieur (Donoghue et coll. 1992; Park et coll. 2001; Schneider et coll. 2001), la facilitation des MEPs obtenue indique une dépendance fonctionnelle entre les différents sites qui contrôlent la musculature proximale et distale. De plus, les auteurs n'ont observé aucun effet du maintien actif ou passif de l'épaule sur l'excitabilité du FDI. Ceci supporte que la facilitation proximo-distale soit spécifique au couplage fonctionnel de l'épaule et du poignet dans la tâche de pointage statique d'une cible, où le FDI fléchisseur et abducteur de l'index n'est pas recruté (index en extension).

Dans le même ordre d'idées, une équipe italienne a récemment publié une série d'articles portant sur l'influence de deux positions statiques de l'épaule (30° abduction vs 30° adduction) sur l'excitabilité corticospinale de différents muscles plus distaux de l'avant-bras et de la main. Ces deux positions « mimaient » en statique et dans le plan horizontal les postures adoptées par l'épaule dans la tâche d'atteinte et de saisie d'objets (adduction) et dans une tâche d'éloignement de l'épaule de l'axe du corps (abduction). Parmi les résultats obtenus, l'équipe a constaté que les MEPs de l'abducteur de l'auriculaire (muscle intrinsèque de la main recruté lors de l'aperture pour la saisie d'objets) sont facilités lorsque l'épaule est en position d'adduction (Dominici et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2005) alors que les MEPs du FDI ne sont pas influencés (Dominici et coll. 2005). Ils ont aussi observé que les MEPs de l'ECR sont facilités pendant l'adduction de l'épaule alors que les MEPs de son antagoniste, le FCR (fléchisseur du poignet), sont au contraire facilités pendant l'abduction de l'épaule (Ginanneschi et coll. 2006). Dans le contexte du transport de la main dans le but de saisir un objet, il ressort de ces résultats que la facilitation proximo-distale est là aussi, spécifique et fonctionnelle. On sait que le transport de la main dans l'environnement de l'objet à saisir requiert principalement l'adduction de l'épaule, l'extension du coude et l'extension du poignet (Roby-Brami et coll. 2003). On sait aussi que dans la première partie du transport, la main s'ouvre (aperture) jusqu'à l'atteinte du pic de vitesse du poignet (Paulignan et coll. 1991). On peut donc envisager que la facilitation des MEPs de l'ECR et de l'abducteur de l'auriculaire (aperture) quand l'épaule est en adduction statique, reflète une synergie musculaire interarticulaire recrutée pendant les tâches d'atteinte et de saisie d'objets (Ginanneschi et coll. 2006). À l'inverse, la facilitation des MEPs du FCR pourrait refléter une synergie musculaire interarticulaire recrutée lorsque l'objet saisi est ramené vers le corps.

Pince pouce/index et mouvements du poignet : Une synergie proximo-distale?

Objectif général du doctorat et hypothèse de travail

Cette thèse de doctorat est motivée par l'intérêt de pousser plus loin l'idée que les synergies musculaires interarticulaires reposent sur une organisation intégrée de la commande motrice au niveau cortical. Cette organisation fonctionnelle au sein de M1 serait supportée par la présence de connexions facilitatrices entre zones contrôlant les muscles proximaux et distaux. Le fait que la modulation proximo-distale soit évaluée en dynamique (pendant l'exécution d'une tâche motrice) est l'aspect novateur des études proposées dans le doctorat. La littérature sur la question de l'organisation proximo-distale de la commande motrice (voir les études présentées dans la section précédente) ne s'est intéressée jusqu'à présent qu'au maintien de postures en statique.

Le modèle expérimental à l'étude dans cette thèse est le maintien de la pince entre le pouce et l'index pendant l'exécution de mouvements cycliques de flexion et d'extension du poignet. **L'objectif général du doctorat** est de déterminer si la commande motrice de la pince est influencée différemment par des mouvements de flexion et d'extension du poignet. Au niveau fonctionnel, il s'agit de comprendre si flexion du poignet et pince pouce/index forment une synergie proximo-distale. La commande de la pince a été évaluée par la mesure de différents paramètres renseignant sur l'excitabilité corticospinale et intracorticale liée au contrôle de l'abducteur de l'index (FDI) dont le rôle est important pour le maintien de la pince pouce/index (Hepp-Reymond et coll. 1996). Excitabilité corticospinale et intracorticale ont été mesurées avec différents protocoles faisant intervenir les TMS (dont les différents protocoles utilisés dans le cadre du doctorat sont présentés en fin d'introduction, section « Méthodologie »).

L'hypothèse de travail proposée à tester est que la commande motrice du FDI pour la pince pouce/index est influencée par les mouvements du poignet et plus précisément, est plus efficace pendant la flexion comparée à l'extension du poignet. Cette hypothèse s'articule autour de différentes observations concernant le contrôle intégré de la pince au niveau cortical et ce, dans le contexte de la mise en jeu d'une synergie proximo-distale entre flexion du poignet et pince :

(1) Il est légitime de considérer que la préhension manuelle dépend du contrôle efficace de l'articulation du poignet. On peut donc faire l'hypothèse d'un contrôle intégré des activités musculaires aux deux articulations (poignet, index) pendant l'exécution de tâches manuelles.

(2) Il est connu depuis longtemps que, selon les contraintes environnementales ou encore selon la posture du poignet, le maintien de la pince s'accompagne de l'activation systématique de différents muscles du poignet (Livingston et coll. 1951).

(3) D'un point de vue évolutif, l'apparition de l'opposition pouce/index a permis aux primates d'utiliser la main comme un nouvel outil pour se nourrir par exemple. Le transport de la nourriture saisie jusqu'à la bouche s'effectue avec une flexion du poignet et du coude tout en maintenant la pince.

(4) Le transport de la main pour l'atteinte d'un objet se caractérise par l'action commune des muscles extenseurs des articulations du bras (Roby-Brami et coll. 2003) et de la main (Paulignan et coll. 1991). Par réciprocité, il est légitime de penser que ramener l'objet saisi vers soi se caractérise par la coordination entre muscles fléchisseurs du bras (dont le poignet) et muscles fléchisseurs intrinsèques et extrinsèques des doigts (Hepp-Reymond et coll. 1996).

Support neuroanatomique de l'hypothèse de travail

En accord avec les études conduites en statique (Devanne et coll. 2002; Dominici et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2006), nous

proposons que notre hypothèse fonctionnelle d'une augmentation de l'efficacité de la commande de la pince (augmentation d'excitabilité corticospinale du FDI) est supportée au niveau neuroanatomique par l'existence de liens horizontaux dans M1 entre les sites de contrôle du poignet et des doigts (dont le FDI). Ces connexions horizontales latentes, seraient spécifiquement démasquées lors de la mise en action de la pince. Le recrutement des fléchisseurs du poignet alors que la pince est maintenue, entraînerait une activation des connexions horizontales qui mènerait à une augmentation de l'excitabilité de la zone du FDI de sorte à rendre plus efficace (en terme de précision de la pince) la commande motrice distale.

Objectifs et hypothèses spécifiques de la thèse de doctorat (3 études)

Objectif spécifique #1 : excitabilité corticospinale du FDI (étude 1)

L'objectif de l'étude 1 est de tester si l'excitabilité corticospinale du FDI lors du maintien de la pince pouce/index est influencée par les mouvements de flexion/extension du poignet.

Cette étude compare l'influence 1) des mouvements actifs et 2) des mouvements passifs du poignet, 3) du positionnement statique (position de flexion et d'extension) du poignet et 4) de contractions isométriques des FCR et ECR, sur l'amplitude des MEPs du FDI testés avec les TMS. L'étude 1 tente donc de montrer si l'influence potentielle des flexions/extensions du poignet sur l'excitabilité corticospinale du FDI pendant la pince pouce/index est essentiellement d'origine centrale ou bien si les informations périphériques y contribuent (informations proprioceptives dynamiques et statiques).

L'hypothèse spécifique liée à cette étude est qu'il existe une facilitation corticospinale du FDI pendant la flexion du poignet; ceci reflèterait une facilitation de la commande motrice de la pince donc, l'existence d'une synergie proximo-

distale interarticulaire entre flexion du poignet et maintien de la pince (pour le transport d'objets vers soi par exemple).

Objectif spécifique #2 : inhibition intracorticale du FDI (étude 2)

L'étude 2 vise à appuyer les résultats de l'étude 1 (autre groupe de sujets) en tentant de savoir si la modulation de l'excitabilité corticospinale du FDI pendant les flexions/extensions est accompagnée d'une modulation de l'inhibition intracorticale (SICI).

Les doubles TMS à court intervalle inter-stimulus (ISI, 3 ms) sont utilisées pour tester la modulation de la SICI reliée aux récepteurs GABA_A du site M1 du FDI.

L'hypothèse spécifique reliée à cette étude est qu'une levée de la SICI du FDI pendant la flexion du poignet va confirmer qu'il existe un lien fonctionnel entre pince et flexion du poignet et que cette synergie interarticulaire serait contrôlée au niveau de M1. L'étude teste également la pénétrabilité (influence) des afférences proprioceptives des muscles du poignet sur les circuits de la SICI du FDI pendant des mouvements passifs du poignet.

Objectif spécifique #3 : ICI du FDI chez une patiente désafférentée (étude 3)

Par rapport à l'étude 2, l'étude 3 vise à isoler la composante proprioceptive (issue des changements mécaniques des muscles du poignet et du FDI) dans la modulation de la commande motrice de la pince.

Le protocole de la SICI a donc été appliqué chez une patiente désafférentée (GL) et un groupe contrôle de femmes en santé du même âge. La patiente GL est dépourvue de toute proprioception à la suite de la dégénérescence des fibres sensorielles périphériques de gros diamètre.

L'hypothèse spécifique reliée à cette étude (et en rapport avec les études précédentes) est que l'absence de proprioception ne va pas altérer la modulation

de la SICI du FDI entre flexion et extension du poignet pendant les mouvements actifs. Par contre, pendant les mouvements passifs, l'absence de proprioception devrait annuler toute modulation de la SICI du FDI. Ce résultat permettrait d'assumer que le contrôle de la synergie fonctionnelle entre flexion du poignet et pince pouce/index est intégrée au niveau des circuits neuronaux de M1.

Résumé des études du doctorat

Étude 1: excitabilité corticospinale du FDI

Problématique et objectifs

Les résultats d'une étude pilote réalisée dans notre laboratoire sur le contrôle de la pince pouce/index (Gagné and Schneider, non publié) montrent que l'amplitude des MEPs du FDI engagé dans le maintien de la pince entre le pouce et l'index est plus grande pendant la flexion du poignet comparativement à l'extension. La première étude de la thèse reproduit ces résultats mais sur un plus grand nombre de sujets et en tenant en compte des facteurs confondants tels que l'activité EMG de base du FDI ou encore les informations périphériques générées par le mouvement du poignet. Cette étude 1 teste l'existence potentielle de liens cortico-corticaux facilitateurs entre la zone M1 du FCR (muscle fléchisseur du poignet) et la zone M1 du FDI. Ces connexions reflèteraient, selon notre hypothèse, l'existence d'une synergie musculaire proximo-distale pour le contrôle intégré de la pince entre le pouce et l'index. Pour ce faire, l'efficacité corticospinale de la commande motrice du FDI, telle que testée par TMS simples, a été mesurée sous quatre conditions expérimentales différentes : (1) exécution volontaire de mouvements cycliques de flexion et d'extension du poignet (condition active); (2) mouvements passifs de flexion et d'extension du poignet menés par un des expérimentateurs (condition passive, même cinématique que la condition active); (3) différentes positions statiques de flexion et d'extension du poignet (condition statique, pas d'activation des FCR et ECR); (4) différents niveaux de contractions isométriques des FCR et ECR, la main maintenue en position neutre (c'est-à-dire

la main à mi-chemin entre la pronation et la supination, le dos de la main aligné avec l'avant-bras) par un des expérimentateurs (condition isométrique).

Les conditions 2, 3 et 4 visaient à tester chacune des composantes potentiellement impliquées dans la modulation anticipée des MEPs du FDI en condition active. Les mouvements passifs éliminent, du moins réduisent de façon substantielle, la commande descendante sur les motoneurons α du FDI et seule la combinaison des afférences proprioceptives et des afférences statiques du poignet peut contribuer à la modulation corticospinale du FDI. La condition 3 permet de tester uniquement l'influence des afférences statiques. La condition 4 teste l'influence d'une activation isométrique non spécifique des muscles du poignet (pas de tâche de flexion/extension de l'articulation).

Approche méthodologique

L'excitabilité de la voie corticospinale du FDI testée par TMS dépend du niveau d'excitabilité corticale au niveau du site M1 du FDI et du niveau d'excitabilité motoneuronale et spinale, quelle que soit la tâche motrice (Capaday 1997; Rothwell 1997; Schneider et al. 2004).

Nous avons donc tenté de mesurer l'amplitude des MEPs du FDI en maintenant le niveau d'EMG du FDI constant dans les quatre conditions expérimentales testées. Pour ce faire, le sujet recevait un feed-back visuel de l'activité du FDI sur l'écran d'un oscilloscope. Il avait pour consigne de maintenir l'activité EMG du FDI autour de 15% de la contraction maximale volontaire (MVC, de l'anglais Maximal Voluntary Contraction). Toutefois, nous avons constaté que chez la majorité des sujets, l'EMG du FDI avait tendance à augmenter pendant la flexion du poignet. Puisque le niveau d'EMG a une influence directe sur l'amplitude des MEPs (Capaday 1997), il devenait impossible d'utiliser l'amplitude brute du MEP pour tester l'influence des mouvements du poignet sur le FDI. Pour contrôler cette variation de l'EMG, nous avons dû procéder à une normalisation des MEPs qui tenait systématiquement compte des fluctuations de l'EMG.

Il est important de retenir que, dans toutes les conditions, l'amplitude des MEPs du FDI était testée alors que le sujet maintenait la pince pouce/index. Dans chaque session expérimentale, la relation linéaire entre l'amplitude des MEPs et le niveau d'EMG du FDI, étaient construits avec la main maintenue en position neutre. La relation linéaire obtenue était décrite par l'équation $y = mx + b$ où « m » et « b » sont respectivement la pente et l'ordonnée à l'origine, « x » correspond au niveau d'EMG et « y » l'amplitude du MEP. Cette équation permet de prédire l'amplitude d'un MEP si l'on connaît le niveau de l'EMG lorsque la pince est maintenue avec la main en position neutre. Si une des quatre conditions expérimentales testées a une quelconque influence sur l'excitabilité corticospinale du FDI, l'équation de la droite ne devrait plus être en mesure de prédire efficacement l'amplitude du MEP, quel que soit le niveau d'EMG. Si une condition est facilitatrice (comme la flexion volontaire du poignet observée dans l'étude pilote), l'équation devrait sous-estimer la valeur du MEP et à l'inverse, si la condition est inhibitrice, le MEP devrait être surestimé.

Pour exprimer le MEP de sorte que d'une part, la variation d'EMG soit contrôlée et que d'autre part l'effet de la condition soit détecté, nous avons calculé un ratio, qui s'exprime en terme de quotient de l'amplitude du MEP obtenu dans un essai et l'amplitude du MEP attendu considérant l'EMG mesuré dans ce même essai. (Le MEP attendu est calculé en introduisant la valeur de l'EMG dans l'équation $y = mx + b$, spécifique pour chaque sujet). Si la valeur du ratio $MEP_{\text{obtenu}} / MEP_{\text{attendu}}$ est plus grand que 1, la condition est facilitatrice. Si le ratio est plus petit que 1, la condition est inhibitrice.

Aperçu des résultats

Les résultats obtenus dans l'étude 1 confirmèrent les données des études pilotes à savoir qu'il y avait une facilitation des MEPs du FDI pendant la flexion du poignet comparativement à l'extension. Toutefois, cette facilitation s'est vérifiée à la fois pendant les mouvements volontaires et pendant les mouvements passifs du poignet. Bien que certains indices suggèrent l'implication de mécanismes

corticaux, la possibilité que la facilitation des MEPs provienne d'une facilitation sous-liminale des motoneurones α du FDI par exemple, par l'entremise des afférences sensorielles proprioceptives des muscles du poignet ne pouvait être écartée. Aussi les résultats permettaient de croire que la facilitation pouvait impliquer une modulation des processus inhibiteurs du site M1 du FDI.

Étude 2: inhibition intracorticale du FDI

Problématique et objectifs

L'étude 2 voulait préciser l'implication des processus inhibiteurs GABA_A de M1 sur la modulation des MEPs du FDI pendant les mouvements actifs et passifs du poignet. D'autre part, puisque le protocole des doubles TMS testait des processus ayant cours uniquement dans M1, cette étude nous permettait d'apporter des évidences supplémentaires quant à l'existence de connexions horizontales intracorticales unissant les sites proximaux et distaux pour la mise en œuvre de la synergie musculaire (flexion du poignet/pinçe).

Approche méthodologique : mesure de la SICI du FDI

Ce protocole a été développé par Kujirai et coll. (1993) et fait intervenir la comparaison de l'amplitude d'un MEP résultant d'une simple TMS (évoquant un MEP_{test}) avec l'amplitude d'un MEP résultant de doubles TMS (évoquant un MEP_{cond}) (Figure 4).

Deux facteurs sont déterminants pour tester la SICI. D'abord, les deux stimulations (doubles TMS) doivent être séparées d'un intervalle de temps compris entre 1ms et 5ms. Ensuite, l'intensité de chacune des deux stimulations doit être calibrée de façon adéquate. La première stimulation (TMS conditionnante, TMS_{cond}) doit être réglée à environ 80% du seuil moteur du muscle testé (FDI). À cette intensité, la stimulation activerait préférentiellement des neurones GABAergiques de M1. La seconde stimulation (TMS_{test}) est quant à elle réglée à une intensité supérieure au seuil moteur. Puisque la TMS_{cond} active les neurones GABAergiques intracorticaux,

elle aura comme effet de réduire l'amplitude de la réponse par rapport à celle évoquée par TMS_{test} seule. Cette inhibition du MEP_{cond} vient de l'activation de récepteurs $GABA_A$ (Ziemann et coll., 1996). C'est donc la quantification de la réduction du MEP_{cond} par rapport au MEP_{test} qui sera indicateur du niveau de la SICI, ou en d'autres mots, indicateur de l'excitabilité du système inhibiteur $GABA_A$.

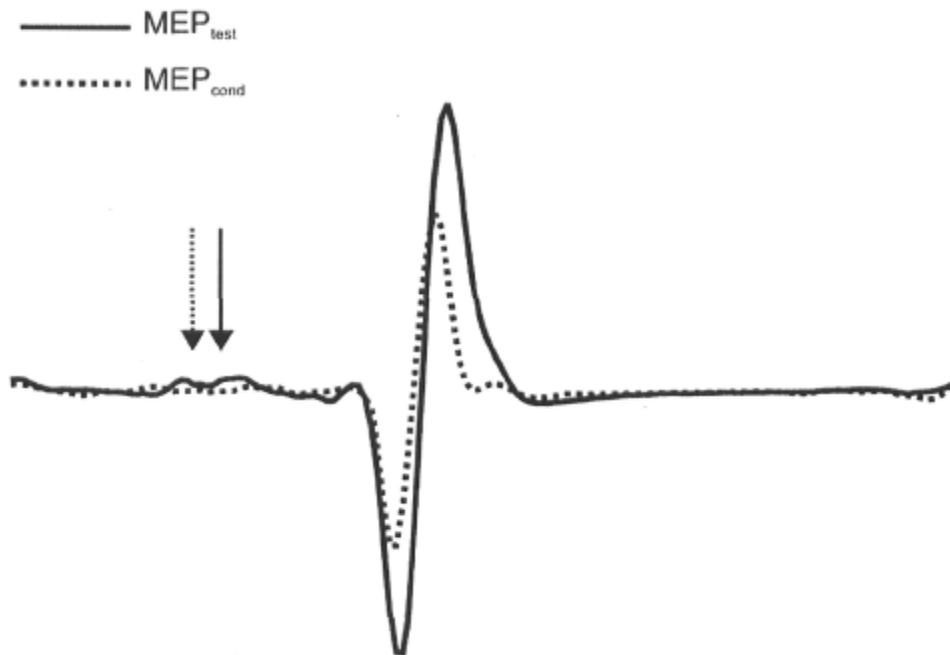


Figure 4. Détermination du niveau de l'inhibition intracorticale.

En trait plein, le MEP_{test} et en trait pointillé, le MEP_{cond} . La flèche en trait plein symbolise la TMS_{test} et la flèche en trait pointillé symbolise la TMS_{cond} appliquée 3ms avant la TMS_{test} . La mesure du niveau de la SICI vient de la comparaison de l'amplitude entre MEP_{cond} et MEP_{test} .

Aussi, la TMS_{cond} étant réglée à une intensité inférieure au seuil moteur, elle assure que le mécanisme testé est strictement d'origine corticale. En effet, la TMS_{cond} ne génère pas de volées descendantes dans la moelle épinière qui pourraient influencer l'excitabilité des motoneurones α (Di Lazzaro et coll. 1998a).

Deux précautions méthodologiques sont à noter pour la mesure de la SICI.

(1) Nous avons donc testé dans cette 2^{ème} étude la modulation de la SICI du FDI alors que celui-ci restait actif car engagé dans le maintien de la pince pouce/index. Notons que la plupart des études travaillant sur la SICI testent des muscles au repos. La SICI a été mesurée pendant les phases de flexion et d'extension des mouvements actifs et passifs du poignet. Comme dans l'étude 1, nous avons observé chez une partie des sujets une variation de l'EMG du FDI selon la phase du mouvement du poignet. Donc, afin d'évaluer l'influence de cette variation EMG sur la SICI du FDI, nous avons aussi testé la SICI (maintien de la pince, main en position neutre) pour des niveaux d'EMG du FDI comparables à ceux que le FDI atteignait pendant la flexion et l'extension actives du poignet.

(2) Une autre précaution concerne les paramètres de stimulation utilisés pour la mesure de la SICI à travers les différentes conditions. L'étude 1 montre que les MEPs du FDI sont facilités pendant la flexion du poignet. Donc, à EMG équivalent et à intensité TMS égale, l'amplitude du MEP_{test} sera plus grande pendant la flexion du poignet. Ceci dénote possiblement un plus grand recrutement de cellules corticospinales dans cette condition. Or, la comparaison de la SICI entre différentes conditions doit s'effectuer sur des MEP_{test} de même amplitude. Ceci permet de mesurer l'influence GABAergique sur une population équivalente de neurone corticospinaux (Chen et coll. 1998b; Devanne et coll. 2002).

Donc, l'amplitude du MEP_{test} ciblée dans toutes les conditions doit correspondre à celle obtenue pendant la flexion volontaire du poignet (l'amplitude facilitée selon l'étude 1), avec une intensité TMS réglée à 110% ou 120% du seuil moteur (selon les sujets). Cette stratégie a permis d'apparier les MEP_{test} dans toutes les conditions.

Aperçu des résultats

Les résultats de cette 2^{ème} étude montrent que la flexion active et la flexion passive du poignet, entraînent une levée de la SICI du FDI. Ces résultats vont dans le même sens que la facilitation corticospinale du FDI obtenue dans l'étude 1

et supportent l'hypothèse d'une synergie musculaire proximo-distale orchestrée à l'étage cortical. Comme la modulation de la SICI persiste également pendant les mouvements passifs du poignet, il est suggéré que les afférences proprioceptives du poignet ont accès au réseau neuronal cortical qui supporte la synergie motrice. La question restait de savoir si, à elles seules, les informations proprioceptives, générées à la fois dans les mouvements actifs et passifs du poignet, étaient à l'origine de cette facilitation (levée d'inhibition) proximo-distale entre flexion du poignet et commande motrice de la pince pouce/index.

Étude 3: SICI du FDI chez une patiente désafférentée

Problématique et objectifs

L'objectif de cette dernière étude était clairement de tester la participation des informations périphériques d'origine proprioceptive (muscles du poignet) dans le phénomène de facilitation proximo-distale.

Pour cette étude, le protocole expérimental présenté dans l'étude 2 a été testé chez une patiente dépourvue de pratiquement toutes afférences sensorielles (patiente GL) des suites d'une polyneuropathie survenue il y a près de 30 ans. GL n'a aucune proprioception, n'a pas de sensation tactile et est insensible à la vibration et à la pression à partir de sous le nez jusqu'aux pieds. Par contre, l'intégrité des voies motrices est préservée.

L'hypothèse de travail voulait que si les afférences proprioceptives étaient à l'origine de la modulation proximo-distale de l'excitabilité du site cortical du FDI, la SICI chez GL n'aurait pu être modulée d'aucune façon entre la flexion et l'extension, que ce soit pendant un mouvement actif ou un mouvement passif. À l'inverse, l'existence d'un contrôle cortical moteur intégré en M1 pour la synergie proximo-distale devrait pouvoir être détecté chez GL comme une modulation de la SICI pendant les mouvements actifs du poignet mais non pendant les mouvements passifs.

Aperçu des résultats

Les résultats obtenus chez la patiente désafférentée sont présentés dans l'étude 3 (p 114) en deux sous-sections différentes.

La première sous-section montre que les doubles TMS ont eu un effet différent chez GL que chez les sujets contrôle de même âge. Chez ces dernières (femmes de moyenne d'âge 54 ans), tel qu'anticipé, les MEP_{cond} sont *inhibés* par rapport aux MEP_{test} (de la même façon que chez les sujets plus jeunes, voir étude 2). Chez GL, les MEP_{cond} sont *facilités* par rapport aux MEP_{test} , c'est-à-dire que leur amplitude est systématiquement plus grande que l'amplitude du MEP_{test} . Différentes hypothèses sont discutées quant aux raisons de la présence inattendue d'une facilitation intracorticale chez la patiente désafférentée à des intervalles inter-TMS générant normalement une SICI.

La deuxième sous-section traite des résultats en lien avec la synergie proximo-distale, qui, comme dans l'étude 2, a été testée avec les doubles TMS du FDI au cours des mouvements actifs et passifs du poignet. Considérant la facilitation des MEP_{cond} de GL, les résultats montrent une plus grande facilitation des MEP_{cond} pendant la flexion active que pendant l'extension active. Par contre, pendant les mouvements passifs, la facilitation des MEP_{cond} est équivalente pendant la flexion et l'extension. Selon l'hypothèse spécifique de cette étude, ces résultats suggèrent que chez l'humain en santé, l'activation de la synergie musculaire proximo-distale met en jeu l'action concertée d'un signal d'origine corticale et d'un signal d'origine périphérique qui agissent sur un réseau neuronal organisé, en partie du moins, dans les circuits de M1.

Méthodologie : principes des stimulations magnétiques transcrâniennes (TMS) :

L'utilisation de la technologie des TMS en neurosciences a connu un essor fulgurant depuis son avènement dans le milieu des années 80 (Barker et coll.

1985). Cet équipement permet de stimuler de façon non invasive et non douloureuse, les éléments excitables du corps, notamment les neurones corticaux. Bien qu'encore largement utilisée dans le cadre de protocoles expérimentaux, l'intérêt du milieu clinique pour cette technologie est de plus en plus ressenti. Par exemple, certains suggèrent l'utilisation des TMS comme outil diagnostique pour la détection de symptômes associés à des maladies du système nerveux telles la sclérose en plaques ou la sclérose latérale amyotrophique (Lefaucheur 2005). De plus en plus d'études explorent aussi la possibilité d'utiliser les TMS comme outil thérapeutique dans le traitement de maladies psychiatriques comme la dépression (Looa et Mitchellb 2005) ou encore la schizophrénie (Saba et coll. 2006). L'émergence des nouveaux champs d'utilisations des TMS s'explique notamment par les développements techniques que la technologie a connus au cours des dernières années. Plusieurs types de stimulateurs sont maintenant disponibles sur le marché et se distinguent principalement par la fréquence des stimulations qu'ils peuvent générer et la portée focale du champ magnétique transitoire généré.

Dans les pages suivantes, une brève introduction sur le type de stimulateur utilisé présente les principes physiques qui sous-tendent les TMS. Ensuite, les mécanismes d'action des TMS sur l'ensemble des éléments neuronaux sont abordés pour mieux comprendre comment interpréter les changements des MEPs entre différentes conditions ou tâches motrices. Finalement, les différents protocoles TMS utilisés seront présentés.

Types de stimulateurs

Pour la réalisation des études de cette thèse, nous avons utilisé le stimulateur magnétique Magstim 200 (Figure 5) commercialisé par la compagnie Magstim Co. Ce stimulateur, utilisé individuellement, permet l'application ponctuelle de stimulation du cerveau. Après chaque stimulation, le stimulateur nécessite un peu plus d'une seconde pour se recharger et permettre l'application d'une autre stimulation. La compagnie Magstim commercialise un module (*Bistim*) permettant de coupler deux Magstim 200 à la même bobine de stimulation de sorte que

l'intervalle entre deux stimulations peut être réduit à aussi peu que 1 ms. Comme mentionné dans les sections précédentes et détaillé ultérieurement, certains protocoles exigent d'aussi courts délais entre les stimulations.

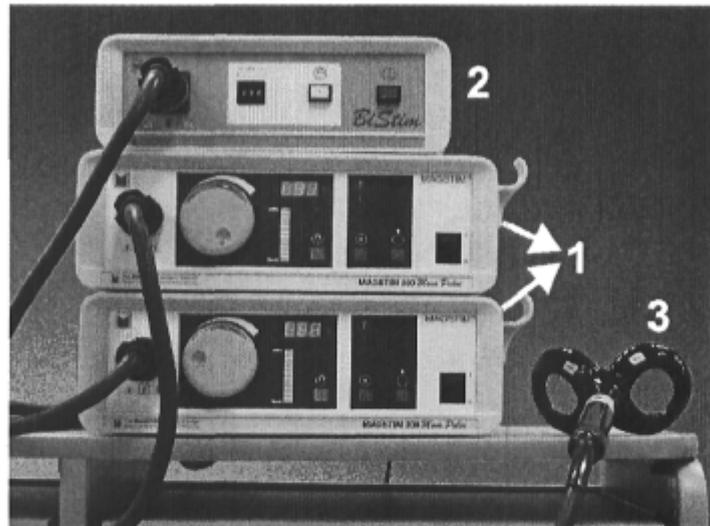


Figure 5 Stimulateurs magnétiques transcrâniens.

1) Unités de stimulation Magstim 200. 2) Module Bistim. Il permet le couplage à la même bobine de stimulation des deux Magstim 200. 3) Bobine de stimulation en forme de 8, incurvée à la jonction des deux ailes, chaque aile faisant 70cm de diamètre interne.

Principe physique des TMS

Les TMS fonctionnent selon les principes de l'induction électromagnétique décrite par la loi de Faraday. Simplement, lorsqu'un courant électrique circule dans un fil, un champ magnétique est généré autour de celui-ci (on peut d'ailleurs le vérifier facilement en observant la déviation de l'aiguille d'une boussole placée aux alentours d'un fil électrique dans lequel circule un courant). À son tour, ce champ magnétique peut induire, dans un milieu conducteur, un courant électrique orienté en sens opposé à celui circulant dans le fil. Un stimulateur magnétique a deux principales composantes : les condensateurs capables de se charger à de très hauts voltages et la bobine de stimulation constituée d'un fil électrique isolé et

reliée aux condensateurs. Pour stimuler les cellules du cerveau, la bobine de stimulation est maintenue directement sur le cuir chevelu du participant par l'expérimentateur (Figure 6).

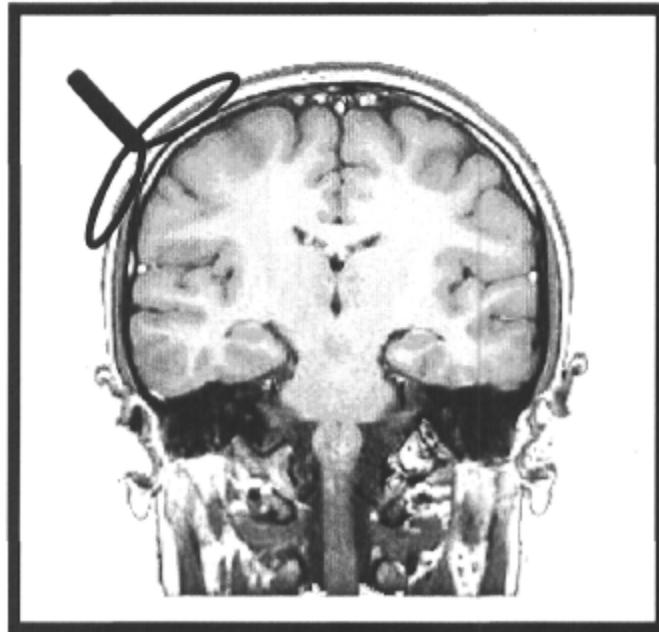


Figure 6 Positionnement de la bobine du stimulateur magnétique.

Schématisation de la bobine posée sur le cuir chevelu pour la stimulation de l'aire de M1 de la main.

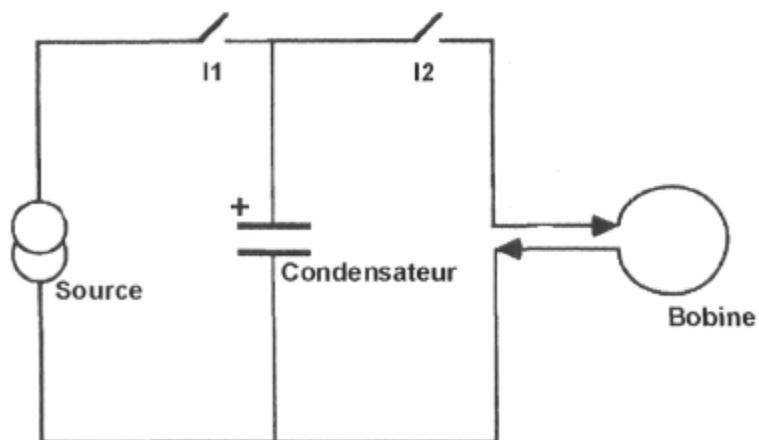


Figure 7 Schéma électrique du stimulateur magnétique transcrânien.

Adapté de Mills (1997).

La Figure 7 illustre le circuit électrique du stimulateur. Lorsque l'interrupteur I1 est fermé, le condensateur relié à la source électrique se charge. La fermeture de l'interrupteur I2 entraîne la décharge de l'énergie emmagasinée dans les condensateurs vers la bobine pour la stimulation. Le champ magnétique induit est proportionnel au courant, à la surface de la bobine et au nombre de tours de fils enroulés autour de la structure de la bobine. Le courant électrique induit dans le cerveau est quant à lui proportionnel à la vitesse de changement de l'intensité du champ magnétique (transitoire) : plus le champ magnétique atteint sa valeur maximale et retourne à une valeur nulle rapidement, plus le courant électrique induit sera grand. Par exemple pour le modèle Magstim 200, le champ magnétique atteint son maximum en 150 μ s et retourne à 0 dans la milliseconde suivante (Rothwell 1997). Finalement trois types de bobines sont généralement utilisés en laboratoire. Elles se distinguent essentiellement par leur forme et conséquemment, par la distribution spatiale du champ électrique induit dans le milieu. Il y a d'abord les bobines de forme circulaire. Celles-ci génèrent un champ magnétique en forme de cloche. Le champ électrique induit est maximal directement sous l'anneau et s'amenuise lorsque l'on s'éloigne latéralement et en profondeur. Ce type de bobine recrute donc un nombre substantiel d'éléments neuronaux lors d'une stimulation. Les deux autres types de bobines sont en forme de huit (équivalent à deux bobines circulaires placées côte à côte). Dans l'un des modèles, les deux ailes de la bobine sont juxtaposées dans le même plan horizontal. Dans l'autre modèle, l'alignement des deux ailes est légèrement incurvé à la jonction des ailes (environ 120°), ce qui permet entre autres de mieux épouser la forme de la tête. La bobine en huit a l'avantage d'induire un courant à l'intérieur du cerveau deux fois plus fort sous la jonction des deux ailes que directement sous les ailes (Rothwell 1997). Ainsi, la stimulation avec une bobine en huit est plus focalisée qu'avec une bobine circulaire.

Mécanismes d'action des TMS sur les éléments neuronaux

Les TMS représentent un outil de choix pour étudier les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans le contrôle moteur, notamment ceux gérés au sein de M1 chez l'humain. L'analyse des réponses musculaires évoquées (MEPs) à la suite de la stimulation de M1 peut nous fournir un lot d'informations sur l'organisation fonctionnelle de M1 et sur l'axe corticospinal. Évidemment, la juste interprétation des MEPs commande une connaissance suffisamment approfondie des mécanismes d'action des TMS sur le recrutement de l'ensemble des éléments neuronaux qui mènent à l'activation musculaire.

Positionnement de la bobine de stimulation et seuil moteur

Quelles que soit les raisons qui motivent l'utilisation des TMS dans un protocole expérimental, la stimulation vise généralement une zone relativement localisée du cerveau. Évidemment le spectre d'action des TMS est beaucoup plus étendu que celui des techniques de stimulations invasives du cerveau, comme la microstimulation. Mais grâce à la bobine en huit, la zone stimulée peut être relativement restreinte. Le positionnement adéquat de la bobine TMS est donc important. Par exemple, la présente thèse s'est intéressée à l'excitabilité du site M1 qui contrôle le FDI. Nous savons que les aires de représentation du membre supérieur dans M1 sont situées autour des sites C3 et C4 (selon que l'on soit sur l'hémisphère gauche ou l'hémisphère droit) du système de coordonnées 10-20 utilisé pour l'électroencéphalographie (Figure 8). Ces régions sont facilement

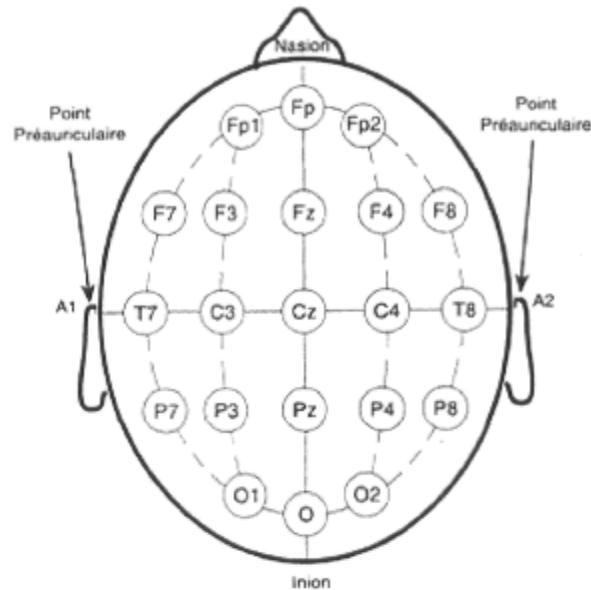


Figure 8 Système de coordonnées 10-20.

Utilisé notamment en électroencéphalographie, ce système de mesure permet la localisation sommaire de l'emplacement de l'aire de représentation du membre supérieur dans M1 (C3 et C4).

localisables par mesures anatomiques sur le cuir chevelu du sujet. Le site précis à stimuler pour l'expérimentation sera ensuite déterminé en appliquant des stimulations autour de la zone déterminée par mesures 10-20, jusqu'à ce qu'un site soit identifié où un MEP du FDI est évoqué avec la plus faible intensité de stimulation (*hot spot*). Cette intensité de stimulation, la plus basse permettant l'obtention d'un MEP, est appelée « seuil moteur ».

La bonne détermination du seuil moteur (MT, de l'anglais Motor Threshold) est particulièrement importante pour l'utilisation des TMS. D'un individu à un autre, le MT pour un même muscle peut varier substantiellement. Il dépend en quelque sorte de l'état d'excitabilité de M1, donc de l'état physiologique de base du système nerveux. Ainsi, une même intensité de stimulation (exprimée en pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur, %MSO de l'anglais Maximal Stimulator Output) pourrait n'évoquer qu'une faible réponse motrice chez un

individu ayant un MT élevé et au contraire, évoquer une large réponse chez l'individu ayant un MT plus bas. Afin de standardiser l'intensité de stimulation utilisée d'un sujet à l'autre, les protocoles expérimentaux utilisent généralement une intensité de stimulation exprimée en fonction du MT (par exemple : 120% MT ou $1.2 \times \text{MT}$).

Intensité de stimulation et notion d'onde directe et indirecte

Selon que la stimulation est liminaire (autour de MT) ou encore supraliminaire (au dessus de MT), le recrutement des neurones corticospinaux s'opère différemment. Cette distinction est capitale pour l'interprétation des résultats. Pour bien la saisir, il convient de présenter la notion d'ondes directes (D-waves, de l'anglais direct waves) et d'ondes indirectes (I-waves, de l'anglais indirect waves).

Les travaux chez l'animal (Amassian et coll. 1987) ont montré que la stimulation de M1 génère une salve de potentiel d'action dans la voie pyramidale. Le potentiel d'action ayant la latence la plus courte est le résultat du recrutement de cellules corticospinales directement au niveau du premier nœud de Ranvier de la gaine de myéline de l'axone. Ce recrutement direct de la cellule corticospinale est à l'origine de la terminologie « D-wave ». À la suite de la D-wave on peut enregistrer jusqu'à 5 I-waves selon l'intensité de la stimulation. Chacune de ces I-wave est séparée d'environ 1,5 ms à 2 ms (Amassian et coll. 1987; Di Lazzaro et coll. 1998b). Cette périodicité de la génération des ondes indirectes est la conséquence du recrutement de cellules corticales locales établissant des liens synaptiques avec les cellules corticospinales. Ainsi, la première I-wave résulte du recrutement d'une population de cellules corticales locales, établissant un lien cortico-cortical monosynaptique sur les cellules corticospinales. La latence de plus en plus grandissante des I-waves suivantes reflèterait le nombre grandissant de synapses qui séparent les éléments recrutés par la stimulation et les cellules corticospinales.

Au MT (ou légèrement au-dessus), les TMS recrutent préférentiellement les cellules corticospinales de façon indirecte. On nomme ce type de recrutement

« activation trans-synaptique ». Dans les études utilisant les TMS pour mesurer l'implication de M1 dans le contrôle de la motricité, il est nécessaire d'utiliser une intensité de stimulation qui active la voie corticospinale de façon trans-synaptique donc qui recrute les cellules de M1 au niveau somatique. L'état physiologique de M1, ou en d'autres mots, son excitabilité, dépend de l'efficacité synaptique du réseau intracortical impliqué dans l'activation du muscle ciblé. Si avec une intensité de stimulation trop forte, on active directement la cellule corticospinale au premier nœud de Ranvier, on court-circuite en quelque sorte le réseau cortical et le MEP devient moins représentatif de l'état d'excitabilité de M1.

Potentiels moteurs évoqués (MEPs) et estimation de l'excitabilité de M1

Les MEPs sont enregistrés par EMG de surface du muscle cible. L'utilisation de l'EMG a l'avantage (par rapport à l'observation du mouvement induit) de renseigner précisément sur l'identité des muscles recrutés par la stimulation et de quantifier la force de la réponse MEP. La génération d'un MEP vient du recrutement des motoneurones par l'arrivée des volées descendantes dans la voie corticospinale. Le recrutement plus ou moins synchronisé des motoneurones (unités motrices) se traduira par un MEP de forme plus ou moins biphasique (Figure 9).

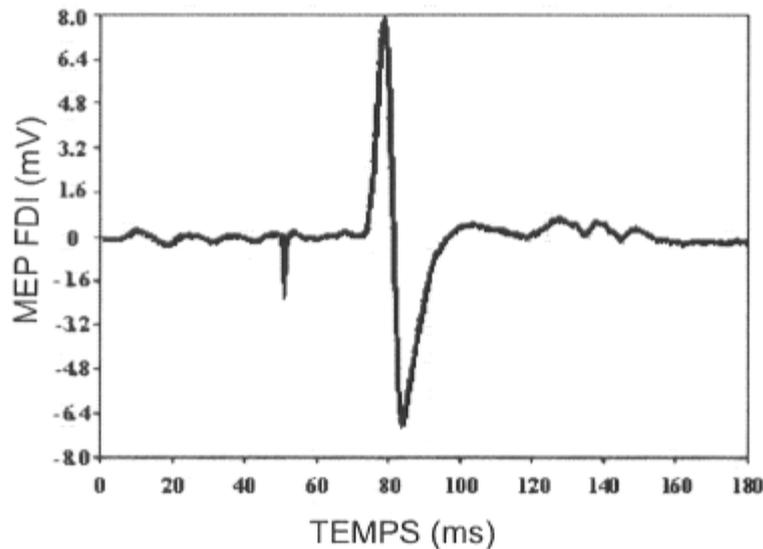


Figure 9 MEP du FDI.

Enregistré à partir de l'EMG de surface non rectifié. On peut noter la forme clairement biphasique de ce MEP indiquant que le recrutement synchronisé des unités motrices.

L'amplitude du MEP est indicatrice du niveau d'excitabilité de la voie corticospinale. Cette mesure devient particulièrement intéressante pour mettre en évidence les mécanismes physiologiques impliqués dans la structuration de la commande motrice. Or, l'amplitude du MEP dépend à la fois du niveau d'excitabilité de M1 et du niveau d'excitabilité motoneuronale à la moelle épinière. Il est donc essentiel de contrôler l'influence de l'excitabilité spinale sur l'amplitude du MEP dans nos études qui s'intéressent à l'organisation corticale de la commande motrice.

Le moyen le plus élégant d'évaluer des changements d'excitabilité corticale est sans doute de tester l'effet d'une TMS sur l'amplitude de la réponse musculaire réflexe (réflexe H, analogue électrique du réflexe d'étirement) générée par stimulation électrique périphérique. Cette technique consiste à synchroniser

l'arrivée à la moelle épinière des volées générées par la stimulation électrique périphérique avec l'arrivée des volées descendantes d'origine corticale générées par TMS. La stimulation électrique des circuits du réflexe d'étirement a le potentiel de permettre le contrôle du nombre de motoneurones recrutés à chacun des essais. Si l'amplitude de la réponse musculaire résultant de la combinaison d'une stimulation électrique et d'une TMS augmente d'une tâche à une autre, on pourrait conclure à une augmentation du nombre et/ou de l'amplitude des volées d'origine corticales générées par TMS, donc, à une augmentation de l'excitabilité corticale. Toutefois, l'utilisation de cette technique demeure limitée puisque le réflexe H ne peut être évoqué que dans un nombre restreint de muscles.

Le contrôle du niveau d'EMG généré par le sujet dans le FDI est le moyen proposé dans les présentes études (particulièrement dans la première) pour s'assurer que les changements d'amplitude des MEPs sont liés à des changements d'origine corticospinale et non spinale ou périphérique. Le maintien d'un niveau précis d'EMG passe nécessairement par le recrutement d'une même population de motoneurones étant donné que ceux-ci sont recrutés selon le principe de grandeur (« *size principle* »), d'abord décrit par Henneman voir Mendell (Mendell 2005). En testant la réponse musculaire générée par TMS sur une activité musculaire constante, donc une excitabilité motoneuronale quasi-constante, on peut associer des changements dans l'amplitude de la réponse à un changement dans l'activité corticospinale.

Étude 1 : Dynamic changes in corticospinal control of precision grip during wrist movements

Auteurs

Martin Gagné M.Sc. and Cyril Schneider Ph.D.

Résumé français

Les stimulations magnétiques transcrâniennes du cortex moteur primaire (M1) ont permis de tester si l'excitabilité corticospinale de l'abducteur de l'index (premier interosseux dorsal, FDI) était influencée au cours de la pince pouce/index par des mouvements cycliques de flexion/extension du poignet, des positions statiques du poignet et des contractions isométriques des muscles du poignet. Les potentiels moteurs évoqués (MEPs) du FDI (normalisés par rapport à l'activité motrice de base, N=12 sujets) ont été facilités pendant la flexion du poignet (active ou passive) et les plus facilités étaient corrélés en temps avec le pic d'activité des fléchisseurs du poignet en actif. L'excitabilité corticospinale du FDI serait donc influencée par la flexion du poignet et les muscles FDI et fléchisseurs du poignet seraient gouvernés par des réseaux M1 communs. Ceci suppose le recrutement phase-dépendant de connexions cortico-corticales qui lient la flexion du poignet et la pince pouce/index dans une synergie musculaire proximo-distale.

Abstract

This work tested the physiological basis underlying the control of a proximo-distal muscle coordination. Using transcranial magnetic stimulation (TMS) of the hand territory within the primary motor cortex (M1), we examined whether the corticospinal excitability of the first dorsal interosseus (FDI, index abductor) muscle, engaged in a precision grip, was altered during wrist movements. To this end, 12 seated subjects maintained a pinch between the right index finger and the

thumb and FDI motor evoked potentials (MEPs) were elicited under four conditions: (1) during active and (2) passive cyclic wrist flexion/extension, (3) in three positions of wrist static flexion and extension respectively, and (4) at three levels of isometric force of wrist flexors (FCR) and extensors (ECR) respectively (the hand held in the neutral position). FDI MEPs were normalized relative to the MEP/EMG linear relationship. They were facilitated during wrist flexion whether active or passive, independently of fluctuations in FDI background EMG. However, most facilitation during active wrist flexion occurred at the peak of the FCR activity and not the peak of FDI activity. Also, the duration of the post-FDI MEP silent period was shorter during wrist flexion compared to extension. Such influence of wrist flexion on FDI corticospinal excitability may suggest that FDI and FCR muscles are governed by common M1 networks. It is proposed that dynamic changes of FDI corticospinal excitability with wrist movements may rely on the phase-dependent recruitment of cortico-cortical networks as part of a potential proximo-distal synergy between wrist flexion and precision grip.

Introduction

The tendency of hand and wrist muscles to be activated in synergy reflects the inherent process of the brain to restrict the output of the motor system and facilitate the control of complex interjoint movements (Welsh et Llinas 1997). Controlling the different limb segments as a whole rather than individually (Scott 2000) thus ensures muscle coordination between the fingers and hand. Writing, pinching or bringing a cup of tea to the mouth represent tasks of manual dexterity that depend on the tuned control of wrist and arm position, thus involving both distal and proximal joints (Kalaska et coll. 1997). Because slippage of a held object must be prevented, high-level mechanisms of control were thought to be involved in the adaptation of the coupling between the pinch force and load changes at fingertip when proximal joints (wrist, shoulder) were moved (Flanagan et coll. 1993; Flanagan et Wing 1995; Westling et Johansson 1984). Furthermore, Rouiller et al. (Rouiller et coll. 1998) showed in monkeys that the proximo-distal coordinated

activity of wrist and fingers during prehension relies on the integrity of the primary motor cortex (M1). Indeed, a fraction of monkeys subjected to a lesion of M1 at an early age presented a remaining deficit in the “synergy of the combined hand orientation with the precision grip” for removing food pellets lodged in a well drilled into a horizontal surface, whereas they succeeded on a vertical surface. The present study further questioned in humans the extent to which the functional organization of M1 contributes to the fine motor control of precision grip during movements at the wrist joint.

It is suggested from studies in animals that the spatial distribution and connection of M1 elements may favor the existence of cortico-cortical networks able to coordinate the recruitment of muscles acting into an interjoint muscle synergy. Intracortical microstimulation and recording experiments have shown that multiple widespread M1 representations of distal upper limb muscles are partly encircled by representations of proximal muscles (Park et coll. 2001; Schneider et coll. 2001). Experiments combining microstimulation at one site and the injection of a GABA antagonist to induce intracortical disinhibition at a remote site have shown that M1 regions controlling muscles acting at different joints are synaptically connected (Schneider et coll. 2002). Also, the existence of long-distance horizontal synaptic connections is supported by neural tracing studies that revealed the presence of large M1 axonal collaterals of up to 3 mm in length in animals (Huntley et Jones 1991; Landry et coll. 1980) and 10 mm in humans (Wangenheim et coll. 2002).

In humans, the physiological basis of a proximo-distal muscle synergy was addressed using transcranial magnetic stimulation (TMS) of M1 during a static pointing task (Devanne et coll. 2002) and for static and passive positions of the shoulder joint with distal hand and forearm muscles at rest (Ginanneschi et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2006). Devanne et al. (2002) showed that the motor evoked potentials (MEPs) of the extensor carpi radialis (ECR) increased in amplitude only when shoulder elevators were activated to support the pointing arm compared to the harness-held arm; they proposed that activation of shoulder, elbow and wrist muscles in static pointing tasks involved “common motor cortical

circuits" acting into a proximo-distal synergy. Ginanneschi et al. (2005) showed that MEPs of intrinsic hand (abductor digiti minimi, ADM) and ECR muscles were facilitated at 30° shoulder adduction, whereas MEPs of FCR (flexor carpi radialis) were facilitated at 30° shoulder abduction; they proposed that such changes in corticospinal excitability as a function of shoulder position were coherent with the existence of a proximo-distal synergy operating throughout reach-to-grasp tasks. Using the same protocol, Dominici et al. (2005) found that, contrary to ADM, activation of FDI (index finger abductor), whether by TMS or by volition, was not influenced by shoulder position, likely due to a different role in hand function, since the FDI muscle is not engaged in the pre-shaping phase of hand aperture in reach-to-grasp tasks. These TMS studies have provided relevant information on the neural substrates of M1 for synergies and on the influence of afferents from proximal joints on the corticospinal excitability of distal muscles; however, TMS data were obtained during static tasks and the functional organization of M1 for proximo-distal synergies needs to be tested during actual interjoint movements.

Using TMS of FDI M1 representation, the present study examined whether the corticospinal excitability of FDI engaged in a precision grip task between the thumb and index finger (distal muscle) could be dynamically influenced by cyclic movements of wrist flexion and extension (proximal muscles). We hypothesized that wrist flexion (compared to extension) should induce an increase in FDI corticospinal excitability. First, wrist flexion is required with precision grip to bring objects closer to the body (as for eating) and biomechanical constraints associated with wrist flexion increases the FDI activity (Werremeyer et Cole 1997) thus reflecting a plausible adaptation of the precision grip command. Then, the hand/wrist synergy we propose for bringing back object, that consequently link FCR and FDI muscles is opposite to the synergy proposed by Ginanneschi et al.'s data (2005, 2006) for reaching tasks that link corticospinal excitability of ECR and ADM muscles.

Variations of FDI EMG activity during wrist movement and influence of M1 excitability by static and dynamic wrist afferents and muscle activity (Asanuma et

Rosen 1972; Lemon et Porter 1976) were specifically addressed (1) using FDI MEP normalization relative to background FDI EMG and (2) by testing precision grip during passive wrist movements, at different static wrist positions and at different levels of isometric contraction of wrist muscles. Determining whether or not precision grip during wrist flexion is a proximo-distal synergy embedded in M1 circuits is of major importance in stroke rehabilitation to understand whether lesion-induced alteration of wrist control contributes to the severe impairments observed in prehension tasks. A portion of this work has appeared in abstract form (Gagné et Schneider 2002).

Methods

Participants and experimental set-up

Twelve healthy right-handed young adults (five females, mean age = 24.1 years, SD = 2.2 years) participated in the study (including one of the authors). They gave their written consent after being informed of the nature and purpose of the study, which was approved by the local ethics committees. Subjects were seated in a customized chair where the arm supports were replaced by plastic gutters adjustable along the antero-posterior axis and the medio-lateral orientation to adapt to each subject's individual anthropometry. The right arm was positioned in an adjustable full-arm orthosis, while the left arm remained relaxed with the hand resting on the legs. The right elbow joint was positioned at an angle of 120°. The shoulder joint was fixed by firmly fastening the orthosis to the support gutter in order to prevent movement of more proximal joints. Preliminary testing in that set-up showed that arm muscles were kept silent during precision grip with wrist movements. The subject's right hand rested midway between pronation and supination (neutral/control position) on an articulated plate attached to the distal end of the orthosis. The plate articulation was aligned with the wrist joint so that the subject could perform free movements of the wrist in the horizontal plane. Wrist flexion and extension positions were recorded by means of an electrogoniometer

(Noraxon Inc.). The precision grip task consisted of holding a hexagonal nut (1 cm width) between the thumb and the index finger. The subject was instructed to maintain a constant level of FDI contraction using visual feedback of FDI EMG activity (see next section). The instruction was followed by four different experimental conditions to test the influence of wrist movement, wrist position and isometric muscle activation on the precision grip. The modulation of FDI corticospinal excitability was examined in all conditions by means of TMS applied over the FDI M1 representation.

EMG recordings

Surface EMG Ag-AgCl electrodes (Medi-Trace disposable, 1-cm² active surface) were positioned (bipolar configuration) over the belly of the extensor carpi radialis (ECR) and flexor carpi radialis (FCR) muscles of the right arm. The brachialis, brachial biceps and triceps muscles were also recorded in a few subjects to check that the elbow flexors and extensors remained silent during the tasks (see Discussion for possible heteronymous effect on FDI motoneuron excitability). FDI EMG activity was recorded by placing one Ag-AgCl electrode over the FDI belly and another on the metacarpo-phalangeal joint (monopolar configuration). Electrodes were instrumented with miniature preamplifiers and connected to an isolated portable preamplifier unit optically linked to the main EMG amplifier. The ground was placed on the elbow (olecranon process) and connected to the common input of the preamplifier. The raw myoelectric signals were bandpass filtered (20 Hz–1 kHz) and amplified prior to being digitized (2 kHz) and stored on a computer for offline analysis.

Realtime EMG activity was monitored to ensure that the subjects maintained background activation equivalent to 15% of maximal voluntary contraction (MVC) of FDI. MVC was determined by asking the subjects to produce a maximal pinch force between the thumb and the index finger. The EMG activity during two MVCs of the FDI was rectified, recorded and averaged online. From the averaged value, a target of 15% of the activation associated with the MVC was calculated and

displayed as a line on the oscilloscope screen placed in front of the subjects. This provided visual feedback to help the subjects match their FDI EMG activity to the target. The raw FDI EMG signal was fed through a rectifier and 2-Hz low-pass filter; the processed signal was shown on the oscilloscope.

TMS testing

Magnetic stimuli were applied to the scalp using a custom-made 70-mm double-cone coil connected to a Magstim 200 electromagnetic stimulator (Magstim Company Limited, Whitland, UK). The coil was positioned on the scalp over the M1 hand territory at the site with the lowest threshold capable of evoking a MEP in the active FDI and with the smallest responses in wrist muscles. Once localized, this "hotspot" was marked with a cross drawn on the scalp, which served as a visual reference to ensure experimenters maintained consistent coil positioning. The central joint of the two coil wings lay at 45° to the sagittal plane over the precentral gyrus and a posterior-to-anterior-oriented current was induced. The intensity of TMS used for the experimental procedures was determined from the FDI input/output (I/O) curve constructed online (Devanne et coll. 1997). Fig. 10A presents an example of the I/O curve obtained with the hand in the neutral position (forearm and hand aligned, wrist angle = 0°) and the FDI activated at 15% MVC for precision grip requirements. The stimulus intensity was chosen with respect to the Boltzmann fitting of the sigmoidal I/O curve, i.e. set at an intensity corresponding to the MEP value midway between the onset of the steep part of the curve (i.e. near motor threshold) and the half-plateau value (i.e. S_{50}). Previous data have shown that near-threshold TMS intensity was not sensitive enough to probe changes in corticospinal excitability (Schneider et coll. 2004) and that the amplitude of FDI MEPs elicited at S_{50} intensity could saturate towards I/O plateau values during wrist flexion (Gagné and Schneider, unpublished data).

Experimental procedures

Control condition with increasing levels of background FDI EMG

Subjects maintained a precision grip with the hand in the neutral position with 5 to 7 increasing levels of background FDI EMG from 5% to 100% MVC. Four to six TMS were applied per EMG level. The MEP amplitudes were averaged offline and plotted against the mean background EMG (Fig. 10B). Note that the background-rectified EMG was averaged per trial over the 50 ms preceding the TMS artifact.

Active condition

This condition tested the influence of active wrist movements on the corticospinal excitability of FDI during precision grip. Subjects performed cyclic wrist flexion and extension during precision grip following the beat of a metronome. A three to five minutes practice was required to synchronize the successive maximal flexion and extension of the wrist joint to successive tones. Subjects then continuously flexed and extended the wrist while maintaining the precision grip. Rest periods were provided on request. The electrogoniometric trace was used as an external trigger such that recording of each trial began when the hand crossed the neutral position (wrist angle of 0°) during the extension phase of the wrist movement (see Fig. 11). The sampling duration was fixed at 2000 ms to collect a complete cycle of wrist extension/flexion. Trials were recorded every three to five cycles. Ten cycles were first averaged online under non-stimulated conditions (Fig. 11). TMS of the FDI M1 area was then applied once per trial. Time intervals of 50–100 ms increments implemented in custom software were tested from 0° to maximal wrist extension and from 0° to maximal wrist flexion (time lag of 300–450 ms, see Fig. 11). The point was especially to capture the FCR and ECR bursts in our TMS triggering window because they contribute actively to wrist flexion and extension, respectively. Indeed, muscle visco-elasticity seems to work more than muscle contraction outside this window, especially for FCR muscle (Werremeyer et al.

1997). Four TMS were applied per increment and FDI MEP amplitudes were averaged offline.

Passive condition

This condition probed the influence of peripheral afferents on the modulation of the corticospinal excitability of FDI during precision grip. One of the experimenters passively drove the cyclic movements of the subject's wrist by flexing and extending the orthosis without any cutaneous contact with the subject's hand. The electrogoniometer trace of the subject's own wrist movements was stored on the oscilloscope as a visual reference against which the experimenter reproduced the wrist flexion/extension amplitude following the same metronome pace. The subject had to relax the wrist muscles. In addition to online visual examination of EMG traces, three criteria were verified offline prior to accepting the trial: (1) silence of the FCR muscle, (2) silence of the ECR muscle during the flexion phase, and (3) during the extension phase, the ECR burst had to be similar to that observed in the control position where it acted as a synergist for the precision grip task (Livingston et coll. 1951). TMS and trial recordings were the same as in the active condition.

Static condition

This condition tested whether wrist position influences corticospinal excitability of FDI during precision grip, independent of wrist movement. The experimenter maintained the subject's wrist in different static positions. The same criteria were applied as previously described for trial acceptance. Three positions were tested in static flexion and in static extension so that each position (from the neutral position to the full range of displacement) corresponded to one sixth of the full range of movement amplitude performed in the active condition. Six TMS were applied per wrist position.

Isometric condition

This condition tested whether the isometric contraction of wrist muscles alone could influence corticospinal excitability of FDI during precision grip. Subjects were asked to exert three different levels of isometric contraction of the FCR and ECR muscles (33%, 66% and 100% MVC) while the precision grip was maintained and the hand device firmly held by the experimenter in the neutral position. Six TMS were applied per level of contraction in each muscle.

Data reduction

FDI MEPs were normalized to control for variations in background FDI EMG. This enabled identify changes in MEP amplitude relative to corticospinal excitability.

At the beginning of the experiment, the increase in FDI MEP amplitude with background EMG was tested in the control condition and fitted by a linear function $y = mx + b$, where m and b were specific to each subject (see Fig. 10B). For each experimental trial, this equation was used to predict the amplitude of the FDI MEP_{EXPECTED} (y) on the basis of the prestimulus background FDI EMG averaged over a 50 ms period in the same trial (x). The MEP ratio was calculated as follows, where MEP_{OBTAINED} is the MEP actually obtained in the trial: $\text{MEP ratio} = \text{MEP}_{\text{OBTAINED}} / \text{MEP}_{\text{EXPECTED}}$. In all conditions, MEPs_{OBTAINED} for the FDI muscle were considered facilitated or inhibited for a ratio higher or lower than 1, respectively. The proportion of MEPs facilitated and inhibited was then determined for each condition.

The duration of the EMG silent period (SP) following FDI MEPs was measured by visual inspection of the unrectified EMG from the end of the MEP to the return of sustained FDI EMG activity (see Fig. 14A). SP was measured following FDI MEPs obtained during active and passive wrist movements.

Statistical analysis

Results of the active and the passive conditions (FDI MEP ratios and proportions of facilitated and inhibited MEPs, SP duration, FDI background EMG) were analyzed using a two-way repeated measures analysis of variance (ANOVA) with the factor Movement (active vs. passive) and the factor Wrist phase (flexion vs. extension). However, 6 out of 12 subjects were removed from the analysis of the passive condition because they did not succeed in completely relaxing the wrist muscles. Thus ANOVA was applied using a mixed analysis procedure with covariance parameter estimates to overcome missing data in the passive condition, i.e. to account for the withdrawal of the 6 subjects in the passive condition compared to the 12 subjects in the active condition (see SPSS statistics software for missing data procedure, Kenward-Roger Degrees of Freedom Method). The effect of static wrist position (in flexion vs. in extension) and displacement (from the neutral position at the 1/6th, 1/3rd and half of the full range of active displacement) was tested using a two-way RM ANOVA (2 Positions x 3 Displacements). The same design was used for the isometric condition: Muscle contracted (FCR vs. ECR) and the Level of contraction (33%, 66% and 100% MVC). Post-hoc analysis was performed with the Newman-Keuls test to detect where differences lay.

Results

Input/output curves and increase of FDI MEP amplitude with EMG background

Fig.10A presents the FDI input/output curve of one subject and the TMS intensity chosen (1.14 times the active motor threshold, AMT). Across subjects, TMS intensity was set at 30.7% (SD = 6.6%) of the maximal stimulator output (MSO) and this corresponded to 1.26 times the AMT (SD = 0.11). Fig. 10B illustrates the increase of FDI MEP amplitude with background EMG for one subject in the control condition (precision grip alone with the hand in the neutral position). For all

subjects, the correlation coefficient (r^2) of the linear regression ranged from 0.73 to 0.99 (mean = 0.91, SD = 0.08). From the equation (1) in the data reduction of the experimental procedures section, $MEP_{expected}$ (amplitude = $m[EMG \text{ background}] + b$) was calculated and the ratio $MEP_{obtained} / MEP_{expected}$ computed for each MEP recorded. The values of m and b correspond to 0.05 and -0.66 respectively for the data presented in Fig.10B.

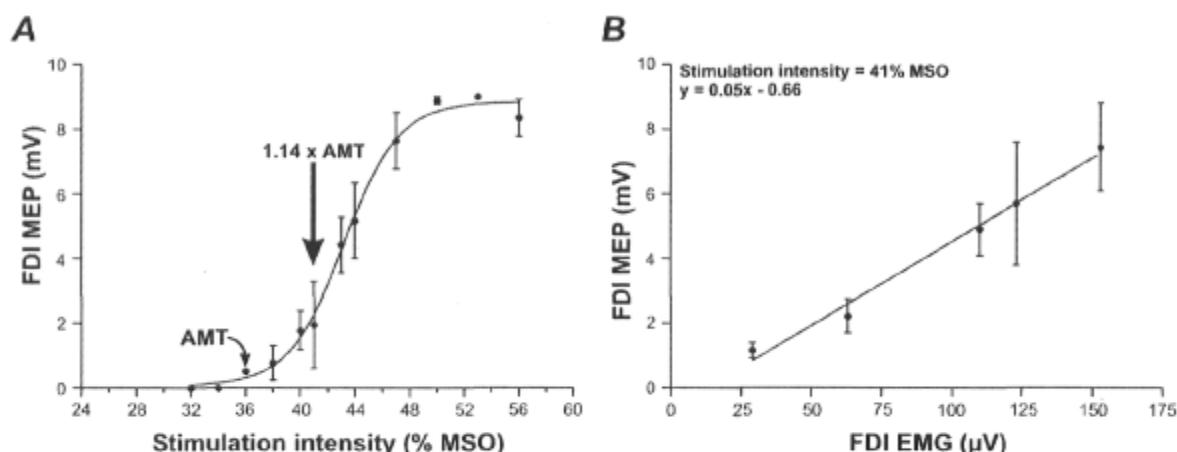


Figure 10 FDI input/output curve and MEP/EMG relationship.

A. Example (one subject) of the input/output relation between FDI MEPs and TMS strength (mean of 4 MEPs \pm 1 SD per symbol). The Boltzmann-fitted sigmoid curve is specific to each subject. The TMS intensity was set for each subject at an intensity midway between the onset of the steep part of the fitting curve and S50, which is the intensity eliciting half-maximal MEPs. In this subject, the TMS intensity used was 41% of the maximal stimulator output (MSO) which corresponded to 1.14 times the active motor threshold (AMT). **B.** Example of the linear relation obtained in the same subject between FDI MEP amplitudes and EMG background during precision grip (mean of 6 MEPs \pm 1 SD per symbol). The correlation equation was used for each subject to calculate the MEP ratio (see text for details).

Motor and kinematical patterns

Typical raw traces of FCR, ECR and FDI EMG activity (mean of 10 cycles) collected under non stimulated conditions are presented in Fig. 11 along with the

electrogoniometric trace of voluntarily driven wrist movements during precision grip. The dotted vertical line denotes the end of a wrist extension/flexion cycle mirrored by the reciprocal EMG activation of ECR/FCR wrist muscles. The mean pace of the metronome was 73.6 pulses per minute (SD = 6.5) across subjects. The period tested by TMS in each phase (from 0° to maximal amplitude) lasted about 300–450 ms as denoted by the dotted horizontal lines. The choice of this TMS-tested period was supported by unpublished observations showing that FDI MEPs increased after the first part of the flexion phase (once the neutral position was reached). Due to the increase in FDI EMG activity noticeable during wrist flexion, MEP ratios were calculated to normalize FDI MEPs with respect to background FDI EMG.

In TMS trials, the two-way analysis of variance (ANOVA) with repeated measures (RM) was used with the additional mixed procedure (RM ANOVA_{MP}) to overcome missing data: results from 6 subjects were not analyzed in the passive condition because they did not succeed in relaxing the wrist muscles (see Data reduction in Methods). RM ANOVA_{MP} detected a main effect of the phase of wrist movement on the FDI background EMG (expressed in percent of maximal voluntary contraction, MVC) measured 50 ms prior to TMS artifact ($F_{1,23.3} = 4.56$, $P = 0.04$) with an increase of FDI EMG during the wrist flexion (mean = 24.7% MVC, SD = 9.8% MVC) compared to extension (mean = 21.3% MVC, SD = 7.3% MVC). No difference was detected between the active and the passive conditions ($F_{1,24.7} = 1.52$, $P = 0.23$). For the FCR and ECR muscles, there was no difference in background EMG between the passive and control conditions. The FCR muscle was silent in both conditions with 11.2 μV (SD = 7.4 μV) in the passive condition and 10.0 μV (SD = 8.4 μV) in the control condition ($P = 0.35$), thus corresponding to electrical noise. The ECR muscle, always activated when the precision grip is maintained with the hand in neutral position (Livingston et coll. 1951), was 19.3 μV (SD = 15.4 μV) in the passive wrist extension and 27.7 μV (SD = 20.3 μV) in the control condition ($P = 0.13$). Obviously, for all subjects in the active condition, the EMG activity of FCR (wrist flexion, over 50ms pre-TMS, mean = 29 μV , SD = 28

μV) and ECR muscles (wrist extension, over 50ms pre-TMS, mean = 54.5 μV , SD = 19.8 μV) were increased compared to the passive and control conditions ($P < 0.005$).

FDI MEPs during wrist flexion and extension

Fig. 12 presents the ratios (Fig. 12A) and proportion of FDI MEPs facilitated (Fig. 12B) and inhibited (Fig. 12C) during wrist flexion and extension in the active and passive conditions. Ratios correspond to the computation of $\text{MEP}_{\text{obtained}} / \text{MEP}_{\text{expected}}$ and made it possible to differentiate between FDI MEPs facilitated (ratio > 1) and those inhibited (ratio < 1 ; see data reduction in experimental procedures).

The two-way RM ANOVA_{MP} applied to the ratios detected a main effect of the Phase (wrist flexion vs. extension, $F_{1,36} = 21.50$, $P < 0.0001$) and of the Movement (active vs. passive, $F_{1,36} = 4.34$, $P = 0.04$) with ratios higher during wrist flexion (mean = 1.15, SD = 0.31) compared to wrist extension (mean = 0.78, SD = 0.22) and higher in the passive condition (mean = 1.08, SD = 0.42) compared to the active condition (mean = 0.90, SD = 0.26).

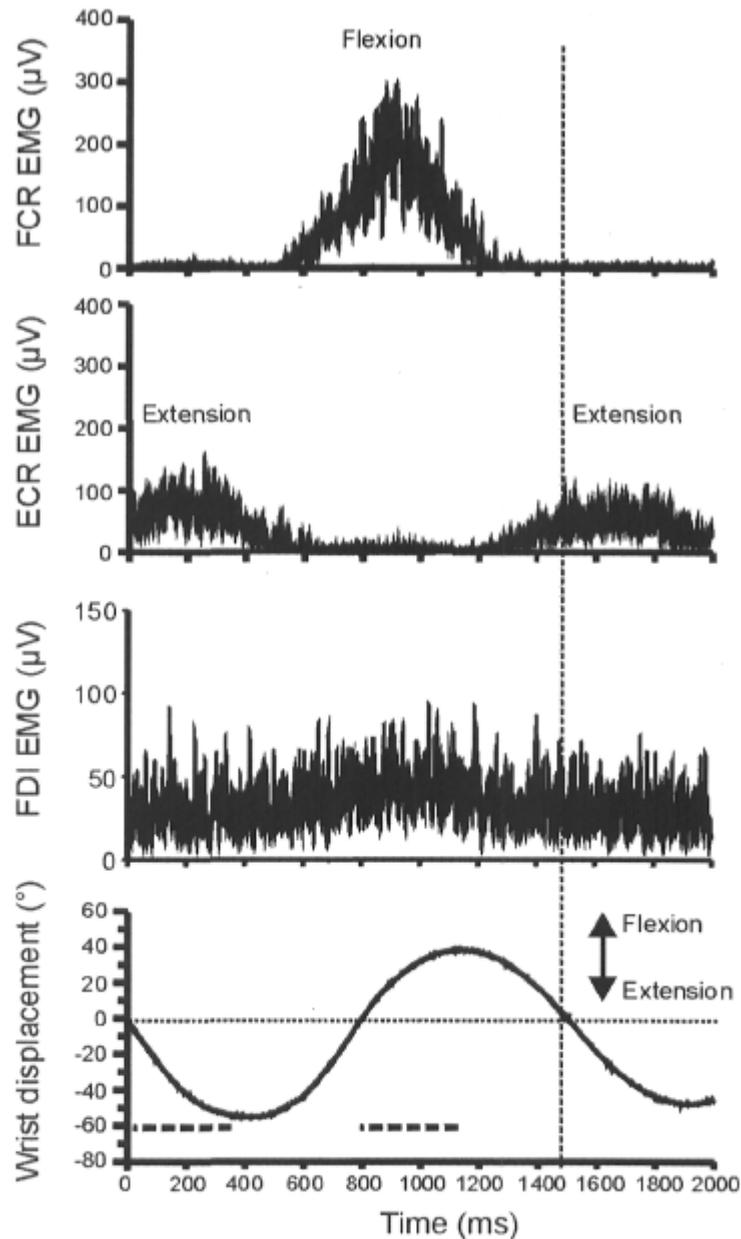


Figure 11 Motor pattern.

Mean FCR, ECR and FDI EMG activity under non-stimulated conditions along with the electrogoniometric trace of wrist movements during one cycle of wrist extension and flexion (mean of 10 cycles, one subject). The wrist cycle elapsed from time 0 to the vertical dotted line. The horizontal dotted lines represent the time periods tested by TMS in the extension and flexion phases during the active and passive wrist movements.

The two-way RM ANOVA_{MP} applied to the proportions of facilitated FDI MEPs detected a main effect of the Phase ($F_{1,36} = 23.27$, $P < 0.0001$) with more MEPs facilitated during wrist flexion (mean = 47.3%, SD = 13.9%) compared to extension (mean = 22.3%, SD = 17.9%). Also, a main effect of the Phase was found for the proportion of inhibited FDI MEPs ($F_{1,36} = 14.83$, $P = 0.0005$) with less MEPs inhibited during wrist flexion (mean = 46.9%, SD = 14.6%) compared to extension (mean = 70.7%, SD = 21.2%). There was no effect of the Movement on the proportion of facilitated MEPs ($F_{1,36} = 2.24$, $P = 0.14$) and inhibited MEPs ($F_{1,36} = 1.07$, $P = 0.31$).

Facilitation of FDI MEP relative to the peak of FCR EMG activity (active condition)

Fig. 13A illustrates FDI and FCR EMG traces (mean of 10 movements) obtained during active movements with no TMS, from four representative subjects. This part of the figure highlights that in less than half of the subjects (5 out of 12) the FDI peak of activity coincided with the peak of the FCR burst (see Subjects 1 and 2 in Fig. 13A). We thus wanted to determine if FCR activation influenced FDI MEP facilitation. To this end, we divided the part of the active wrist flexion where the FDI was tested with TMS (from the neutral position to maximal flexion) in two subphases of equal duration, F1 and F2. As illustrated in Fig. 13, FCR peak of activity occurred whether during F1 (in subject A, Fig. 13B) or during F2 (in subject B, Fig. 13C). In each subject, FDI MEPs elicited in F1 were pooled together and likewise for F2. F1 was identified as the most facilitated subphase for four subjects with respect to two criteria, the highest FDI MEP ratio and the greatest proportion of MEPs facilitated. F2 was the most facilitated subphase for seven other subjects.

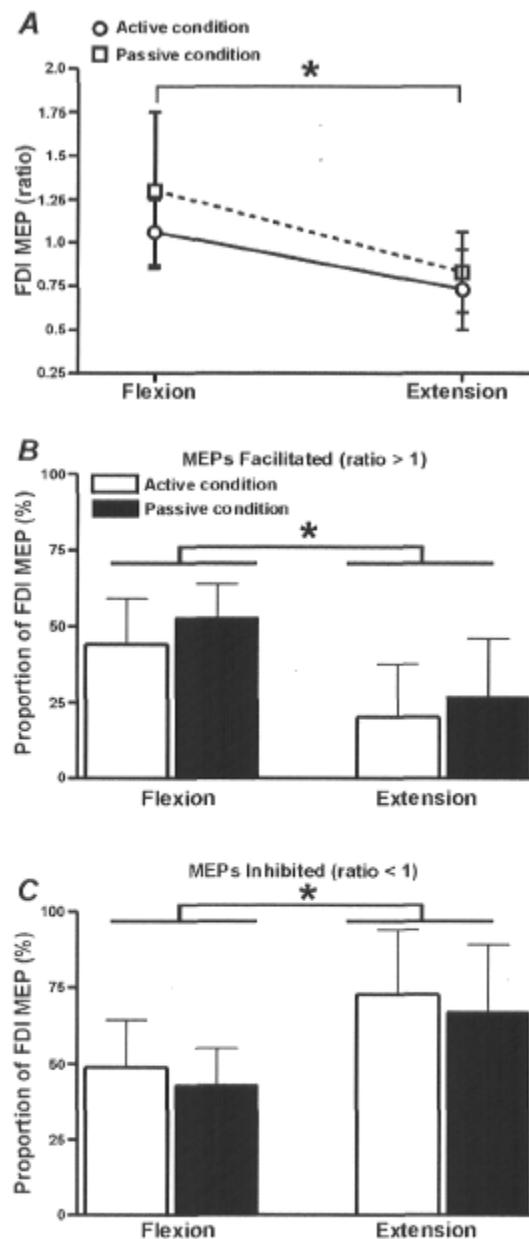


Figure 12 FDI MEPs during wrist passive and active flexion and extension.

A. FDI MEP ratios were greater during wrist flexion compared to extension. The proportion of FDI MEPs facilitated (**B**) and inhibited (**C**) was greater during wrist flexion and extension, respectively. Error bars represent 1 standard deviation; * $P \leq 0.001$.

The FCR peak occurred in the subphase identified as the most facilitated in 10 out of these 11 subjects. It was not possible to identify a most facilitated subphase in the 12th subject. For the 10 subjects, Fig. 13D presents the intersubject correlation (slope = 1) between the mean timing of MEPs most facilitated during the active wrist flexion and the mean timing of the peak of FCR EMG activity. This analysis was replicated for the passive wrist flexion and nothing can be concluded: (1) we were unable to identify a most facilitated subphase for three out of the six subjects that successfully preformed the passive condition, and (2) in a fourth subject, the most facilitated subphase identified did not correspond to the time period at which the peak of the FCR EMG burst occurred in the active condition. The same analysis done for the most inhibited period did not show any correlation with ECR EMG activity during wrist extension.

Finally, we could not determine any correlation between the time of the most facilitated FDI MEPs (F1 vs. F2) and the peak of FDI EMG activity because it was absent in 7 out of 12 subjects who presented a tonic increase of FDI EMG during wrist flexion (see Subjects 3 and 4 in Fig. 13A). Fig. 14 shows FDI background EMGs (% MVC) for all subjects, between the periods of the most and less facilitated FDI MEPs. Group analysis revealed no statistical difference in FDI background EMG between those two periods (paired t-test, $P = 0.19$). Moreover, Fig. 14B presents that the ratio of the most facilitated FDI MEPs was not linearly correlated with the FDI background EMG (Pearson's correlation, $r^2 = 0.04$, $P = 0.53$)

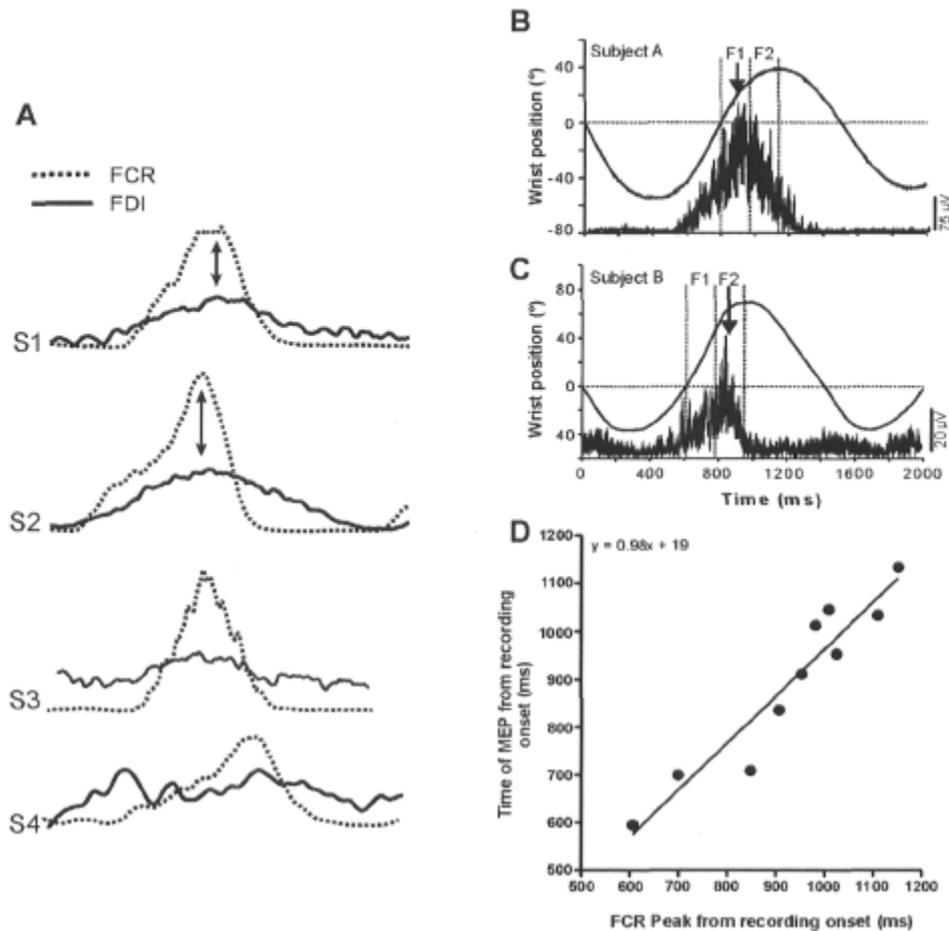


Figure 13 Correlation between FDI MEP facilitation and the peak of FCR EMG activity.

A. Examples of mean-rectified and low-pass filtered EMG traces under non-stimulated conditions ($n = 10$ wrist cycles, $S =$ subjects). The double-headed arrows target the co-occurrence of the peak of EMG activity in the FDI (solid line) and FCR traces (dotted line). **B and C.** FCR EMG activity under non-stimulated conditions with superimposed trace of wrist movement in two subjects. The active wrist flexion (from 0° to maximal flexion) is divided in two subphases (vertical dotted lines, F1 and F2). The black arrow denotes that the FCR peak of activity could occur either in F1 (B) or in F2 (C). **D.** Timing correlation between the most facilitated FDI MEPs and the peak of FCR EMG activity. Each symbol represents 1 subject. Note that the slope of the linear regression is near 1 thus reflecting the perfect timing between the two parameters.

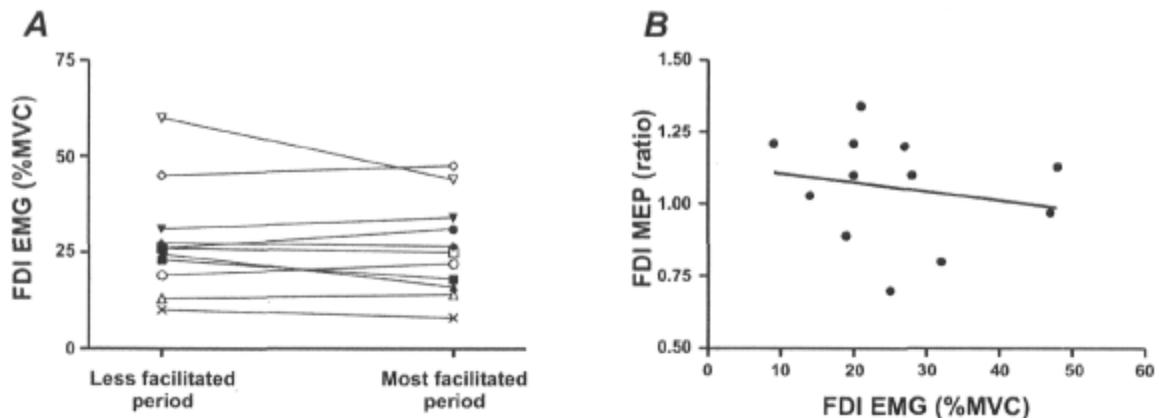


Figure 14 FDI EMGs and FDI MEP against FDI EMG correlation during wrist flexion

A. Intra-subject lack of difference in FDI background EMG (% MVC) between the less and the more facilitated periods of FDI MEPs (as defined in the text, see results). Each line represents 1 subject. **B.** Correlation between the FDI background EMG and the ratio of the most facilitated FDI MEPs. Each dot represents 1 subject.

SP duration during wrist flexion and extension

Fig. 15A presents raw traces of FDI EMG activity for one subject during active wrist extension and flexion at time intervals (a) and (b) respectively, as denoted on the electrogoniometer trace (upper graph). The same TMS intensity was used to elicit FDI MEPs at (a) and (b). Fig. 15B presents SP data during wrist flexion and extension for all subjects. SP duration was normalized to MEP amplitude to reduce variability of measurements (Orth and Rothwell 2004). The RM ANOVA_{MT} detected a main effect of the phase of wrist movement ($F_{1,26,2} = 9.52$, $P = 0.00047$) with the ratio $SP_{duration}/MEP_{amplitude}$ significantly reduced during wrist flexion (mean = 80.67 ms, SD = 29.3 ms) compared to extension (mean = 96.11 ms, SD = 37 ms). No effect of movement (active vs. passive) was denoted ($F_{1,33,6} = 0.51$, $P = 0.48$).

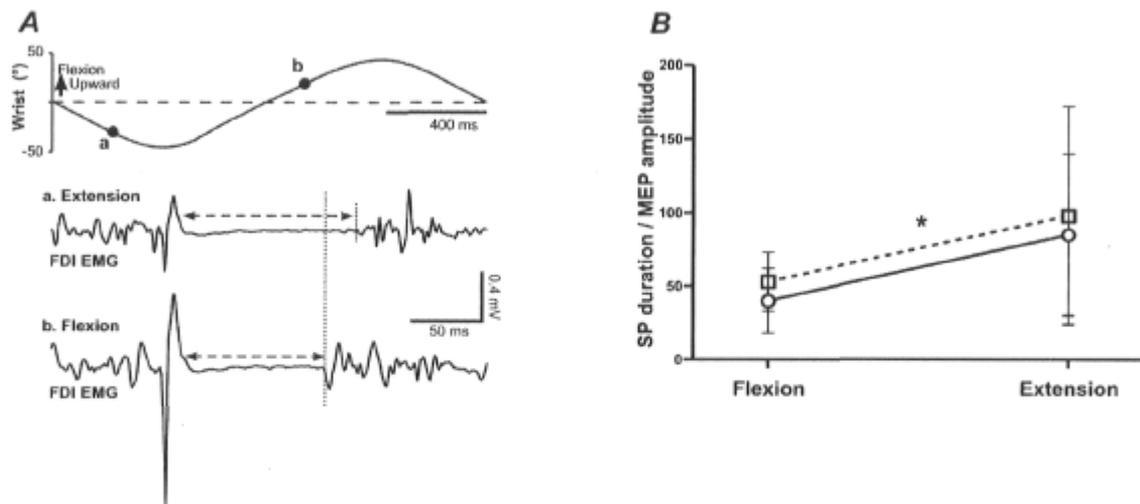


Figure 15 Silent period duration.

A. Examples of raw EMG traces of FDI MEPs and post-MEP silent periods (horizontal dotted double-headed arrows) during active wrist extension and flexion at time intervals (a) and (b) as denoted on the electrogoniometric trace. Note that MEPs were elicited with the same TMS intensity in both phases. **B.** Duration of the silent period normalized to MEP amplitude and compared between phases of wrist movements in active (solid line) and passive (dotted line) movements. Error bars represent standard deviation. * $P < 0.01$.

Flexion- and extension-like positioning of wrist joint

Placing the wrist in different static flexion and extension positions had a somewhat equivocal effect on the modulation of FDI MEPs. RM ANOVA detected an interaction effect for MEPs facilitated ($F_{1,11} = 3.7$, $P = 0.04$); post-hoc analysis showed that the proportion of MEPs facilitated was larger when the wrist was positioned in maximal flexion compared to mid-range displacement from the neutral position ($F_{1,11} = 4.9$, $P = 0.05$). However, wrist position (in flexion vs. in extension) and range of wrist displacement had no effect on FDI MEPs inhibited and FDI MEP ratios.

Isometric contraction of FCR and ECR muscles

The RM ANOVA detected a main effect of the factor level of contraction on the proportion of FDI MEPs facilitated ($F_{1,11} = 5.1$, $P = 0.01$) and inhibited ($F_{1,11} = 6.0$, $P = 0.008$). No effect of the factor muscle was detected, the proportion of MEPs facilitated being similar during the isometric contraction of FCR (41%, SD=27%) and ECR muscles (37%, SD=21, $F_{1,11} = 2.0$; $P = 0.18$). Thus, data were averaged between FCR and ECR muscles and Figure 16 presents the mean proportion of FDI MEPs facilitated at each level of isometric contraction of wrist muscles. Post-hoc comparisons revealed that the proportion of MEPs facilitated was larger during maximal (100% MVC) than during minimal (33% MVC) isometric contraction of wrist muscles ($P = 0.01$). Conversely, the proportion of MEPs inhibited was smaller during maximal than during minimal contractions ($P = 0.006$, not shown). No effect was detected for MEP ratios.

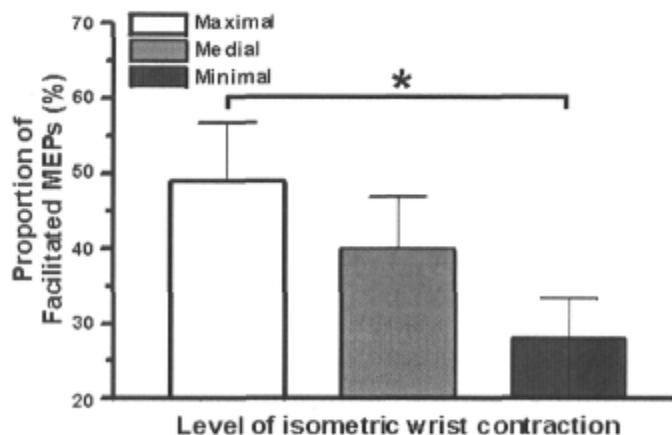


Figure 16 Effect of isometric wrist muscle contraction on FDI MEPs

Proportion of facilitated FDI MEPs during maximal (100% MVC), medial (66% MVC) and minimal isometric contraction (33% MVC) of FCR and ECR wrist muscles pooled together (means \pm 1 SEM, all 12 subjects). The proportion of FDI MEPs facilitated was greater during the maximal level of isometric contraction compared to the minimal level of isometric contraction. * $P < 0.05$

Discussion

The present study used TMS of the M1 hand territory to test whether the corticospinal excitability of the FDI tonically active during precision grip, was dynamically influenced by the cyclic movements of wrist flexion and extension. The main new findings reported showed a facilitation of FDI MEPs and an SP reduction during wrist flexion. The discussion that follows addresses the extent to which these phase-dependent changes in TMS-derived measures may reflect the possible contribution of cortico-cortical networks linking wrist flexion and precision grip in a proximal-to-distal muscle synergy.

We found that FDI MEPs were facilitated more during wrist flexion than during wrist extension. This phase-dependent facilitation was observed when wrist movements were voluntarily (active condition) and when they were passively driven (passive condition). Indeed, the mean amplitude of all MEPs recorded during active and passive wrist flexion was higher than expected relative to FDI background EMG (ratio > 1, facilitation), whereas during active and passive wrist extension, the mean amplitude was lower than expected (ratio < 1, inhibition). It was very important in our TMS study to control for FDI background EMG, i.e. motor output, in order to better identify changes in FDI MEP amplitude relative to corticospinal activity (Capaday 1997). However, changes in the corticospinal recruitment gain could be due to changes in the recruitment gain of the FDI alpha-motoneuron pool or to other modulation of non-monosynaptic spinal circuits in addition to differences in motor cortical excitability. Indeed, the recruitment gain of the FDI motor pool may not be the same in different tasks (Devanne et coll. 1997; Kernell et Hultborn 1990). For example, the rank order of motor unit recruitment in the FDI is not identical in different directions of action (Thomas et coll. 1986). In the present study, we compared the MEPs evoked in the FDI muscle between the different wrist conditions but FDI contraction remained isometric in nature during the same precision grip task. This was the case too when the linear relationship between FDI MEPs and FDI background EMG was established during precision grip alone for

calculation of MEP ratios. We could thus be confident that we were measuring the output of the same population of alpha-motoneurons at the same recruitment gain in all conditions and that our results could be attributable to changes of FDI corticospinal excitability. Alternatively, FDI MEPs facilitation during wrist flexion (compared to extension) could be due in part to corticospinal cells that individually terminate in both proximal (wrist flexors) and distal motoneuron pools (Fetz et Cheney 1980; Lemon et coll. 1995; McKiernan et coll. 1998; Palmer et Ashby 1992b). Such corticomotoneuronal projections are, in some cases, as strong to proximal as to distal muscles (Colebatch et coll. 1990); they could ensure the synergistic activation of different muscles of the upper limb at the motoneuronal level. In this case, if divergent FCR M1 cells had contributed to spinal facilitation of FDI MEPs during wrist flexion, then FDI MEPs should have been facilitated during the isometric contraction of FCR compared to ECR. However, only a non specific effect was observed. Moreover, if FCR M1 cells had increased the FDI motoneuronal excitability, then all subjects may have had a peak of FDI EMG activity coincidently to the peak of FCR activity during the active wrist flexion. This was the case for only 5 out of 12 subjects, the others presenting a tonic increase of FDI background EMG. More interestingly, the occurrence of the FDI MEPs most facilitated during the active wrist flexion was only (and strongly) correlated with the peak of FCR activity (see Fig. 13D), and not with the FDI background EMG (see Fig. 14). This may counter a possible contribution of FDI spinal circuits (motor output) to the facilitation of FDI MEPs in both the active and the passive conditions. In addition, the correlation between FDI facilitation and the peak of FCR activity seems to be independent of wrist kinematics since no such correlation was found in the passive condition although wrist movements were the same. Overall, these results could support the idea that the coordination of FCR and FDI activation during wrist flexion with precision grip is mainly mediated by common M1 networks, as previously hypothesized for proximo-distal coordination between the shoulder and wrist joints (Devanne et coll. 2002; Tyc et coll. 2005). It also worth mentioning that, no correlation was found between the timing of the more inhibited FDI MEPs

and the parameters of the active wrist extension. It thus reflects the existence of a specific relationship between FDI and FCR activation.

Our results in the passive condition (ratios higher compared to the active condition) suggest that proprioceptive afferents from wrist muscles were involved in the dynamic modulation of FDI MEPs, whether at the spinal or supraspinal level, although no kinematics-related facilitation was detected (as presented above). Static wrist position-related afferents did not seem to contribute relative to the equivocal effect found for the static condition. Moreover, the potential contribution of large afferent-mediated heteronymous connections to subliminal depolarization of α -motoneuron pools has only been described for synergistic muscles of the wrist joint (Chalmers et Bawa 1997) or the lower limbs (Meunier et coll. 1993). Such spinal connections have not been established yet between wrist muscles and intrinsic hand muscles such as the FDI. By now, the influence of wrist afferents on the cortical excitability of finger muscles remains undetermined. However, it is already well known that the recruitment of wrist proprioceptive afferents modulates the excitability at the wrist M1 site (Aimonetti et Nielsen 2001; Bertolasi et coll. 1998; Lewis et coll. 2001; Ridding et Rothwell 1999; Rosenkranz et coll. 2003)

Lewis et al. (2001) reported for example, that facilitation of FCR MEPs during passive wrist flexion was frequency dependent. They proposed that the reduced output from FCR spindle Ia afferents during passive wrist flexion may decrease local inhibition at the FCR M1 site (and the homolog during wrist extension). This proposition could explain the results of the present study as follows: the potential afferent-related disinhibition of FCR M1 cells during passive wrist flexion could have induced an increase in excitability at the neighboring FDI M1 site via the hypothesized cortico-cortical linking between FCR and FDI M1 cells.

Another important result is the phase-dependent reduction of the duration of the post-MEP silent period (SP) during wrist flexion compared to extension in both the active and the passive conditions (see Fig. 15). This modulation could not be attributed to fluctuations of FDI background EMG because SP duration depends on

TMS intensity (Inghilleri et coll. 1993; Orth et Rothwell 2004). FDI SP reduction during wrist flexion could be attributed in part to a cortical mechanism because SP duration exceeded 50 ms in all subjects and this reflects that it was generated by the recruitment of inhibitory interneurons acting on GABA_B receptors of the postsynaptic M1 cells in layer V (Chen et coll. 1999; Werhahn et coll. 1999). To date, the existence of a relationship between SP reduction and MEP facilitation has been speculative since the "neural systems underlying MEP and SP are, at least in part, different" (Trompetto et coll. 2001). Thus, the potential changes of SP cannot be used to tell that changes of FDI MEPs were at the cortical level. A paired-pulse TMS paradigm will help probe intracortical GABA_A inhibition which will better reflect changes of local FDI cortical excitability (Kujirai et coll. 1993).

From the present results, we suggest that the dynamic facilitation of FDI corticospinal excitability in precision grip with wrist flexion specifically could reflect the existence of a proximo-distal synergy between FCR and FDI muscles for bringing back objects reached and grasped. The neural substrate could be a phase-dependent recruitment of common M1 networks as already proposed by Devanne et al. (2002) in a static pointing task. However, modulation of FDI MEPs during wrist movements seems to depend also on the salience of the proprioceptive afferents from wrist muscles. Future protocols using paired-pulse TMS paradigms will test whether facilitation could be related to the modulation of local GABA_A interneurons within FDI M1 circuits. Our original results during a dynamic task may support the belief that the neural organization of proximo-distal synergies is flexible in nature (and not hardwired) to adapt to the different biomechanical constraints (Bernstein 1967; Hatsopoulos et coll. 2003). Functionally, the phase-dependent facilitation in FDI M1 excitability during wrist flexion (whether active or passive) could help adapt the motor control of precision grip. This is in line with previous TMS studies suggesting that the increase of M1 excitability before onset of movement improves the motor control (Chen et coll. 1998c; Davey et coll. 1998; MacKinnon et Rothwell 2000; Reynolds et Ashby 1999; Schneider et coll. 2004). This issue is important in neurorehabilitation to

understand how training can contribute to improve the recovery of hand function (Lang et Schieber 2004).

Étude 2 : Dynamic influence of wrist flexion and extension on the intracortical inhibition of the first dorsal interosseus muscle during precision grip

Auteurs

Martin Gagné M.Sc. and Cyril Schneider Ph.D.

Résumé en français

Les doubles stimulations magnétiques transcrâniennes (TMS) ont permis de déterminer la modulation de l'inhibition intracorticale (SICI) du premier interosseux dorsal (FDI) pour des mouvements cycliques de flexions/extensions actives/passives du poignet comparés à une condition statique (pince seule, main en semi-pronation). Le seuil moteur actif (AMT) du FDI et la TMS_{cond} ($0.8AMT$) ont été évalués à chaque série de mesure et la TMS_{test} ajustée pour appairer les amplitudes des réponses tests du FDI entre conditions. Les variations de l'activité motrice du FDI n'ont pas influencé la SICI du FDI telle que testée en statique. La SICI a été réduite en flexion (active et passive) comparée à l'extension et à la condition statique. Flexion du poignet et pince pouce/index feraient partie d'une même synergie proximo-distale : le couplage synaptique entre sites corticaux des fléchisseurs du poignet et du FDI libèrerait le site FDI de son inhibition locale. Les informations proprioceptives du poignet assisteraient le couplage proximo-distal.

Abstract

This work questioned further the influence of wrist movements on the control of precision grip. Seated subjects wearing a full-arm orthosis with the wrist and hand free were instructed to maintain a thumb/index finger opposition corresponding to 15% of maximal voluntary contraction for the first dorsal interosseus (FDI). Paired-

pulse transcranial magnetic stimulation eliciting MEP_{cond} of FDI was used to determine the modulation of short intracortical inhibition (SICI) during cyclic active and passive wrist flexion and extension and during a static condition (no wrist movement, hand in the neutral position). The FDI active motor threshold (AMT) and the TMS_{cond} (0.8 AMT) were assessed in each series of FDI SICI measurements and the TMS_{test} was adjusted to match the amplitudes of FDI MEP_{test} across conditions. An increase of FDI background EMG during active wrist flexion compared to extension in some subjects did not influence FDI SICI as tested at matched EMG levels in the static condition. FDI SICI was reduced during wrist flexion (whether active or passive) compared to wrist extension, the latter being of equivalent FDI SICI as in the static condition. We suggest that wrist flexion and precision grip could be linked in a functional proximo-distal synergy. Indeed, coupling the activity between M1 sites of wrist flexors and FDI muscle via cortico-cortical disinhibition of FDI site may help recruit the interjoint synergy. Also, the salience of afferent information from wrist muscles may contribute to the phase-dependent modulation of SICI in the preactivated FDI muscle.

Introduction

Whether wrist movements influence the control of a precision grip task relies on the difficult issue, in human physiology, of the complex mechanisms underlying the interjoint coordination between proximal and distal muscles. One realistic assumption, owing to the inherent process of brain to reduce degrees of freedom and facilitate the control of interjoint movements (Welsh et Llinas 1997), is that the cortico-cortical regulation of the motor cortex excitability is involved in the recruitment of a proximo-distal muscle synergy. This possibility is presented in the four following paragraphs using concatenated data from neurophysiological, electrophysiological and neuroanatomical studies.

Recent studies using focal transcranial magnetic stimulation (TMS) of the primary motor cortex (M1) showed that the corticospinal excitability of hand and forearm muscles was increased when the shoulder elevators were recruited during a static pointing task (Devanne et coll. 2002) or when the shoulder joint was held in abduction compared to adduction (Ginanneschi et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2006). A reasonable hypothesis was that corticospinal facilitation of the distal muscle may rely on a proximo-distal synergy linking proximal and distal muscles specifically engaged in a common task (Dominici et coll. 2005). Also, “common motor cortical circuits” may contribute to the integrated corticospinal control of the proximal and distal muscles recruited as synergists (Devanne et coll. 2002). Neuroanatomical data on the upper limb M1 areas favored this hypothesis. Indeed, overlapping between M1 representations of proximal and distal muscles was revealed in monkeys and cats by microstimulation (Donoghue et coll. 1992; Park et coll. 2001; Schneider et coll. 2001) and in humans by brain imaging during muscle activation (Rao et coll. 1995; Tyc et coll. 2005). However, to better understand how M1 controls proximo-distal muscle coordination, this interjoint facilitation had to be established during movements, i.e., during dynamic interjoint motor tasks.

Our previous work explored the proximal to distal modulation of corticospinal excitability in the context of a natural dynamic motor task in humans (Gagne et Schneider 2007). We showed that the MEPs of the FDI actively engaged in a precision grip task were influenced by cyclic wrist movements, i.e., they were increased in amplitude (facilitated) during wrist flexion compared to extension. Variations of FDI background EMG were closely monitored and this helped ascribe MEP changes to corticospinal mechanisms, as usually done in TMS studies on active muscles (Capaday et coll. 1999; Devanne et coll. 2002; Schneider et coll. 2004). Therefore, it was suggested that facilitation of FDI corticospinal excitability during wrist flexion could reflect a proximo-distal coordination between wrist flexors and the FDI muscle, this muscle coordination being controlled as an interjoint synergy. However, the neural mechanisms underlying such a proximo-distal

facilitation have yet to be elucidated. One assumption is the existence of an inter-site connectivity, namely, a synaptic-related influence between M1 sites, from proximal to distal muscle representations.

Spatial distribution (overlapping, multiple representations) and long distance horizontal synaptic connections between M1 elements favor the existence of cortico-cortical networks capable of coordinating the recruitment of muscles acting at a different joint (Huntley et Jones 1991; Landry et coll. 1980; Park et coll. 2001; Schneider et coll. 2001). For example, intracortical microstimulation of M1 forelimb area in rhesus monkeys showed clusters of representation of distal muscles surrounded by horseshoe-shaped zones of proximal muscles representation, an arrangement that would favor the formation of reaching and grasping synergies (Park et coll. 2001). Furthermore, data from acute cat experiments combining M1 microstimulations and iontophoretic injection of a GABA antagonist (bicuculline methobromide) to induce M1 intracortical disinhibition at a remote site strongly suggest the existence of synaptic linking between M1 regions controlling muscles acting at a different joint (Schneider et coll. 2002).

Cortico-cortical influence cannot be directly addressed by single-pulse TMS because MEP facilitation could be mediated both (either) at the cortical and (or) the spinal level (Capaday et coll. 1999; Rothwell 1997; Schneider et coll. 2004). However, the paired-pulse TMS paradigm used with short inter-stimulus intervals (ISI, 1–5 ms) provides a means of studying the activity of GABA_A inhibitory circuits within M1 and thus measuring the modulation of short intracortical inhibition (SICI) (Di Lazzaro et coll. 1998a; Kujirai et coll. 1993). It is known that SICI decreases for agonist muscle activation (Ridding et coll. 1995a) prior to the increase of corticospinal cell excitability (Reynolds et Ashby 1999). SICI measurements are thus relevant in testing whether FDI MEP facilitation observed during wrist flexion

is mediated by a cortical mechanism, such as a decrease of local inhibition at the FDI site.

The recruitment of M1 inhibitory circuits, as tested by SICI modulation, is known to be involved in the activation (SICI decrease) or non-activation (SICI increase) of specific muscles for the requirements of a motor task. For example, stimulation of muscle afferents was found to reduce SICI in the antagonistic muscle (Aimonetti et Nielsen 2001). This cortical "reciprocal facilitation" was proposed to serve fine muscle synergies during complex movements of the hand. Conversely, SICI increase may prevent unwanted muscle activation (Liepert et coll. 1998; Sohn et coll. 2002). This is typically the case in flexing the index finger while maintaining other hand muscles relaxed (Stinear et Byblow 2003, 2004): the SICI of the abductor pollicis brevis muscle is increased in phase with the index finger flexion. Furthermore, it seems that SICI modulation reflects how M1 inhibitory circuits shape the motor command of "meaningful behavioral outcomes" (Byblow et Stinear 2006). Indeed, the authors reported a decrease of FDI SICI when "pressing a button with the index finger" was synchronized with a metronome beat, whereas no change of SICI was observed during syncopation with the metronome beat.

The functional role of SICI in muscle synergies is further supported by recent data in focal hand dystonia. Patients with task-specific dystonia are only disturbed when performing a skilled motor task. Accordingly, the modulation of SICI is only impaired during complex manual tasks, such as flexing the index finger with other hand muscles relaxed (Stinear et Byblow 2004). Also, SICI depression induced in healthy subjects by stimulation of antagonist muscle afferents (Aimonetti et Nielsen 2001) is abolished in preactivated wrist extensors (and not FDI) for patients with dystonic posture in flexion only (Simonetta-Moreau et coll. 2006). It was thus

proposed that the loss of sensorimotor coupling between peripheral inputs and SICI circuits in M1 may oppose synergies between wrist and hand muscles.

The aim of the present study was to test whether the proximo-distal facilitation of FDI MEPs observed in our previous TMS study, and potentially reflecting a functional synergy between wrist flexion and precision grip (Gagné et Schneider 2007), could be explained by a decrease of FDI SICI during wrist flexion compared to extension. We tested whether SICI was influenced by the level of FDI background EMG. We verified that sufficient FDI SICI remained available to detect a wrist phase-dependent modulation, given that voluntary drive (FDI active for precision grip) reduces the excitability of inhibitory circuits in M1 areas (Ridding et coll. 1995a). Our results showed that FDI SICI was reduced during wrist flexion compared to wrist extension (whether actively or passively driven) and to precision grip with no wrist movement. This is discussed in terms of functional significance and neural mechanisms within M1 circuits potentially involved in a proximal to distal muscle synergy. Part of this work has appeared previously in abstract form (Gagné and Schneider, 2004).

Methods

Participants and experimental set-up

Ten healthy young adults (1 left-handed, 3 females, mean age = 24.1 years, SD = 3.9 years) participated in the study. They gave their written consent after being informed of the nature and purpose of the study, which was approved by the local ethics committees. Subjects were seated in a customized chair where the arm supports were replaced by plastic gutters adjustable along the antero-posterior axis and the medio-lateral orientation to adapt to each subject's individual anthropometry. The right arm was positioned in an adjustable full-arm orthosis, while the left arm remained relaxed with the hand resting on the legs. The right

elbow joint was fixed at an angle of 120°. The shoulder joint was fixed by firmly fastening the orthosis to the support gutter in order to prevent movement of more proximal joints. Arm muscles were kept silent (Gagné et Schneider 2007). The subject's right hand rested midway between pronation and supination (neutral/control position) on an articulated plate attached to the distal end of the orthosis. The plate articulation was aligned with the wrist joint so that the subject could perform free movements of the wrist in the horizontal plane. Wrist flexion and extension positions were recorded by means of an electrogoniometer (Noraxon Inc.). The precision grip task consisted of holding a small plastic disc (1cm in width and 6mm in thickness) by its flat surfaces between the thumb and the index finger. The subject was instructed to maintain a constant level of FDI contraction using visual feedback of FDI background EMG (see next section).

The modulation of FDI SICI was assessed during precision grip using the paired-pulse TMS paradigm for 5 conditions of wrist movements, namely, active and passive wrist flexion and extension and a static condition (no wrist movement). Six MEP_{test} and 6 MEP_{cond} were recorded in each condition. Rest periods were provided on request.

EMG recordings

Surface EMG Ag-AgCl electrodes (Medi-Trace disposable, 1-cm square active surface) were positioned (bipolar configuration) over the belly of ECR and FCR muscles of the right arm. The brachialis, brachial biceps and triceps muscles were recorded in a few subjects to confirm that the elbow flexors and extensors remained silent. FDI EMG activity was recorded by placing one Ag-AgCl electrode over the FDI belly and another on the metacarpo-phalangeal joint (monopolar configuration). Electrodes were instrumented with miniature preamplifiers and connected to an isolated portable preamplifier unit optically linked to the main EMG amplifier. The ground was placed on the elbow (olecranon process) and was connected to the common input of the preamplifier. The raw myoelectric signals

were bandpass filtered (20 Hz - 1 kHz) and amplified prior to being digitized (2 kHz) and stored on a computer for offline analysis.

Realtime EMG activity was monitored to ensure that the subjects maintained background activation equivalent to 15% of maximal voluntary contraction (MVC) of FDI. MVC was determined by asking the subjects to produce a maximal pinch force between the thumb and the index finger. The EMG activity during two MVCs of the FDI was rectified, recorded and averaged online. From the averaged value, a target of 15% of the activation associated with the MVC was calculated and displayed as a line on the oscilloscope screen placed in front of the subjects. This provided visual feedback to help the subjects match their FDI EMG activity to the target. The raw FDI EMG signal was fed through a rectifier and 2-Hz low-pass filter; the processed signal was shown on the oscilloscope.

TMS testing and SICI measurement

Magnetic stimuli were applied to the scalp using a custom-made 70-mm (wing diameter) double-cone coil connected to two Magstim 200 electromagnetic stimulators coupled with a Bistim module (Magstim Company Limited, Whitland, UK). The coil was positioned on the scalp over the hand M1 territory at the site with the lowest threshold capable of evoking an MEP in the active FDI and with the smallest responses in wrist muscles. Once localized, this "hotspot" was marked with a cross drawn on the scalp, which served as a visual reference to ensure experimenters maintained consistent coil positioning. The central joint of the two coil wings lay at 45° to the sagittal plane over the precentral gyrus and a posterior to anterior-oriented current was induced.

FDI SICI was tested using the paired-pulse TMS paradigm (Di Lazzaro et coll. 1998a; Kujirai et coll. 1993). The subthreshold TMS_{cond} was delivered over the FDI M1 hotspot 3 ms before the suprathreshold TMS_{test} . As detailed in the following section, TMS_{cond} intensity was set at 0.8 times the FDI active motor threshold (AMT) which was assessed in each condition. TMS_{test} intensity was also adjusted

in each condition to elicit FDI MEP_{test} of equivalent amplitude between conditions. Preliminary testing in 4 subjects helped determine that a 3ms ISI produced the largest SICI (compared to ISIs of 2, 4 or 5 ms) with the FDI tonically active during precision grip.

FDI AMT and TMS_{cond} intensity.

AMT was set as the TMS intensity eliciting an FDI MEP equal to or greater than 100 μV in at least 4 out of 8 trials accepted (i.e. trials falling inside the window of FDI EMG acceptance, see next section). It was determined systematically in each condition to control for variations of FDI background EMG. Accordingly, TMS_{cond} intensity was adjusted across conditions for each subject.

TMS_{test} intensity.

Our previous TMS study showed that FDI MEPs were facilitated during wrist flexion when compared to extension (Gagné et Schneider 2007). Thus, TMS_{test} intensity was adjusted so that the amplitude of FDI MEP_{test} was matched between conditions and SICI comparison was possible (Chen et coll. 1998a). Therefore, 6 FDI MEP_{test} were first elicited during the active wrist flexion with TMS_{test} intensity at 1.1 to 1.2 AMT (in order to elicit MEPs of approximately 2 mV), and the mean of their amplitudes calculated online served as the reference amplitude to be matched in all other conditions.

Experimental procedure

Active condition

The subject performed cyclic wrist flexion and extension during precision grip following the beat of a metronome at a preferential pace (1.13 Hz \pm 0.07 Hz, all subjects). Three to five minutes' practice was required to synchronize the successive maximal flexion and extension of the wrist joint to successive tones, so

that the time course of FCR and ECR EMG peaks was reproducible between cycles of wrist movement, as requested for FDI SICI procedure (see below). The electrogoniometric trace was used as an external trigger such that recording of each trial began when the hand crossed the neutral position (wrist angle of 0°) during the extension phase of the wrist movement. The sampling duration was fixed at 2000 ms to collect a complete cycle of wrist extension/flexion. At the onset of the experiment, 10 cycles of wrist movements were averaged online under non-stimulated conditions where FCR and ECR peaks of EMG activity were determined visually (Fig. 17). FDI SICI was tested during the wrist flexion phase at FCR peak and during the wrist extension phase at ECR peak.

FDI MEPs were elicited at the FCR peak (wrist flexion) and at the ECR peak (wrist extension) relative to our previous observations on the time correlation between the most facilitated FDI MEPs and the FCR peak of EMG activity (Gagné et Schneider 2007). Fig. 17 illustrates the procedure to elicit FDI SICI at the FCR peak. From the mean traces of the 10 non-stimulated trials, we measured the value of the wrist angle 70 ms before the time of the FCR peak of activity. This mean angle value was implemented in the acquisition software to trigger TMS trial recordings 70 ms before the FCR peak (given the metronome-paced reproducibility of all trials). A TTL signal was generated 50 ms later to trigger TMS 20 ms before the FCR peak. Thus, relative to MEP latency (20–25 ms), FDI SICI was tested in the vicinity of the FCR peak of activity.

Close online monitoring of FDI background EMG was required owing to the high sensitivity of MEP amplitude to alpha-motoneuron activity (Capaday 1997; Schneider et coll. 2004). Therefore, a time-amplitude window of FDI EMG acceptance was implemented in the acquisition software as follows. FDI background EMG was first measured from the mean FDI trace of the non-

stimulated trials (see Fig. 17) over the 50 ms time period after the onset of recording. This mean FDI EMG \pm 5% MVC determined the amplitude window used online over the 50-ms pre-TMS artifact. TMS trials falling outside this window of FDI EMG acceptance were rejected online. The same procedure was repeated to test FDI SICI at the ECR peak. Because FDI activation could be higher at FCR peak than at ECR peak (Gagné and Schneider 2007, see also Fig. 17), we closely monitored the differences in FDI background EMG between wrist flexion and extension: this enabled comparison of these data with the static data at matched levels of FDI EMG. Precisely, when we measured that, in the non-stimulated trials, the FDI EMG level averaged around FCR peak was at least 15 μ V above the FDI EMG level around ECR peak, we used a specific window of FDI EMG acceptance for each phase of wrist movements. In this case, the static condition was tested for the two respective EMG windows (see below) to enable comparison of static data with data in wrist flexion and extension.

Also, FCR and ECR background EMG was measured in each trial over the 50-ms time period before TMS artifact for comparison between conditions.

Passive Condition

The subject maintained a constant precision grip by means of visual feedback of FDI background EMG. The wrist movements were passively driven by one of the experimenters manipulating the articulated plate of the orthosis without any cutaneous contact with the subject's hand. The electrogoniometer trace of the subject's own active wrist movements was stored on the oscilloscope as a visual reference against which the experimenter reproduced the wrist flexion/extension amplitude following the same metronome pace. The subject had to relax the wrist muscles. Two criteria were verified online prior to accepting trials of the passive wrist cycle: 1) the FCR had to remain silent over the cycle; 2) the ECR burst had to be similar to that observed during precision grip with the hand held in the neutral position since it acted as a synergist (Livingston et coll. 1951). Recordings and FDI

SICI procedures (time-intervals to test ICI, windows of FDI EMG acceptance) were exactly the same as in the active condition for each subject.

Static condition

The static condition represented the baseline measurements of FDI SICI. The subject maintained the precision grip without any wrist movement and with the hand held in the neutral position (semi-pronation). The FDI EMG level was matched to the level obtained during wrist movements by means of the EMG visual feedback on the oscilloscope screen. Thus, in subjects where two different windows of EMG acceptance were used between active wrist flexion and extension, the static condition was tested for the two respective levels of FDI background EMG (see Table 1).

Data reduction and statistical analysis

The following statistical analysis was performed on the subjects' mean MEP_{test} and MEP_{cond} amplitudes.

Influence of FDI background EMG in the static condition

It was possible to test whether SICI was influenced by the level of FDI background EMG in 7 subjects who presented a different FDI EMG background between wrist flexion and wrist extension (2 FDI EMG levels tested). A two-way RM ANOVA with a 2 X 2 factorial design [2 Levels of FDI EMG x 2 Stimulations (TMS_{test} vs. TMS_{cond})] was used to contrast the effect of the TMS_{cond} between the 2 static conditions. In addition, the effect of TMS_{cond} was also tested individually in all subjects using a one-tailed t-test between the 6 MEP_{test} and the 6 MEP_{cond} .

Influence of wrist movements

The influence of wrist movements on FDI AMT, TMS_{test} intensity and FDI MEP_{test} was tested using a two-way RM ANOVA with a 2 X 2 factorial design [2 Types of

wrist movement (active vs. passive) X 2 Phases of wrist movement (flexion vs. extension)].

The influence of wrist movements on FDI SICI (comparison of MEP_{test} and MEP_{test} amplitudes) was tested using a three-way RM ANOVA with a 2 X 2 X 2 factorial design [2 Types of wrist movement (active vs. passive) x 2 Phases of wrist movement (flexion vs. extension) x 2 Types of stimulation (TMS_{test} vs. TMS_{cond})]. Planned comparisons were applied as appropriate ($P < 0.05$). In addition, FCR and ECR EMG mean background was compared between the active, passive and static conditions using a one-way RM ANOVA with the Tukey post-hoc test.

Influence of wrist movements relative to the static condition

Changes of FDI SICI during wrist movements relative to the static condition were tested using a two-way RM ANOVA with a 3 X 2 factorial design [3 Conditions (Wrist Flexion, Wrist Extension, Static Condition) X 2 Types of stimulation (TMS_{test} vs. TMS_{cond})]. Planned comparisons were applied as appropriate ($P < 0.05$).

Results

Influence of FDI background EMG on FDI SICI in the static condition

This section tested the relationship between SICI and background EMG of FDI. The lack of such relationship may reflect that FDI SICI differences during wrist movements are not due to variations in the excitability of interneuron/motoneuron spinal pools but rather due to changes in cortical inhibitory networks.

It was possible to test whether SICI was influenced by the level of FDI background EMG in 7 out of 10 subjects who had significant variations of FDI EMG activity in the no-TMS control trials of active wrist movements. Fig. 17 (left part) presents raw data of such FDI EMG variations during a cycle of active wrist movement and

along with EMG activity of FCR and ECR. Precisely, these 7 subjects presented a greater FDI background EMG at the FCR peak of activity ($48 \mu\text{V}$, $\text{SD} = 18 \mu\text{V}$ or 19% of maximal voluntary contraction (MVC), $\text{SD} = 3\%$) than at the ECR peak ($29 \mu\text{V}$, $\text{SD} = 11 \mu\text{V}$ or 12% MVC, $\text{SD} = 2\%$, $P = 0.001$). SICI was thus tested in the static condition at both EMG levels for those 7 subjects using 2 different time-amplitude windows of FDI EMG acceptance. Briefly, a time-amplitude window of FDI EMG acceptance corresponds to the value of EMG ($\pm 5\%$ MVC) measured over the 50-ms pre-TMS artifact in the mean FDI trace of the non-stimulated trials (see Fig. 17 and Experimental Protocol for details of methods). TMS trials falling outside this window of FDI EMG acceptance (above or below) were rejected online.

The TMS_{test} intensity was adjusted to elicit FDI MEP_{test} of equivalent amplitudes between EMG levels. The two-way analysis of variance with repeated measures (RM ANOVA) did not detect any interaction between the factor EMG Level and the factor Stimulation (TMS_{test} and TMS_{cond}), thus reflecting that the effect of conditioning was not influenced by the level of EMG activation in our protocol. More precisely, there was no difference in the FDI MEP_{cond} amplitudes between EMG levels, as presented by individuals' means of MEP amplitudes in Table 1 (S1 to S7) and group means in Fig. 18 ($F_{1,6} = 1.6$, $P = 0.26$). Thus the variation of FDI background EMG alone did not influence FDI SICI. Moreover, TMS_{test} intensity adjusted to match the amplitude of the FDI MEP_{test} was not influenced by FDI EMG (paired t-test, $P = 0.1$).

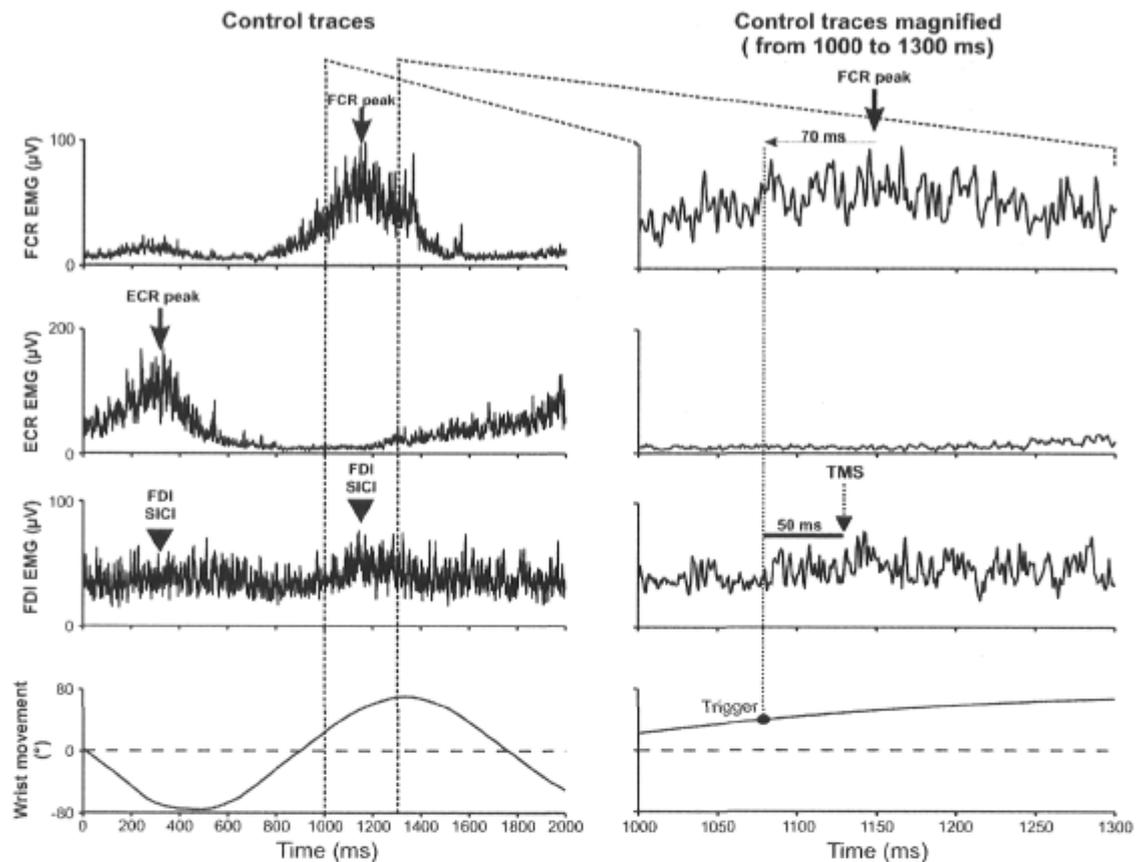


Figure 17 Motor pattern and testing procedure.

The left panel presents the EMG control (non-stimulated) recordings of FDI and wrist muscles (FCR, ECR) and the electrogoniometric trace of active wrist movements performed by one subject while maintaining precision grip (mean of 10 cycles of wrist flexion and extension). Vertical down-headed arrows denote the FCR and ECR peaks of EMG activity. On the FDI trace, triangles indicate the time periods of FDI SICI testing, i.e., at the FCR and then ECR peaks of activity. The two vertical dotted lines delimit the epoch of wrist flexion magnified on the right panel. This magnification illustrates that the mean value of the wrist angle 70 ms before the FCR peak was used to trigger the recording in TMS trials. TMS was triggered 50 ms later, i.e., 20 ms before the FCR peak and FDI SICI was tested around the FCR peak. The mean FDI background EMG was measured over the 50-ms time interval after the onset of recording. This value was used to determine the amplitude window of FDI EMG measured online over the 50-ms pre-TMS artifact for TMS trial acceptance. The same procedure was repeated to test FDI SICI during wrist extension (at the ECR peak).

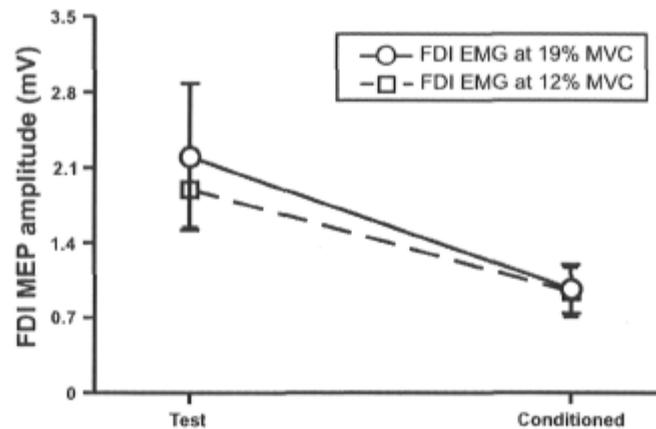


Figure 18 FDI ICI in static condition with different levels of EMG.

Results were obtained from 7 subjects where FDI SICI was tested at two levels of FDI EMG with the hand in the neutral position (static condition). FDI background EMG was adjusted using visual feedback to match the different background EMG recorded during active wrist flexion (○) and extension (□). Error bars represent SEM.

Table 1 also presents that SICI was tested for one single EMG level in the 3 remaining subjects (S8 to S10) where FDI EMG background was equivalent between wrist flexion and extension in the non stimulated trials. The one-tailed t-test comparing $FDI\ MEP_{test}$ and $FDI\ MEP_{cond}$ of each subject individually confirms that the TMS_{cond} had a significant effect, i.e. did reduce the amplitudes of the $FDI\ MEP_{cond}$ in 8 out of 10 subjects. The 2 subjects with no effect of TMS_{cond} during the static condition (S4 and S6) presented however a significant effect of TMS_{cond} during the other conditions (active, passive). Consequently, these 2 subjects were only included in the analysis of active and passive conditions and removed from the analysis of the static condition (see the last section of Results and Fig. 21).

Table 1 FDI MEP_{test} and FDI MEP_{cond} in the static condition.

Seven subjects presented a different level of FDI background EMG between wrist flexion and extension thus these 2 levels were tested in the static condition. * denotes that the conditioning stimulus significantly reduced the amplitude of FDI MEPs ($P < 0.05$). Underlined data denotes an unexpected facilitation induced by the conditioning stimulus.

Subjects	FDI EMG matched to wrist flexion		FDI EMG matched to wrist extension	
	FDI test MEP mV (\pm SD)	FDI cond MEP mV (\pm SD)	FDI test MEP mV (\pm SD)	FDI cond MEP mV (\pm SD)
S1	1.8 (0.7)	* 0.2 (0.2)	1.8 (0.9)	* 0.2 (0.2)
S2	2.3 (0.3)	2.0 (0.4)	2.2 (0.3)	* 1.6 (0.6)
S3	4.2 (1.2)	* 0.4 (0.2)	3.1 (1.6)	* 0.4 (0.2)
S4	1.2 (0.4)	0.9 (0.3)	<u>0.8 (0.4)</u>	<u>1.9 (0.8)</u>
S5	3.4 (0.8)	* 1.5 (0.7)	2.8 (1.4)	* 0.7 (0.2)
S6	1.1 (0.2)	1.0 (0.6)	1.3 (0.3)	1.1 (0.2)
S7	1.4 (0.5)	* 0.8 (0.3)	1.2 (0.6)	* 0.7 (0.4)
One FDI background EMG level tested				
	FDI test MEP mV (\pm SD)		FDI cond MEP mV (\pm SD)	
S8	4.2 (1.3)	*	1.0 (0.3)	
S9	1.3 (0.8)	*	0.2 (0.3)	
S10	1.4 (0.6)	*	0.4 (0.1)	

Influence of wrist movements on FDI AMT and TMS_{test} intensity

This section tested the influence of wrist movements on the FDI AMT and the TMS_{test} intensity and whether the amplitudes of FDI MEP_{test} were well matched between active and passive conditions. The two-way RM ANOVA using the factorial design 2 Movements (Active vs. Passive) X 2 Phases (wrist Flexion vs. Extension) detected a main effect of Phase for FDI AMT which was lower during wrist flexion ($F_{1,9} = 7.1$, $P = 0.03$). The difference with extension was, however, very small, on average less than 1% MSO. The ANOVA also detected an interaction between Movement (active vs. passive) and Phase (wrist flexion vs.

extension) for TMS_{test} intensity ($F_{1,9} = 7,5$, $P = 0.02$; see Fig. 19A). Planned comparisons revealed that TMS_{test} intensity was lower during the active wrist flexion compared to active extension ($P < 0.01$) whereas FDI MEP_{test} were equivalent across conditions ($P > 0.05$; see Fig. 19B). That confirmed that TMS_{test} was adjusted adequately to match the amplitude of FDI MEP_{test} between conditions.

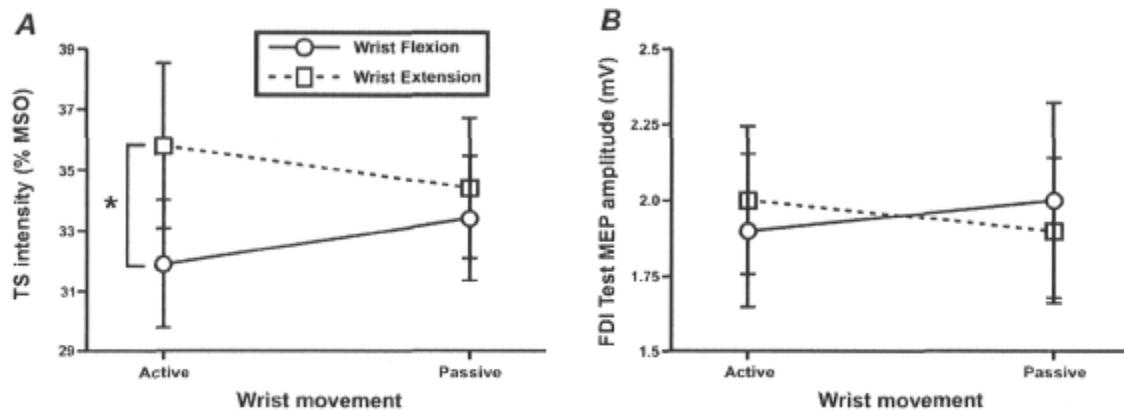


Figure 19 Adjustment of TMS_{test} intensity.

A. TMS_{test} intensity (% maximal stimulator output, MSO) used during the active and passive conditions of wrist flexion and extension. B. Amplitude of FDI MEP_{test} elicited with the corresponding TMS_{test} intensity. Note that FDI MEP_{test} amplitude remained constant across all 4 conditions despite a significant difference in TMS_{test} used between active wrist flexion and extension. Error bars represent SEM. * $P < 0.01$.

Influence of wrist movements on the FDI MEP_{cond}

Fig. 20A presents raw data from one subject. We can observe that FDI MEP amplitudes were less reduced by TMS_{cond} during wrist flexion compared to extension. Group means are presented in Fig. 20B: FDI MEP_{test} were well matched across conditions and FDI MEP_{cond} were larger during active and passive wrist flexion (respectively 1.1 mV, SD = 0.4 mV and 1.4 mV, SD = 1.0 mV) compared to wrist extension (0.7 mV, SD = 0.4 mV in active condition and 1.0 mV, SD = 0.7 mV in passive). The three-way RM ANOVA using the factorial design 2 Movements (Active vs. Passive) X 2 Phases (wrist Flexion vs. Extension) X 2 Stimulations (TMS_{test} vs. TMS_{cond}) confirmed main effects of Phase ($F_{1,9} = 7.8, P = 0.02$) and Stimulation ($F_{1,9} = 15.12, P = 0.004$) and also a significant Phase X Stimulation interaction ($F_{1,9} = 8.9, P = 0.015$). The planned comparison showed that the amplitude of the FDI MEP_{cond} was significantly higher during wrist flexion compared to extension ($F_{1,9} = 12.3, P = 0.007$). There was no effect of Movement ($F_{1,9} = 0.63, P = 0.45$).

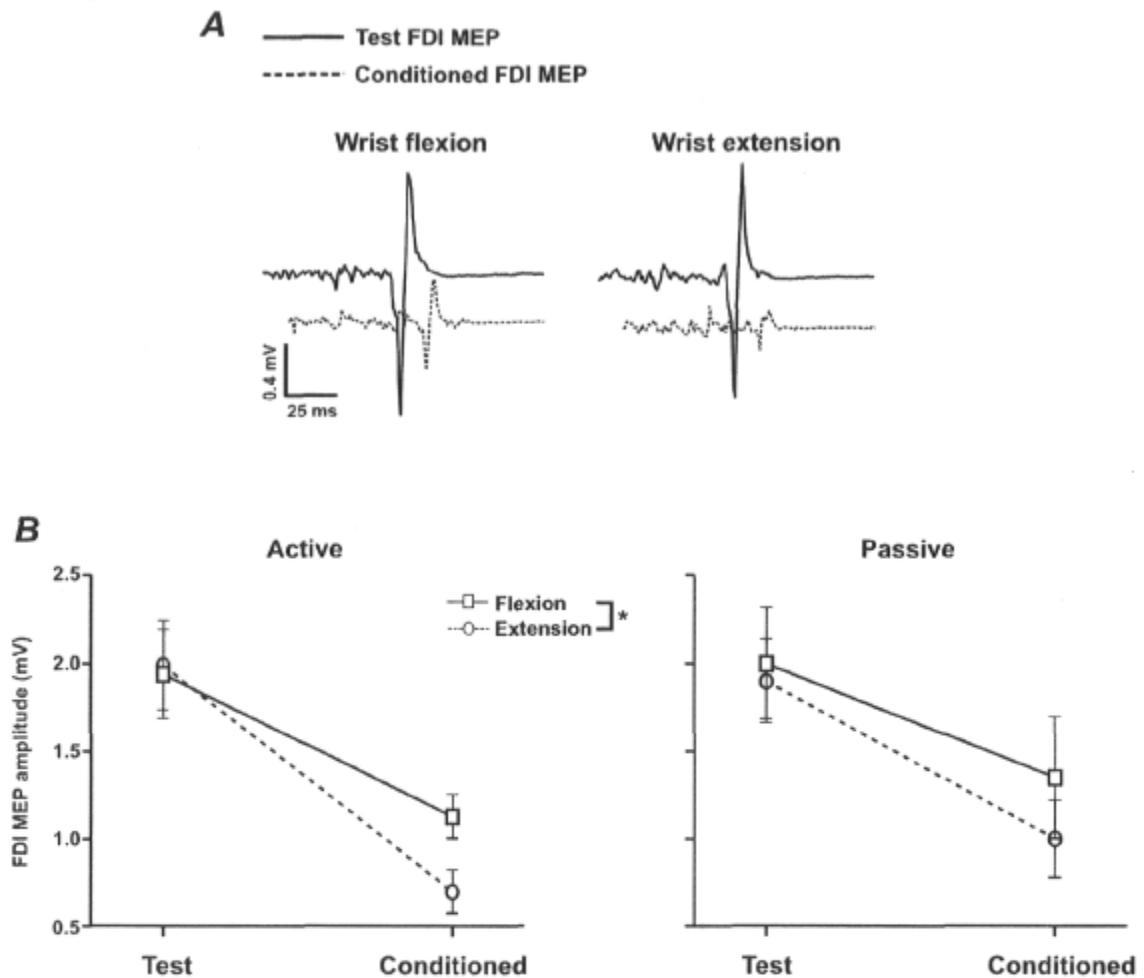


Figure 20 FDI SICI during wrist flexion and extension.

A. Example of raw EMG recordings of FDI MEP_{test} and FDI MEP_{cond}. These MEPs were obtained in one subject during the active wrist flexion and extension (mean of 6 trials per trace). Note that FDI MEP_{cond} are inhibited compared to the MEP_{test} in both phases of wrist movements but their amplitudes are higher (SICI decrease) during wrist flexion compared to extension. **B. Group data of FDI SICI during active and passive wrist flexion and extension.** The amplitudes of FDI MEP_{test} and FDI MEP_{cond} were averaged for all 10 subjects during wrist flexion and extension in the active (left part) and the passive movements (right part). FDI ICI was decreased (increase of MEP_{cond}) during wrist flexion compared to extension (interaction Phase X Stimulation) with no effect of Movement (active vs. passive). Error bars represent SEM. * $P < 0.01$.

FDI MEP_{cond} in wrist flexion/extension relative to the static condition

Two subjects (S4 and S6) were excluded from the following analysis because TMS_{cond} did not reduce the MEP_{cond} in the static condition (see first section of Results and Table 1). Now, we questioned whether the different modulation of FDI SICI observed between wrist flexion and extension in the previous section was due to a release from FDI SICI during wrist flexion relative to the static condition (considered as a baseline) or to an increase of FDI SICI during wrist extension. To this end, active and passive data were averaged together given that ANOVA did not show any effect of Movement in the previous section. Also, the amplitudes of the FDI MEP_{test} and FDI MEP_{cond} obtained in the two static conditions were averaged given that FDI background EMG had no effect. Fig. 21 presents the group means tested. The two-way RM ANOVA (8 subjects) using the factorial design 3 Condition (wrist Flexion, Extension, Static condition) X 2 Stimulation (TMS_{test} vs. TMS_{cond}) detected a significant Condition X Stimulation interaction ($F_{2,14} = 3.9$; $P = 0.04$). The planned comparisons confirmed that FDI SICI was reduced during wrist flexion compared to extension ($F_{1,7} = 8.1$, $P = 0.024$). Planned comparisons further showed that, compared to the static condition, FDI SICI was decreased during wrist flexion ($F_{1,7} = 5.6$; $P = 0.049$) and not increased during wrist extension ($F_{1,7} = 1.4$; $P = 0.27$). This suggests that modulation of FDI SICI during wrist movements is more characterized by a release from FDI SICI baseline during wrist flexion than by an increase during wrist extension.

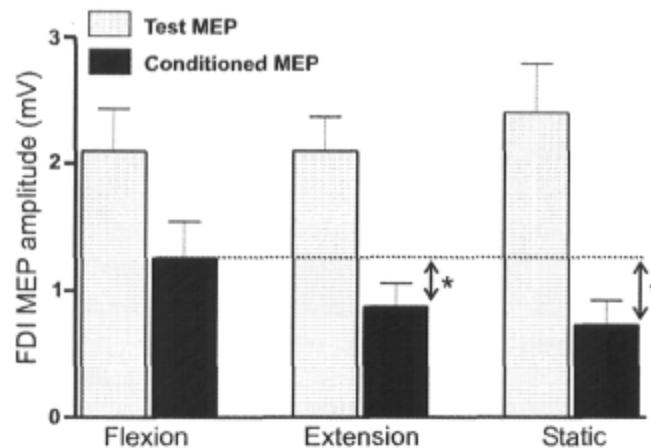


Figure 21 FDI SICI between wrist flexion, wrist extension and the static condition.

Group mean amplitudes were calculated for FDI MEP_{test} and FDI MEP_{cond} obtained during wrist flexion, wrist extension and the static condition (means of 8 subjects, 2 subjects were removed because the conditioning stimulus had no effect in the static condition, see text for details). Active and passive data were pooled together (no difference detected, see results from Fig. 20). FDI SICI was released during wrist flexion (higher amplitude of MEP_{cond}) compared to wrist extension and static condition. There was no difference between wrist extension and static condition. Error bars represent SEM. * $P < 0.05$.

Discussion

In this study we tested whether the SICI of the distal FDI actively engaged in precision grip was modulated during a dynamic task at a more proximal joint, namely cyclic active and passive flexion and extension of the wrist. We first observed that in most subjects, the FDI MEP_{cond} were significantly reduced relative to the MEP_{test} during precision grip; this confirms that SICI can be studied in preactivated muscles, as already shown for other static tasks (Abbruzzese et coll. 1999; Aimonetti et Nielsen 2001; Devanne et coll. 2002; Simonetta-Moreau et coll. 2006; Trompetto et coll. 2001) and despite the fact that SICI is substantially reduced during voluntary muscle activation (Ridding et coll. 1995b). Second, we showed that FDI SICI tested in the static condition was not influenced by changes in FDI background EMG observed between wrist flexion and extension in some

subjects. Thus, the variation of FDI background EMG during precision grip with wrist movements (Werremeyer et Cole 1997) could not alone explain the modulation of SICI in the proximo-distal task. Third, we observed that TMS_{test} adjusted for eliciting FDI MEP_{test} of equivalent amplitudes was significantly lower during active wrist flexion than during extension; this reinforces our hypothesis regarding the proximo-distal corticospinal facilitation of FDI during dynamic wrist flexion (Gagné et Schneider 2007). The most important finding is that FDI SICI was reduced during wrist flexion compared to both wrist extension and the static condition. A further important finding is that release from SICI at the FDI M1 site was present in both the passive and active wrist flexion. In the next sections, we discuss the functional significance of these original observations and the neural mechanisms potentially involved.

Functional significance

Our previous study showed that the corticospinal excitability of the FDI during precision grip was increased during cyclic wrist flexion compared to extension (Gagné et Schneider 2007). In contrast, the FDI corticospinal excitability was not influenced when the wrist was positioned at different angles of static flexion and extension or when wrist muscles were isometrically contracted. The present results show that FDI SICI in precision grip is reduced during wrist flexion compared to extension (whether active or passive). Given that SICI measurements probe intracortical mechanisms of inhibition (Di Lazzaro et coll. 1998a), our data suggest that M1 cells of the distal FDI muscle were released from their surrounding inhibition during the dynamic flexion of the wrist joint.

Functionally, this may be consistent with a proximo-distal facilitation of the control of precision grip. The proximo-distal organization of motor control during a dynamic (and not static) task was addressed decades ago by studies focusing on the adaptation of an upper limb pointing task following a prismatic deviation of the visual field (Hay 1970; Paillard 1994). Specifically, visual prismatic deviation required a recalibration of proprioceptive inputs from stretched and/or activated

muscles to adapt target pointing. When pointing was conducted by the shoulder joint, recalibration of shoulder muscle afferents was automatically conveyed to more distal joints not engaged in the task, as reflected by the adaptation of elbow and wrist pointing movements when tested separately (Hay 1970).

Hence, our results on FDI SICI modulation during proximal wrist movements further extend these prevailing behavioral observations. In our protocol, the proximo-distal influence was phase dependent given that the amount of FDI SICI was reduced during wrist flexion and unchanged during wrist extension, as contrasted with the static condition (see Fig. 21). This may suggest that a proximo-distal synergy functionally links wrist flexion and precision grip and is likely to improve manipulatory finger movements and gripping tasks. In keeping with the concept that muscle synergy recruitment decreases the number of degrees of freedom (Bouisset 2002), our data supports the belief that the control of interjoint movements is organized along a proximal to distal gradient to better shape the motor command at the distal joint (Paillard 1994).

Our results further showed that the phase-dependent modulation of FDI SICI was present in both active and passive wrist movements. The potential concurrent mechanisms are addressed in the next section of the discussion. However, the decrease of FDI SICI during passive wrist flexion extends to a dynamic perspective the data obtained from TMS studies in static tasks. Such studies proposed 1) that common M1 circuits were involved in the integrated control of proximal and distal muscles when recruited as synergists during a pointing task (Devanne et coll. 2002); and 2) that the increase of the cortical excitability of abductor digiti minimi and wrist extensors during a static shoulder adduction reflected the functional proximo-distal synergy specifically recruited during a reach-to-grasp movement (Dominici et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2006).

These assumptions drawn from static tasks are supported by the neuroanatomical intermingling of M1 areas controlling proximal and distal muscles and their potential interconnections (Donoghue et coll. 1992; Huntley et Jones 1991; Landry et coll. 1980; Park et coll. 2001; Rao et coll. 1995; Schneider et coll. 2001; Tyc et coll. 2005). Therefore, if changes of cortical excitability during static tasks reflect mechanisms at work during muscle synergy and if the proximo-distal facilitation we observed is due to the recruitment of common M1 circuits, then we could suggest that the reduction of FDI SICI during passive wrist flexion is mediated by the same cortico-cortical influence. We further propose that the phase-dependent changes in FDI M1 excitability during wrist movements (whether active or passive) could help shape the precision grip command (tuning of FDI M1 cells to be activated), as it was previously suggested in TMS studies where M1 excitability increased before the onset of movement (Chen et coll. 1998b; Davey et coll. 1998; MacKinnon et Rothwell 2000; Reynolds et Ashby 1999; Schneider et coll. 2004).

Neural mechanisms involved

It was shown that passive wrist movements did not alter SICI of hand muscles at rest (Lewis et coll. 2001) and that SICI of FDI at rest was not influenced by a proximal muscle activation (Ridding et coll. 1995a; Rosenkranz et coll. 2003). In contrast, FDI SICI was reduced in our protocol during wrist flexion compared to extension. This discrepancy with previous studies could be explained by the fact that we tested FDI SICI during precision grip. Indeed, FDI is isometrically active during precision grip, thus SICI is reduced compared to rest (Ridding et coll. 1995a) and any wrist movement-related influence on the GABAergic pool remaining active in the FDI M1 site might have an overt effect. We suggest that, at least during active wrist flexion, the release of the FDI site from inhibition could be mediated by an inter-site connectivity specifically recruited during an interjoint muscle synergy. In support of this, we know from cat studies that disinhibition of a cortical point controlling a distal muscle by iontophoretic injection of a GABA_A antagonist (bicuculline methobromide) can unmask quiescent facilitatory synaptic

connections from a cortical point controlling a more proximal muscle; these connections were blocked in turn by injection of a glutamate antagonist (kynurenic acid) at the same distal site (Schneider et coll. 2002).

The decrease of FDI SICI was equivalent between the active and passive wrist flexion. However, the TMS_{test} intensity (adjusted online to match the amplitudes of the FDI MEP_{test}) was significantly lower during the active wrist flexion compared to the active wrist extension (see Fig. 19A). This may reflect an increase of corticospinal excitability that could not be attributable to the increase of FDI background EMG in some subjects ($n=7$), for this reduction of TS intensity was not observed in the static condition at matched levels of FDI EMG. Also, TMS_{test} reduction was observed with no reduction of FDI AMT, thus reflecting an increase in the steepness of the slope of the FDI input/output curve (Devanne et coll. 1997). Since FDI background EMG was shown to have no effect, this increase of slope steepness during the active wrist flexion may reflect changes in the recruitment gain of FDI corticospinal cells. This could be due to changes in the recruitment gain of the FDI alpha-motoneuron pool in addition to differences in motor cortical excitability. Indeed, the recruitment gain of the FDI motor pool may not be the same in different tasks (Devanne et coll. 2002; Kernell et Hultborn 1990). For example, the rank order of motor unit recruitment in the FDI is not identical in different directions of action (Thomas et coll. 1986). In the present study, we compared the MEPs evoked in the FDI isometrically contracted during precision grip between all conditions of wrist movements. We could thus be confident that we were measuring the output of the same population of alpha-motoneurons at the same recruitment gain.

Alternatively, TMS_{test} reduction during the active wrist flexion (compared to extension) could be due in part to corticospinal cells that individually terminate in both proximal (wrist flexors) and distal motoneuron pools (Fetz et Cheney 1980; Lemon et coll. 1995; McKiernan et coll. 1998; Palmer et Ashby 1992b). Such

corticomotoneuronal projections are, in some cases, as strong to proximal as to distal muscles (Colebatch et coll. 1990); they could ensure the synergistic activation of different muscles of the upper limb. However, this hypothesis cannot explain our results on FDI SICI reduction during the active and passive wrist flexion. Besides, given that single- and paired-pulse TMS investigate different cortical processes (Reynolds et Ashby 1999), TMS_{test} and SICI reduction cannot be attributable to common mechanisms.

Our results in the passive condition strongly suggest that proprioceptive afferents from wrist muscles were involved in the dynamic modulation of FDI SICI. The influence of wrist afferents on the cortical excitability of finger muscles remains undetermined. However, it is already well known that the recruitment of wrist proprioceptive afferents modulates excitability at the wrist M1 site (Aimonetti et Nielsen 2001; Bertolasi et coll. 1998; Lewis et coll. 2001; Ridding et Rothwell 1999; Rosenkranz et coll. 2003). For example, SICI of the wrist flexors (FCR) was decreased by the stimulation of the large fast-conducting afferents from wrist extensors afferents around 40 ms before TMS_{test} , whereas SICI of the wrist extensors (ECR) was reciprocally decreased by the stimulation of the wrist flexors afferents (Aimonetti et Nielsen 2001). The authors suggested that afferents from the antagonist muscle may evoke reciprocal facilitation or disinhibition at the cortical level for the control of FCR and ECR. Similarly, Lewis et al. (2001) observed a speed-dependent reduction of FCR SICI in phase with passive wrist flexion. They suggested that wrist extension-related stretching of FCR Ia-afferents generated a tonic inhibition at the FCR M1 site that was released during wrist flexion.

The present study cannot clearly address whether wrist afferents contributed to the decrease in FDI SICI directly at the FDI M1 site or indirectly by increasing

excitability at the FCR site. In the latter case, FCR to FDI site connectivity may be involved with potential horizontal excitatory connections. Alternatively, our results can be compared with data from studies on FDI or other hand muscles during resting conditions: the fact that SICI at rest was not altered by passive wrist movement (Lewis et coll. 2001) or by mechanical vibrations applied to the FCR muscle (Rosenkranz et coll. 2003) emphasizes the paramount importance of the functional context of action for the salience of sensory afferents during the tuned control of proximo-distal muscle coordination. Our results are in line with the fact that a lack of peripherally-induced modulation of SICI may oppose wrist and hand muscle synergies in focal hand dystonia (Simonetta-Moreau et coll. 2006).

Conclusions

Based on the results of the present study, we propose that the control of an interjoint synergy may rely first on coupling the activity between M1 sites controlling the synergistic muscles; coupling between peripheral somatosensory volleys arising from antagonistic muscles of the proximal joint and interneurons mediating SICI could then be a key factor in driving the phase-dependent modulation of excitability at the distal M1 site. Reciprocal connections between M1 representation of antagonistic muscles already described in cats (Capaday et coll. 1998), may contribute to this proximo-distal muscle coordination. Interojoint muscle synergies may eventually be relevant in developing new guidelines for intervention in post-stroke therapy. Indeed, a proximo-distal task that decreases SICI at the M1 site of the distal muscle may influence brain plasticity and thus help promote recovery of distal function.

Étude 3. Mécanismes sensorimoteurs qui supportent l'existence d'une synergie musculaire proximo-distale : Évidences supplémentaires chez une patiente sans retour sensoriel kinesthésique

Auteurs

Martin Gagné, M.Sc., Chantal Bard, Ph.D., Cyril Schneider, Ph.D.

Introduction

L'objectif de cette étude était de compléter l'exploration des mécanismes neurophysiologiques de la synergie musculaire proximo-distale testée dans les études 1 et 2. Nos hypothèses suggèrent que le recrutement de liens cortico-corticaux entre le site proximal (flexion du poignet, muscle FCR) et le site distal (pince pouce/index, muscle FDI) entraîne une augmentation d'excitabilité corticospinale (étude 1) et une baisse de l'inhibition intracorticale de courte durée (SICI, étude 2, Gagné et Schneider sous presse) au niveau du site M1 du FDI engagé dans le maintien de la pince pouce/index. L'efficacité de la commande motrice de la pince en serait augmentée. Le fait que ces résultats soient obtenus à la fois pendant des mouvements actifs et des mouvements passifs du poignet, suggère que les afférences proprioceptives du poignet interviennent dans la modulation de l'excitabilité corticale et corticospinale du FDI.

L'étude 3 s'intéresse donc à la contribution des afférences proprioceptives dans la facilitation proximo-distale observée dans les études 1 et 2.

Pour ce faire, nous avons accueilli dans notre laboratoire, une patiente (GL) dépourvue de toutes sensations kinesthésiques et tactiles, insensible à la pression et la vibration et dépourvue de toute proprioception, à partir de la base du nez jusqu'aux pieds. Les cas de désafférentation comme GL sont très rares (il existe entre autres un cas de ce type en Angleterre -le patient IW- suivi par Dr Jonathan Cole, et un autre cas est reporté par Oliver Sacks dans son livre *The man who mistook his wife for a hat*). Sachant que GL avait les capacités de réaliser convenablement la tâche motrice étudiée dans nos précédentes études, nous avons projeté d'évaluer chez elle la modulation de la SICI du FDI pendant les mouvements actifs et passifs du poignet. Puisque GL n'a pas de proprioception, la contribution de la commande motrice liée à l'activation du poignet pouvait être isolée de l'influence des afférences proprioceptives sur la modulation de l'excitabilité corticale du FDI.

Hypothèse de travail de l'étude 3 : Chez les personnes en santé, le retour proprioceptif du poignet assiste la commande volontaire du FDI dans la coordination du recrutement des liens horizontaux proximo-distaux entre la flexion et l'extension; par conséquent, chez une patiente désafférentée, une levée de la SICI du FDI sera observée pendant la flexion active du poignet mais aucune différence de SICI ne sera obtenue entre la flexion et l'extension passive.

Les résultats en lien avec l'utilisation des TMS obtenus lors d'une première session expérimentale réalisée avec GL se sont révélés tout à fait surprenants et intéressants. En effet, chez GL, l'application de doubles TMS, selon les mêmes paramètres que ceux présentés dans l'étude 2 (Gagné et Schneider, sous presse), conduit à une facilitation systématique des MEP_{cond} du FDI contrairement à l'inhibition classiquement observée. À la lumière de ces résultats, nous avons entrepris de tester plus concrètement l'effet des doubles TMS chez GL selon différents paramètres de stimulations et sous différentes conditions. Un premier volet de l'étude 3 présente donc les résultats de GL comparés à ceux d'un groupe contrôle. Un deuxième volet de l'étude présente les résultats concernant la

modulation de la synergie proximo-distale pendant les mouvements actifs et passifs du poignet testés avec double TMS chez GL.

VOLET 1 : Adaptation du cortex moteur primaire à la suite de la désafférentation: impacts sur les mécanismes de l'inhibition GABAergique

Méthodologie

Participants

Une patiente (GL, 57 ans) et 8 sujets contrôles appariés selon le sexe et l'âge (59.4 ± 4.6) ont participé à cette étude après avoir lu le formulaire de consentement éclairé approuvé par le comité d'éthique à la recherche de l'IRDPQ.

La condition neurologique de GL concernant la perte du sens du toucher, de la proprioception, de la sensibilité à la pression et à la vibration, à partir de la base du nez jusqu'aux pieds, s'explique par une dégénérescence de toutes les fibres myélinisées de large diamètre dans les nerfs périphériques (Figure 22). Cette dégénérescence est survenue à la suite d'un deuxième épisode de polyneuropathie aigue. En conséquence, les yeux fermés, GL est incapable de maintenir une position statique ou encore de se maintenir debout. Sa condition demeure stable depuis au moins les vingt dernières années (une description complète est donnée dans Forget et Lamarre (Forget et Lamarre 1987).

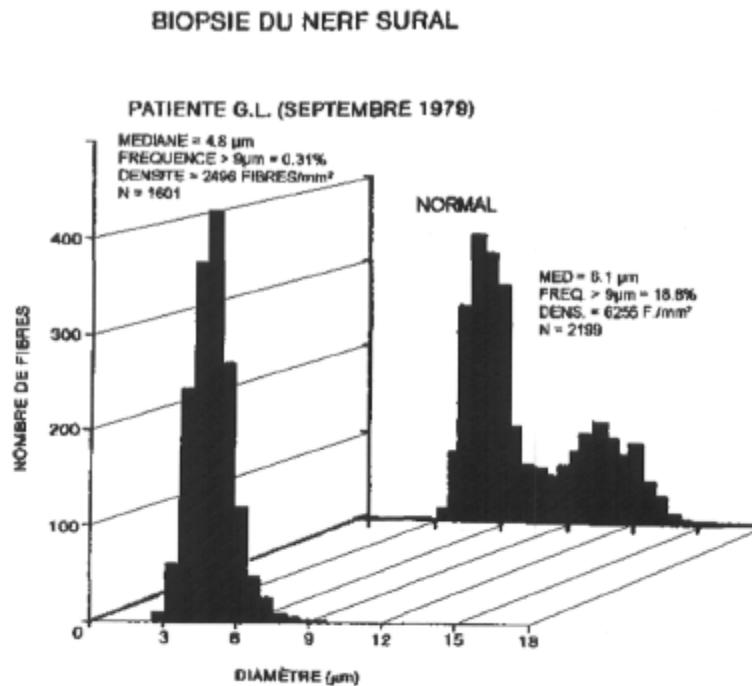


Figure 22 Biopsie du nerf sural de la patiente désafférentée.

Comparaison de la composition en fibres nerveuses (sensorielles) du nerf sural chez GL (avant-plan) avec un sujet normal (arrière-plan). Tiré de Forget et Lamarre (Forget et Lamarre 1985)

Conditions expérimentales

L'effet des double TMS sur le site cortical du FDI a été testé dans trois conditions :

- 1) pendant le maintien de la pince pouce/index avec le FDI maintenu à 15% MVC et la main en position neutre (semi-pronation)(GL + 8 sujets contrôles) ;
- 2) avec le FDI au repos (GL + 4 sujets contrôles) ;
- 3) avec le FDI maintenu à 15% MVC pendant une simple abduction de l'index (GL).

Enregistrements électromyographiques

L'activité électrique du FDI a été enregistrée par EMG de surface. La procédure d'enregistrement et de détermination du 15 % MVC est identique à celle détaillée

dans les sections Méthodes des études 1 et 2 (section Methods dans les 2 articles). Rappelons toutefois que la rétroaction visuelle (feed-back visuel) de l'activité du FDI était affichée sur l'écran de l'oscilloscope placé en face du sujet de sorte qu'elle puisse maintenir la contraction du FDI constante à travers toutes les conditions testées. L'activité des fléchisseur et extenseur du carpe (FCR, ECR) était aussi enregistrée par EMG de surface.

Stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

La méthode utilisée pour les doubles TMS est identique à celle de l'étude 2 (p. 93). Deux stimulateurs Magstim 200 étaient reliés par un module de synchronisation Bistim pour l'application des deux TMS espacées de 3 ms avec la même bobine en forme de huit incurvé. Les TMS étaient appliquées au site préférentiel de recrutement du FDI (hot spot) déterminé tel que décrit dans les études précédentes. Le seuil moteur actif (AMT) du FDI a été évalué dans chacune des conditions testées et les paramètres de stimulations ajustés en fonction du nouvel AMT déterminé. Ainsi, l'intensité de la TMS_{cond} était ajustée à $0,8 \times AMT$ alors que la TMS_{test} était ajustée au départ à $1,2 \times AMT$.

Étant donné que la méthode des doubles TMS était testée pour la première fois chez GL, différents intervalles inter-stimulations ont été testés (ISI de 1, 2, 3, 5 ms).

Potentils moteurs évoqués (MEPs) et réduction des données

Dans chaque condition, les amplitudes de huit MEP_{test} et de huit MEP_{cond} ont été moyennées séparément. L'effet de la double stimulation est présenté en exprimant l'amplitude du MEP_{cond} en pourcentage du MEP_{test} selon la formule suivante : $MEP_{cond}\% = (MEP_{cond} / MEP_{test}) \times 100$. Une inhibition des MEPs du FDI se caractérise par une valeur inférieure à 100% et une facilitation des MEPs du FDI par une valeur supérieure à 100%.

Période de silence post-MEP

La durée de la période de silence (SP) post-MEP_{test} a été mesurée avec le FDI préactivé pour le maintien de la pince pouce/index. La SP a été mesurée par inspection visuelle, entre la fin du MEP test et la reprise d'une activité EMG constante du FDI.

Analyse statistique

Pour chaque sujet, l'effet de la TMS_{cond} a été testé par la comparaison de l'amplitude moyenne du MEP_{test} avec l'amplitude moyenne du MEP_{cond} à l'aide d'un test t de Student unilatéral. La comparaison des MEP_{cond}% de GL avec le groupe contrôle a été effectuée à l'aide d'un test t de Student ajusté pour la comparaison d'une moyenne unique à la moyenne d'un groupe (logiciel Statistica, version 6.0).

Résultats

Modulation des réseaux GABAergiques

Doubles TMS chez GL et les sujets contrôles : activité GABA_A

Chez GL, l'application des doubles TMS a induit une facilitation des MEP_{cond} quand le FDI était préactivé (Figure 23). Cette facilitation a été observée pour les intervalles entre les stimulations de 1, 2 et 3 ms avec respectivement, un MEP_{cond}% de 150% ($P = 0.01$), 175% ($P = 0.01$) et 166% ($P = 0.002$). À l'ISI 5 ms, le MEP_{cond} devient comparable à l'amplitude du MEP_{test} (113%, $P = 0.3$). Lorsque appliquée seule, la TMS_{cond} n'évoque aucune réponse visible dans l'activité EMG du FDI (voir Figure 23B).

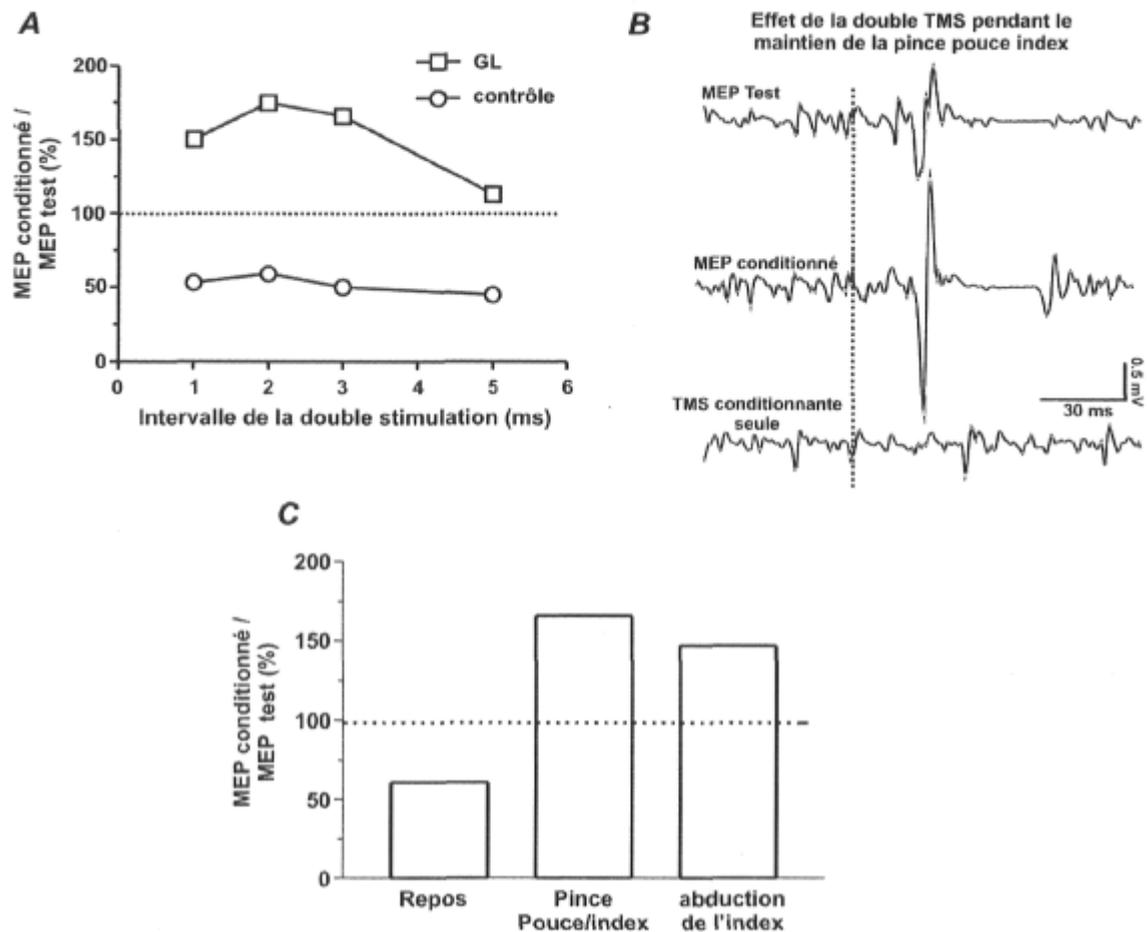


Figure 23 Application de double TMS sur M1 de la patiente désafférentée.

A) MEP_{cond}% chez GL et chez un sujet contrôle représentatif quand le FDI est préactivé pour le maintien de la pince pouce /index. B) Exemple de tracés EMG bruts du FDI chez GL à la suite d'une TMS_{test}, de TMS doubles et d'une TMS_{cond} seule qui n'évoque pas de réponse. C) Effet des doubles TMS sur les MEP_{cond} du FDI dans 3 conditions : au repos, préactivé en isométrique pour le maintien de la pince, préactivé en isométrique pour l'abduction de l'index.

Chez GL, la facilitation des MEPs du FDI est équivalente que le FDI soit préactivé dans le maintien de la pince ou dans l'abduction de l'index (MEP_{cond} = 166% du MEP_{test} pendant la pince et 147% pendant l'abduction, Figure 23c). Les doubles

TMS du FDI au repos ont généré une réduction du MEP_{cond} ($MEP_{cond}\% = 54\%$, $P = 0.02$), tel qu'observé au repos chez les contrôles.

Les doubles TMS du FDI au repos ont permis d'obtenir une nette inhibition des MEP_{cond} chez 3 des 4 sujets contrôles testés ($MEP_{cond}\% = 5.4\%$, 18% et 25% , $P < 0.01$ pour les 3 sujets). Chez le quatrième sujet, aucun SICI n'a été obtenue et le $MEP_{cond}\%$ était de 154% ($P = 0.09$). Cette facilitation des MEPs lorsque le muscle est au repos n'étant pas caractéristique de ce qui est généralement rapporté dans la littérature, nous n'avons pas inclus cette donnée dans l'analyse statistique. Et ce, d'autant plus qu'une SICI normale a été obtenue chez ce sujet pour le FDI préactivé pour le maintien de la pince pouce/index ($MEP_{cond}\% = 43\%$).

Donc, sauf pour une participante, la TMS_{cond} a permis d'obtenir une SICI pour le FDI au repos (GL et les contrôles). Les $MEP_{cond}\%$ sont toutefois nettement plus

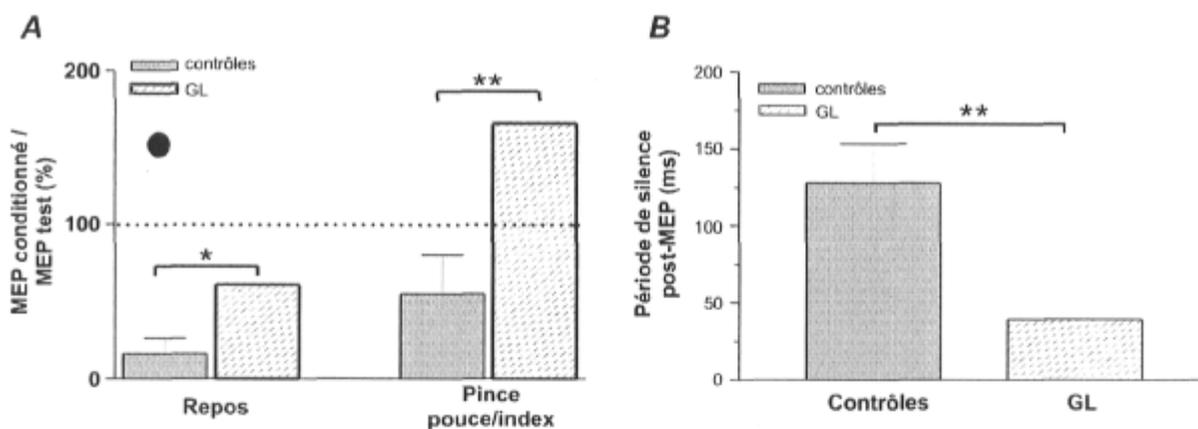


Figure 24 Doubles TMS et période de silence post-MEP chez GL et les contrôles.

A) Comparaison de l'effet des doubles TMS entre GL et les sujets contrôles alors que le FDI est au repos ou préactivé pour le maintien de la pince pouce/index. Le gros point noir indique la valeur du MEP_{cond} facilité pour le FDI au repos chez le sujet atypique retiré de l'analyse statistique. **B)** Comparaison de la durée de la période de silence post- MEP_{test} obtenu avec le FDI préactivé chez GL et les sujets contrôles. Les barres d'erreurs représentent l'écart type. * différence significative $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

grands chez GL que les contrôles (Ctrl. 16.4 % SD 10.0 ; GL 54 % ; $P = 0.02$). Par contre, dès que le FDI était préactivé pour le maintien de la pince, une SICI a été obtenue chez les contrôle et une facilitation des MEP_{cond} chez GL (Figure 24A Ctrl. 55.1% SD 25.5 ; GL 166% ; $P < 0.01$).

Période de silence : activité $GABA_B$

La durée de la SP était significativement plus longue chez les sujets contrôles que chez GL (Ctrl. 127.6 ms, SD 24.6 ; GL 38.7 ms, SD 4.8 ; $P < 0.001$, Figure 24B). Il est important de noter que la SP était systématiquement inférieure à 50 ms chez GL.

Modulation des réseaux excitateurs

Seuils moteurs

Avec le FDI au repos, le seuil moteur chez GL était de 58% de l'intensité maximale du stimulateur (MSO) et de 41.5 (± 4.9) chez les sujets contrôles (test-t, $P = 0.007$). Pendant le maintien de la pince, le seuil moteur de GL était de 36% MSO et de 35.6 % MSO (SD 9.5) chez les contrôles ($P = 0.9$, Figure 25A)

Amplitude du MEP test

Considérant que l'intensité des TMS test, exprimée en pourcentage du seuil moteur, est équivalente entre GL et les contrôles (1.2 x AMT et 1.19 x AMT, SD 0.06 respectivement ; $P = 0.6$), nous avons pu comparer l'amplitude du MEP_{test} lors du maintien de la pince pour contraster l'excitabilité corticospinale de GL avec celle du groupe contrôle (Figure 25B). L'amplitude du MEP_{test} est de 1.7 mV chez GL, alors qu'il est de 1.9 mV (SD 0.7) chez les contrôles ($P = 0.5$)

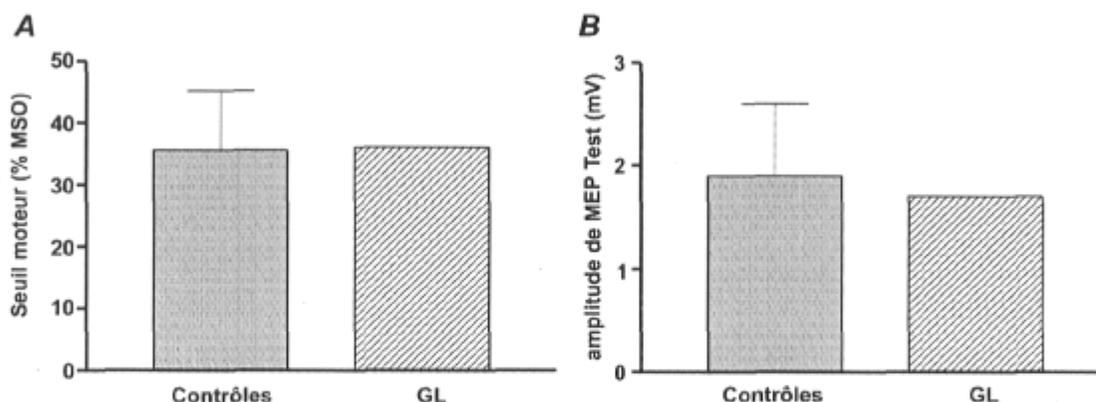


Figure 25 Seuil moteur et MEP_{test} chez GL et les contrôles.

A) Valeur de l'AMT du FDI préactivé dans le maintien de la pince pouce/index et exprimé en pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur (MSO). B) Amplitude du MEP_{test} du FDI actif. L'intensité des TMS_{test} est équivalente entre le groupe contrôle et GL. Les barres d'erreurs représentent l'écart type.

Discussion

Activité GABAergique et contraction musculaire volontaire chez la patiente désafférentée

Cette partie de l'étude montre clairement que chez GL, la mise volontaire sous tension musculaire perturbe dramatiquement l'activité des réseaux neuronaux GABAergiques de M1. Les doubles TMS sur un muscle au repos entraîne la réduction de l'amplitude du MEP_{test} (Kujirai et coll. 1993) vraisemblablement par le recrutement des neurones GABAergiques locaux de M1 par la TMS_{cond} recrutement qui mène à l'activation des récepteurs GABA_A des cellules corticospinales (Ziemann et coll. 1996a). Cette SICI du muscle au repos est bien observée chez GL qui a donc un équipement GABAergique existant au sein de M1, avec toutefois moins d'inhibition que chez les femmes de même âge (voir Figure 24A au repos). Cette SICI existe toujours chez les contrôles quand le FDI est actif (et même dans une population plus générale, voir étude 2). Par contre,

dès que le FDI est activé chez GL, les MEP_{cond} ne sont plus inhibés mais facilités. Nos résultats suggèrent que cette facilitation serait bien liée à la mise en activité du muscle plutôt qu'à la tâche réalisée. En effet, étant donné que le niveau de facilitation observé entre le maintien de la pince et l'abduction de l'index est comparable, ce renversement d'une inhibition à une facilitation chez GL ne serait pas simplement dû au changement de gain de recrutement des motoneurones alpha du FDI, tel que déjà démontré pour ces deux tâches de pince et d'abduction (Flament et al. 1993). Par exemple, le gain de recrutement du pool moteur du FDI n'est pas le même dans différentes tâches (Kernell and Hultborn 1990) et l'ordre de rang de recrutement des unités motrices n'est pas le même pour différentes directions d'action motrice (Thomas et al. 1986).

Par ailleurs l'intensité des TMS_{cond} est inférieure à l'AMT du FDI étant donné qu'aucun MEP du FDI n'est évoqué dans l'activité EMG du FDI. Donc, l'hypothèse d'une facilitation des circuits spinaux résultant de la génération de potentiels d'action dans la voie corticospinale par TMS_{cond} est éliminée. Par conséquent, nos résultats semblent suggérer que cette facilitation est d'origine intracorticale.

La durée de la période de silence post-MEP reflète aussi une perturbation majeure de l'activité des réseaux GABAergiques intracorticaux. La partie de la période de silence qui excède 50 ms est reconnue comme étant d'origine corticale (Inghilleri et coll. 1993) et liée à l'activité $GABA_B$ (Werhahn et coll. 1999). Le fait que chez GL, la période de silence soit toujours inférieure à 50 ms, suggère une perte totale des processus inhibiteurs $GABA_B$ et la seule contribution de phénomènes spinaux tels que l'hyperpolarisation (périodes réfractaires relatives et absolues) et l'inhibition récurrente des motoneurones alpha (Inghilleri et coll. 1993).

Conséquences de la désafférentation

Au fil des années, GL a su s'adapter aux nouvelles conditions sensorimotrices qui prévalent dans son système désafférenté donc sans aucune information proprioceptive sur elle-même et sur la position de son corps par rapport à son

environnement. Le contrôle de ses mouvements repose essentiellement sur l'information visuelle et sur ses expériences passées, donc par l'apprentissage d'une nouvelle tâche. GL est en mesure de réaliser la plupart des tâches quotidiennes comme manger, se vêtir, etc. Parmi les adaptations plus subtiles à sa condition, on peut citer en exemple la stratégie que GL a développé lui permettant de discriminer le poids d'un objet. En effet, avec les yeux ouverts, l'efficacité de GL à discriminer le poids d'objets de formes identiques est comparable à celle d'un groupe de sujet contrôles (Fleury et coll. 1995). Pour y parvenir, GL générerait un pulse de force constant pour le soulèvement de l'objet. Cette idée s'appuie sur des analyses cinématiques qui montrent que le pic d'accélération de l'objet soulevé par GL était inversement proportionnel à la masse de celui-ci. Plus l'objet est lourd, moins la vitesse que celui-ci atteint est grande. Donc, connaissant (inconsciemment) le pulse de force généré, GL elle peut utiliser sa vision pour détecter la vitesse atteinte par sa main et/ou l'objet qu'elle maintient et ainsi, déduire le poids de l'objet.

Les résultats physiologiques de notre étude suggèrent qu'à tout le moins, l'adaptation des circuits de M1 repose sur une modification des processus inhibiteurs (renversement de la SICI vers une facilitation des MEP_{cond} pour le FDI actif, perte de la composante corticale de la période de silence post-MEP_{test}) plutôt que des processus excitateurs. En effet, seuils moteurs et amplitudes des MEPs générés avec une TMS_{test} à 1.2 x AMT sont des paramètres qui reflètent l'excitation corticale et qui sont équivalents entre GL et les sujets contrôles. Nos données TMS qui montrent chez GL, modèle chronique de désafférentation, une perte des processus inhibiteurs lors de la mise sous tension du FDI, étendent davantage au niveau du contrôle moteur, les résultats d'études IRM qui ont montré que le fonctionnement GABAergique de M1 était perturbé par la désafférentation post-amputation d'une partie d'un membre (Capaday et coll. 2000; Chen et coll. 1998a) et en conditions expérimentales, lors de la désafférentation temporaire par blocage ischémique (Werhahn et coll. 2002).

Mécanismes potentiels impliqués dans la facilitation GABAergique chez GL

Les mécanismes neurophysiologiques qui mènent à la facilitation des MEP_{cond} du FDI pendant la mise sous tension musculaire chez GL sont encore inconnus. Deux hypothèses sont avancées.

La première hypothèse propose une réduction globale de l'inhibition GABAergique dans M1. Cette hypothèse est supportée principalement par trois observations : 1) La durée de la SP post-MEP est systématiquement inférieure à 50 ms (pas de composante corticale) ; 2) On observe une facilitation des MEP_{cond} de GL lorsque le FDI est actif ; 3) La SICI testée sur le FDI au repos est plus basse chez GL que chez les sujets contrôles (MEP_{cond} plus grand en amplitude).

Comme la SICI et la SP témoigne respectivement des niveaux d'inhibition GABA_A et l'inhibition GABA_B, il est peu probable que la baisse de l'inhibition soit liée à une baisse de l'affinité du neurotransmetteur GABA à son récepteur (GABA_A ou GABA_B), à moins bien sûr que les deux types de récepteurs ne soient affectés.

Par conséquent, il est raisonnable de penser que le changement de fonctionnement GABAergique chez GL se situe au niveau présynaptique ; il s'agirait d'une baisse de l'excitabilité des neurones GABAergiques. Dans le protocole des doubles TMS, l'effet net de la TMS_{cond} chez le sujet normal est une inhibition du MEP_{test} (amplitude du MEP_{cond} plus petite). On peut assumer que cette TMS_{cond} recrute à la fois des interneurones locaux excitateurs et inhibiteurs et que la balance excitation/inhibition favorise l'inhibition des cellules corticospinales (Devanne et coll., 1997). Dans l'éventualité où la désafférentation de GL a mené à une réduction spécifique de l'excitabilité des neurones GABAergiques, alors cette balance excitation/inhibition liée à l'activité de la circuiterie locale serait affectée. Ainsi, l'effet net de la TMS_{cond} deviendrait facilitateur.

Cette réduction de l'excitabilité des neurones GABAergiques pourrait également expliquer que la SP post-MEP soit systématiquement réduite à moins de 50 ms de durée. En effet, l'application d'une TMS_{test} mènerait aussi à un recrutement moins

important de neurones GABAergiques et par conséquent, moins de GABA serait libéré dans le milieu. Enfin, la présence de SICI avec le FDI au repos, mais réduite par rapport au sujet contrôle, s'expliquerait par un recrutement plus faible de neurones locaux excitateurs par la TMS_{cond}. Ainsi, avec le FDI au repos, l'inhibition serait la plus forte dans la balance excitation/inhibition.

La deuxième hypothèse s'appuie quant à elle sur les données récentes en neurobiologie cellulaire. Elles nous proposent un mécanisme potentiel pour ce renversement de la SICI en facilitation GABAergique chez GL. Fiumelli et coll. (2005) ont démontré que la décharge prolongée du neurone postsynaptique pouvait mener au renversement du potentiel du courant chlore (Cl⁻) induit par la fixation du GABA sur le récepteur GABA_A. Ce renversement du courant Cl⁻ serait attribuable à la réduction de l'activité d'un co-transporteur potassium-chlore, KCC2, que l'on retrouve dans la membrane des neurones. Cette baisse de l'activité de KCC2 est liée à l'augmentation de la concentration d'ions calcium (Ca²⁺) à l'intérieur du neurone des suites d'une stimulation prolongée. Cette diminution d'activité de KCC2 a pour conséquence d'augmenter la concentration intracellulaire en ions Cl⁻ de sorte qu'à l'ouverture de la conductance Cl⁻ par la fixation du GABA sur le récepteur GABA_A, le gradient électrotonique fera sortir les ions Cl⁻ de la cellule au lieu de les faire y pénétrer. Cette sortie d'ions négatifs amènera le potentiel de la membrane plus près de son seuil de dépolarisation, facilitant ainsi son recrutement.

Bien qu'un tel mécanisme cellulaire menant à de la facilitation GABAergique « chronique » chez GL demeure spéculatif, il permettrait cependant d'expliquer plusieurs de nos résultats. Premièrement, ce mécanisme sous-tendrait que la facilitation des doubles TMS survienne seulement pendant la mise sous tension musculaire (FDI actif). En effet, la diminution de l'activité de KCC2 est liée à une augmentation de la concentration intracellulaire en ions Ca²⁺. Cette augmentation se produit alors que le neurone décharge (activité musculaire), via l'entrée de Ca²⁺ en provenance du milieu extérieur de la cellule par l'ouverture de canaux voltage-dépendants et par une libération des ions Ca²⁺ des compartiments internes

de la cellule. Ensuite, on ne peut pas attribuer la facilitation GABAergique à une simple réduction du contenu GABAergique libéré dans les circuits de M1. En effet, si tel était le cas, on aurait dû observer une baisse de l'inhibition, voire une absence d'inhibition, sans pour autant observer une facilitation. En fait, le pourcentage de facilitation chez GL (MEP_{cond} par rapport à MEP_{test}) est équivalent au pourcentage d'inhibition obtenus chez les sujets en santé ; ceci pourrait laisser supposer que le contenu GABAergique relâché à la synapse est équivalent, mais avec des effets renversés. Finalement, certains auteurs suspectent que la diminution de l'activité de KCC2 pourrait être impliqué dans la génération de crise épileptique et de perte de contrôle moteur (Cohen et coll. 2002). À ce propos, il est intéressant de noter que lorsque GL doit soutenir une activité musculaire segmentaire pendant un certain temps, comme le maintien de la pince pouce/index, on observe une propagation des contractions musculaires dans tout le corps. Par exemple, quand la pince est maintenue à droite, on observera éventuellement une extension de la jambe et du bras gauches. La propagation de cette activité musculaire ressemble étrangement à la synchronisation de l'activité électrique qui mène à une hyperexcitation cérébrale pendant les crises d'épilepsie.

Nos données ne permettent pas de confirmer, ni d'infirmer l'une ou l'autre des hypothèses proposées. Une expérimentation supplémentaire qui pourrait permettre de trancher entre les deux mécanismes discutés consisterait à tester l'effet d'une dose de benzodiazépine sur l'amplitude des MEP_{cond} . La benzodiazépine augmente l'affinité du récepteur $GABA_A$ à liquer la molécule de GABA. Ainsi, selon la première hypothèse qui propose une réduction de l'excitabilité des neurones GABAergiques, l'administration d'une dose de benzodiazépine devrait entraîner une diminution de la facilitation du MEP_{cond} puisque selon ce scénario, le GABA conserve un effet inhibiteur. Par contre selon la deuxième hypothèse qui stipule que le GABA génère, chez GL, une facilitation de l'activité cellulaire, la potentialisation de l'affinité du récepteur $GABA_A$ devrait mener à une augmentation de la facilitation de MEP_{cond} .

VOLET 2 : Impact de l'absence de proprioception sur le couplage entre sites du cortex moteur primaire au cours d'une synergie musculaire proximo-distale.

Introduction

Comme nous l'avons mentionné en ouverture de ce chapitre, l'objectif de ce deuxième volet est de déterminer si les afférences proprioceptives contribuent de façon significative à la facilitation proximo-distale de la commande motrice du FDI préactivé pour le maintien de la pince pouce/index. Autrement dit, l'idée est de tester si l'absence d'informations proprioceptives chez GL a altéré les processus cortico-corticaux de réduction de la SICI au cours de la flexion du poignet.

Chez les personnes en santé, la facilitation proximo-distale du FDI est observée à la fois pendant la flexion active et la flexion passive du poignet. Puisque les afférences proprioceptives du poignet sont activées pendant les mouvements actifs et passifs du poignet, nous ne pouvons pas exclure leur potentielle contribution dans le recrutement des circuits corticaux de la synergie. Trois hypothèses peuvent être avancées quant au rôle potentiel des afférences proprioceptives dans notre protocole.

Premièrement, les afférences proprioceptives pourraient n'avoir aucune influence directe sur la facilitation. Dans ce cas, l'on pourrait suspecter que les mouvements passifs suscitent l'imagination du mouvement, reconnue pour activer les mêmes zones corticales que celles activées lors de l'exécution d'un mouvement (Stephan et Frackowiak 1996, Naito e al. 2002). Des études TMS ont aussi démontré une facilitation spécifique de la zone de M1 contrôlant le muscle principalement impliqué dans le mouvement imaginé (Abbruzzese et coll. 1999; Hashimoto et Rothwell 1999; Patuzzo et coll. 2003; Rossi et coll. 1998; Rossini et coll. 1999; Stinear et Byblow 2004; Yahagi et coll. 1996). Ainsi, on peut envisager que les mécanismes neuronaux de la facilitation proximo-distale seraient recrutés via

l'activation cérébrale due à l'imagination du mouvement, et non par l'influence des informations sensorielles.

Deuxièmement, le recrutement de la synergie (phase-dépendance) reposerait entièrement sur ces afférences périphériques proprioceptives qui influenceraient les structures corticales et ce, même pendant le mouvement actif.

Troisièmement, le retour proprioceptif pourrait influencer le gain des réseaux neuronaux lié à la commande motrice, afin d'augmenter l'efficacité du recrutement synergiste (facilitation du FDI phase-dépendante).

Pour élucider cette question, nous avons testé la modulation de l'excitabilité corticale du FDI avec les double TMS chez GL, alors qu'elle maintenait la pince, pendant des mouvements passif et actif du poignet. La désafférentation de GL nous permettait en effet de tester l'effet de l'absence de proprioception sur le recrutement de la synergie proximo-distale et par conséquent, de déterminer si une telle synergie dépend au moins en partie, de l'activité des réseaux neuronaux corticaux.

L'hypothèse la plus raisonnable est la troisième hypothèse, qui stipule que les afférences proprioceptives du poignet assistent la commande motrice dans le recrutement des liens cortico-corticaux de la synergie proximo-distale. Le volet 1 de ce chapitre a mis en évidence que les TMS_{cond} ont un effet facilitateur chez GL avec le FDI actif. Nous devrions donc mettre en évidence, chez GL, une plus grande facilitation des MEP_{cond} du FDI engagé dans le maintien de la pince pouce/index, pendant la flexion du poignet comparativement à l'extension, ceci résultant du recrutement des connexions cortico-corticales. Par contre, dû à l'absence d'informations proprioceptives, et selon l'hypothèse d'une participation des informations proprioceptives dans le phénomène de facilitation proximo-distale, nous ne devrions observer aucune différence de la modulation des MEPs du FDI entre flexion et extension passives du poignet chez GL avec le FDI actif.

Méthodologie

Participants

Une patiente (GL, 57 ans) et 4 sujets contrôles d'âge et de sexe appariés (54 ans \pm 4.6) ont participé à cette étude après avoir lu le formulaire de consentement éclairé approuvé par le comité d'éthique à la recherche de l'IRDPO.

Procédure expérimentale

La procédure expérimentale suivie dans cette étude correspond à celle décrite dans l'étude 2 (article #2). Tout ce qui concerne l'acquisition et les réductions des données EMG et cinématiques ainsi que les procédures entourant la technique des doubles TMS est en tout point identique. La seule différence réside dans le fait que la condition où la pince est maintenue seule n'a pas été testée. Le but principal de cette condition était d'évaluer l'influence de la variation de l'EMG du FDI telle qu'observée chez certains sujets entre la flexion et l'extension du poignet, sur la modulation de la SICI. Puisque la variation d'EMG n'a pas eu d'influence sur la SICI (voir Figure 18) cette condition n'a pas été testée dans ce volet de l'étude 3. Les doubles TMS ont été testées uniquement pendant les mouvements actifs et passifs de flexions et extensions du poignet.

Réduction des données

Pour comparer l'effet de la phase du poignet (flexion vs. extension) pendant les mouvements actifs et passifs entre GL et les sujets contrôles, nous avons eu recours à la construction d'un score. Cette réduction des données s'imposait du fait que les doubles TMS produisent un effet inhibiteur chez les contrôles et un effet facilitateur chez GL.

Calcul du score pour l'effet de la phase (flexion vs. extension)

L'amplitude des MEP_{cond} est d'abord exprimée en fonction de l'amplitude des MEP_{test} comme suit : $MEP_{cond}\% = (MEP_{cond} / MEP_{test}) \times 100$. Le score est la différence d'amplitude du $MEP_{cond}\%$ entre flexion et extension. Donc : score = $MEP_{condFlex}\% - MEP_{condExt}\%$. Un score positif ($MEP_{condFlex}\% > MEP_{condExt}\%$) indiquait que l'excitabilité corticale du FDI était plus grande pendant la flexion que pendant l'extension du poignet, sans différencier une levée d'inhibition (telle qu'anticipée chez les sujets contrôles) d'une augmentation de facilitation (telle qu'anticipée chez GL).

Analyses statistiques

La modulation de la SICI du FDI chez les sujets contrôles a été testée en utilisant la mesure de l'amplitude des MEPs en mV, à l'aide d'une ANOVA à mesures répétées (2 x 2 x 2) testant les facteurs mouvement (actif vs. passif), phase (flexion vs. extension) et stimulation (test vs. conditionnante).

La comparaison des données entre GL et les données moyennes des contrôles a été effectuée à l'aide d'un test t de Student, ajusté pour la comparaison d'un individu avec la moyenne d'un groupe (logiciel Statistica, version 6.0).

Résultats

Patrons moteurs et cinématiques

Malgré la perte des sensations kinesthésiques, GL a su bien réaliser la tâche motrice. La figure 26 présente les tracés EMG des muscles du poignet et du FDI ainsi que le tracé électrogoniométrique du déplacement angulaire du poignet chez un sujet contrôle et chez GL. Dans les deux cas, les muscles FCR et ECR du poignet démontrent une activation réciproque bien définie et sans co-contraction exagérée. L'EMG du FDI tend à augmenter pendant la flexion du poignet tel que déjà pris en compte dans les études 1 et 2 (Werremeyer et Cole 1997). Cette

augmentation EMG du FDI est de 6.75 ± 6 % MVC chez les sujets contrôles et de 6% MVC chez GL ($P > 0.05$).

Le tracé électrogoniométrique présente des trajectoires de mouvements plus variables et irrégulières chez GL que chez le sujet contrôle. Cela s'explique par le fait que la consigne était de se concentrer sur le feed-back de l'EMG du FDI affiché à l'écran de l'oscilloscope et GL n'avait pas d'informations visuelles sur la position de sa main. Une étude antérieure a en effet démontré que lorsque GL n'a pas de feed-back visuel de sa main, l'amplitude d'un mouvement cyclique change avec le temps (Nougier et coll. 1996). Conséquemment, cela occasionnait une désynchronisation du mouvement par rapport au rythme du métronome. Dans cette situation, une pause de quelques minutes était allouée à GL pour ensuite reprendre un mouvement synchronisé. Le déplacement total du poignet était confiné à l'intérieur de la zone commençant à la position neutre et se terminant au maximum de flexion, ce qui explique une amplitude totale réduite mais néanmoins stable.

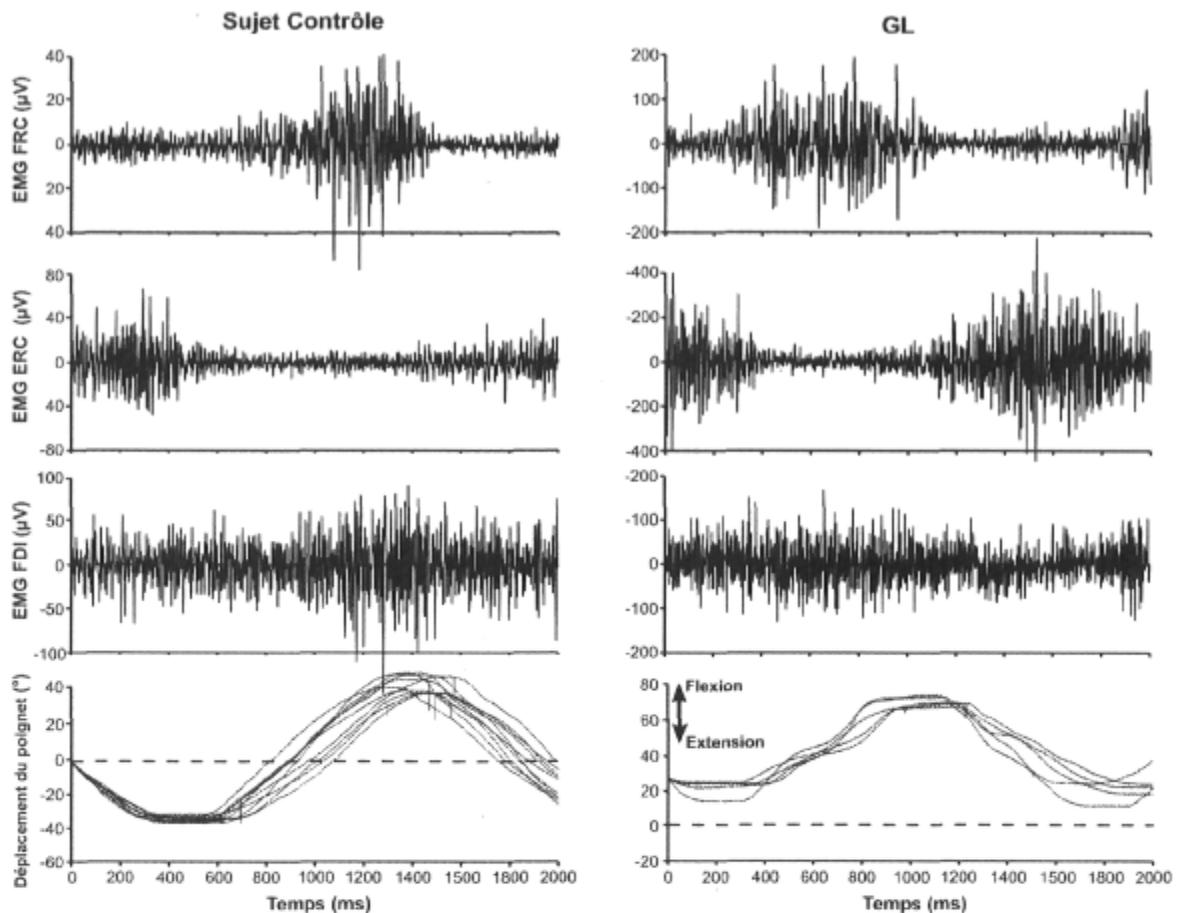


Figure 26 Patrons moteurs de GL et d'un contrôle.

EMG du fléchisseur (FCR) et de l'extenseur (ECR) radial du carpe et du FDI avec le tracé électrogoniométrique du déplacement angulaire du poignet au cours du maintien de la pince pouce/index avec mouvements volontaires du poignet (un sujet contrôle et GL). Les tracés EMG correspondent à une moyenne de 10 cycles de flexion/extension chez le sujet contrôle et à 5 cycles chez GL. Les tracés électrogoniométriques individuels sont superposés.

Intensité des TMS_{test} et amplitude des MEP_{test}

Chez chaque sujet, afin de mesurer l'effet des double TMS sur le même pool de cellules corticospinales dans chacune des conditions testées, l'intensité des TMS_{test} était ajustée de sorte à obtenir un MEP_{test} du FDI de même amplitude dans

toutes les conditions. Chez les sujets contrôles, l'ANOVA réalisée sur les intensités des TMS_{test} a révélé un effet de la phase du mouvement ($F_{1,3} = 19.2$; $P = 0.02$) indiquant que l'intensité de la TMS_{test} était plus grande pendant l'extension du poignet que pendant la flexion. Par ailleurs, la même analyse n'a pas détecté d'influence du type de mouvement (actif vs. passif) ou de la phase du mouvement (flexion vs. extension) sur l'amplitude des MEP_{test} ($P > 0.05$), signifiant que l'intensité des TMS_{test} a été ajustée correctement pendant chaque expérimentation.

Chez GL, l'intensité des TMS_{test} était réglée à 42% MSO pour la flexion active et pour les mouvements passifs alors qu'elle était augmentée à 46% MSO pendant l'extension active. L'amplitude des MEP_{test} du FDI obtenus était équivalente à travers les conditions (ANOVA : $P = 0.16$), quoique légèrement supérieure pendant les mouvements actifs (Flex = 1.9 mV ; Ext. 1.6 mV) comparés aux passifs (Flex = 1.1 mV ; Ext = 1.3 mV).

Amplitude des MEPs conditionnés (SICI du FDI)

Les sujets contrôles présentaient une baisse de la SICI du FDI pendant la flexion du poignet comparativement à l'extension, telle que déjà démontrée dans l'étude 2. En effet, l'ANOVA a détecté une interaction entre les facteurs Phase (flexion vs. extension) et Stimulation (TMS_{test} vs. TMS_{cond}) ($F_{1,3} = 14.0$; $P = 0.03$). L'analyse supplémentaire révèle que l'amplitude des MEP_{cond} du FDI est plus grande en flexion du poignet qu'en extension (Flex 1.6 ± 0.6 mV, Ext 0.7 ± 0.3 mV ; $P = 0.02$, voir Figure 27 A et B).

Chez GL, et tel que présenté dans le premier volet de l'étude 3, la TMS_{cond} a entraîné une facilitation des MEP_{cond} . Et tel qu'anticipé, la modulation de la facilitation a été différente entre mouvements actifs et passifs du poignet (Figure 27 C et D). Les $MEP_{cond}\%$ sont de 210 % ($P < 0.01$) pendant la flexion active et de 133% ($P = 0.1$) pendant l'extension active. Pour les mouvements passifs, les $MEP_{cond}\%$ sont respectivement de 218% ($P < 0.01$) et de 215% ($P = 0.01$) pour la flexion et l'extension.

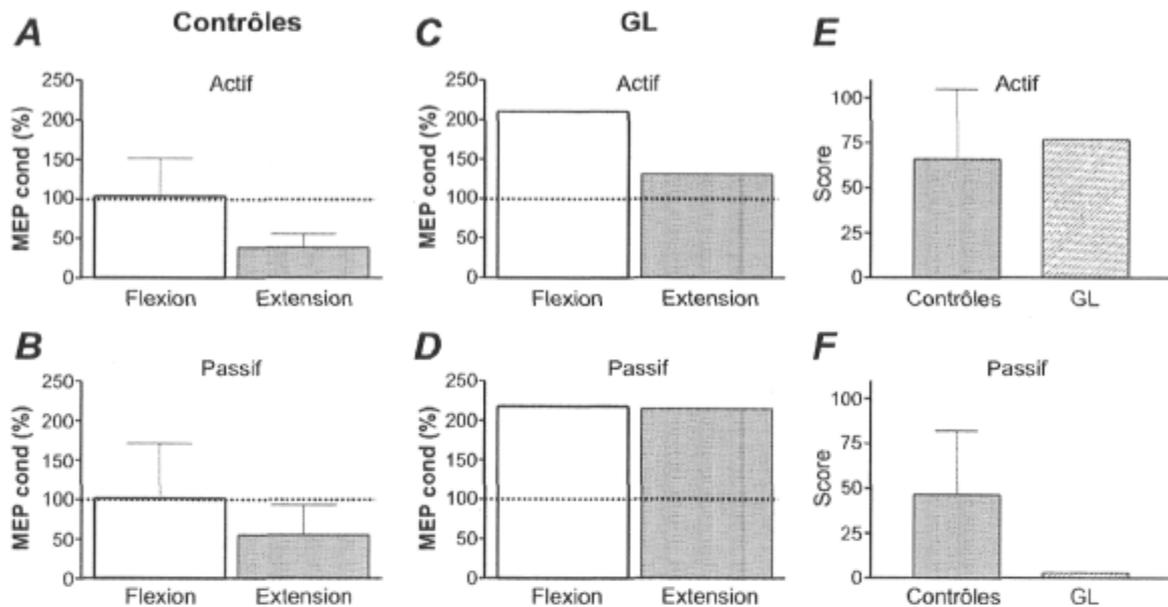


Figure 27 Double TMS pendant la synergie proximo-distale chez GL et les contrôles.

MEP_{cond}% du FDI actif pendant la pince pouce/index au cours des mouvements actifs et passifs du poignet chez les sujets contrôles (A et B) et chez GL (C et D). La phase du mouvement du poignet a un effet principal avec une SICI du FDI réduite en flexion (A et B). Les parties E et F présentent le score des MEP_{cond}% des contrôles et de GL (Flexion - Extension). Les barres d'erreurs indiquent l'écart-type.

Le score établissant la différence d'excitabilité de la zone du FDI actif (SICI du FDI actif) entre flexion et extension du poignet (Figure 27 E et F) a permis de comparer l'effet de l'exécution d'un mouvement actif ou passif entre GL et les sujets contrôles. Pour les mouvements actifs du poignet, le score moyen des sujets contrôles (65.5 % ± 39) et celui de GL (77 %) étaient comparables ($P = 0.6$). Pour les mouvements passifs, la MEP_{cond}% ayant été équivalent entre flexion et extension du poignet chez GL, le score est de 3%. Le score moyen des contrôles en passif est nettement supérieur (47.0 % ± 35). Toutefois, la variabilité des scores entre les sujets contrôles pour les mouvements passifs du poignet fait en sorte que

cette différence entre GL et les contrôles n'atteint pas la significativité statistique ($P = 0.09$).

Discussion

Les résultats des sujets contrôles ont confirmé l'existence d'une facilitation proximo-distale de l'excitabilité intracorticale du FDI pour les mouvements actifs et passifs du poignet. L'absence de différence des scores de GL entre flexion et extension passives du poignet suggère fortement que les réafférences proprioceptives des muscles du poignet sont impliquées dans la modulation phase-dépendante de l'excitabilité intracorticale du FDI chez les sujets contrôles. Chez GL les doubles TMS génèrent une facilitation des MEPs (volet 1) : nous avons observé que la facilitation des MEPs du FDI était a) plus grande pendant la flexion active que pendant l'extension active et b) équivalente entre flexion et extension passives.

Ces résultats suggèrent d'abord que le recrutement de la synergie proximo-distale s'opère, du moins en partie, par l'entremise d'un signal d'origine centrale lié à la commande motrice des mouvements du poignet. Ceci est supporté par le fait que chez GL, le contrôle volontaire du mouvement de flexion/extension du poignet repose entièrement sur une commande motrice de type « feedforward » (Kristeva et coll. 2006). En effet, sans feed-back visuel, GL n'a accès à aucune information sensorielle pour guider l'exécution de son mouvement. Bien que le montage expérimental ne masquait pas de façon particulière le poignet et la main de GL, son attention visuelle était entièrement portée sur le contrôle de l'EMG du FDI affiché à l'oscilloscope. Cette affirmation tient compte des propos rapportés par GL lorsqu'elle fut questionnée à cet effet et aussi du fait que son contrôle de l'EMG du FDI était tout à fait semblable aux sujets contrôles. Cette dernière observation est importante puisque GL est incapable de maintenir une force constante sur une période prolongée sans feed-back visuel (Lafargue et coll. 2003). À l'inverse, ses mouvements du poignet étaient beaucoup moins constants que ceux des sujets

normaux, que ce soit en terme de fluidité du mouvement ou encore en terme de persistance de la synchronisation des flexions/extensions avec le métronome. Si GL avait contrôlé visuellement ses mouvements du poignet, elle aurait vraisemblablement été en mesure de conserver cette synchronisation (Nougier et coll. 1996). Il est donc possible de dire avec confiance que les mouvements du poignet chez GL étaient effectués en mode « feedforward » et donc, que la commande centrale émanant des représentations internes de l'action a permis le recrutement des liens cortico-corticaux de la synergie chez GL.

Ces résultats de GL pendant les mouvements volontaires (modulation de la SIC1 phase-dépendante) réfutent l'hypothèse 2 selon laquelle, seules les afférences proprioceptives du poignet sont impliquées dans le recrutement de la synergie. Les résultats de GL pendant les mouvements passifs (pas de différence entre flexion et extension du poignet) réfutent l'hypothèse 1 selon laquelle le recrutement de la synergie serait uniquement dû à l'imagination du mouvement générée par le rythme du métronome. On sait que la simple imagination d'un mouvement active de façon semblable les aires motrices corticales recrutées lors de la préparation et l'exécution d'un mouvement (Naito et coll. 2002; Stephan et coll. 1995) et M1 fait partie de ces aires motrices recrutées (Abbruzzese et coll. 1999; Hashimoto et Rothwell 1999; Patuzzo et coll. 2003; Rossi et coll. 1998; Rossini et coll. 1999; Stinear et Byblow 2004; Yahagi et coll. 1996).

L'absence de l'effet de phase sur la modulation de l'excitabilité du site du FDI pendant les mouvements passifs du poignet vient éclaircir ce point. En effet, considérons la facilitation proximo-distale observée pendant la flexion passive chez les personnes en santé comme étant engendrée par l'imagination du mouvement conditionné par le stimulus auditif. On devrait alors anticiper une modulation semblable de la facilitation du site du FDI pendant les mouvements passifs de GL, puisque cette modulation ne dépendrait en aucun cas de la présence ou de l'absence d'afférences périphériques. Comme il n'y a pas de modulation de la SIC1 en passif, l'hypothèse du recrutement de la synergie par l'imagination du mouvement peut être rejetée.

Ceci est en accord avec des résultats obtenus par Reddy et coll. (Reddy et coll. 2001) sur deux patients avec déficits sensoriels majeurs (neuropathie sensorielle pure). Les auteurs ont utilisé l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) pour comparer l'activité des régions corticales motrices chez les patients et des personnes en santé au cours de mouvements de flexions/extensions actives et passives de l'index. Les résultats indiquaient que l'activité corticale était semblable pendant les mouvements actifs et passifs chez les personnes en santé. Chez les patients, l'activité corticale était semblable à celle des personnes en santé pendant les mouvements actifs, alors qu'aucune activité corticale n'a été détectée pendant les mouvements passifs. Ceci supportait que l'activité corticale générée par les mouvements passifs chez les personnes en santé, n'était pas le résultat de l'imagination ou d'une transformation perceptivo-motrice du mouvement (observation du stimulus visuel – évocation du mouvement). Elle était plutôt liée aux réafférences sensorielles, qui n'étaient pas fonctionnelles chez les patients.

Les résultats des études 1 et 2 du doctorat proposent que chez les sujets en santé, la facilitation proximo-distale dynamique est le résultat d'une levée d'inhibition au niveau du site M1 du FDI au cours de la flexion du poignet (étude 2), que cette levée d'inhibition peut être combinée à une augmentation de l'excitabilité corticospinale du FDI (étude 1), qui serait, elle, en lien avec l'activité de la zone corticale du fléchisseur du poignet (étude 1). Cette organisation fonctionnelle reposerait sur une connectivité inter-site qui permettrait de recruter les muscles proximaux et distaux travaillant en synergie. Les réafférences proprioceptives en provenance des muscles du poignet agiraient comme des modulateurs dynamiques pour le recrutement phase-dépendant de ces connections cortico-corticales. Ceci est supporté par les travaux de Cheung et coll. (Cheung et coll. 2005) qui ont proposé que l'organisation des mouvements complexes s'articule autour de synergies motrices activées par des commandes centrales sur lesquelles les afférences sensorielles assurent un contrôle régulateur. Une considération importante est de comprendre comment, en condition active, cette

modulation de l'excitabilité intracorticale du FDI reste phase-dépendante chez GL qui est dépourvue de toute réafférence sensorielle.

Le mécanisme de contrôle de l'excitabilité corticale chez GL ne serait pas une levée d'inhibition mais une gestion de la facilitation GABAergique. En effet, une analyse plus minutieuse de la figure 27 montre qu'il s'agit plutôt d'une diminution de la facilitation du FDI pendant l'extension. Cette proposition s'articule autour du fait que le pourcentage de facilitation pendant la flexion active est équivalent à celui observé pendant les flexions et extensions passives et supérieur à celui de l'extension active : la facilitation des MEP_{cond} du FDI semblent diminuée au cours de l'extension active du poignet par rapport à toutes les autres conditions. La modulation proximo-distale pour la synergie « pince pouce/index – flexion du poignet » chez GL serait donc plutôt liée à une diminution de la facilitation du FDI pendant l'extension du poignet.

Le premier volet de cette étude a montré que la facilitation n'est observée chez GL que lorsque le FDI est préactivé pour le maintien de la pince. Nous pourrions dès lors supposer que la facilitation du FDI observée en flexion active et dans les mouvements passifs ici, correspond à un niveau de base (facilitation par défaut) maintenu pour l'activation du FDI. Ainsi, chez GL, une des stratégies utilisées par son système pour la modulation phase-dépendante de l'efficacité de la commande motrice serait non pas de diminuer le niveau d'inhibition (SICI) du FDI dans une condition synergiste (flexion du poignet), mais de diminuer le niveau de facilitation dans la condition non synergiste (extension du poignet).

L'origine de ce changement de stratégie demeure encore incertaine. D'une part, on peut envisager que la désafférentation a rendu les circuits horizontaux unissant les zones proximales et distales non opérationnels et qu'avec le réapprentissage moteur et les conditions neurophysiologiques qui prévalent dorénavant chez la patiente, la synergie s'est reconstruite en utilisant cette nouvelle stratégie. D'autre part, on peut concevoir que les liens horizontaux en place avant la désafférentation sont demeurés fonctionnels mais que les bouleversements

neuropharmacologiques qui ont vraisemblablement eu lieu après l'atteinte périphérique (par exemple une réduction globale de l'innervation GABAergique), génèrent ce nouveau patron de recrutement de la synergie. En effet, la désafférentation chronique modifie le fonctionnement des circuits inhibiteurs GABAergiques au sein de M1 (Capaday et coll. 2000; Chen et coll. 1998a) et prive les structures corticales somesthésiques de leurs innervations lemniscales. Ceci peut avoir pour effet la modification des cartes corticales au niveau de M1 qui ne reçoit plus les informations somesthésiques primaires et secondaires (absentes) par le cortex prémoteur ; les conséquences peuvent être le remaniement des circuits corticaux par manque d'informations sensorielles, une augmentation d'excitabilité de l'aire motrice supplémentaire pour pallier le manque d'informations sensorielles ou même une compensation fonctionnelle par une réorganisation du contrôle moteur en cartes visuomotrices.

La désafférentation massive de la patiente constitue un modèle idéal pour tester l'effet de l'absence d'afférences sensorielles sur l'organisation du contrôle moteur. Il faut toutefois garder à l'esprit que GL a su s'adapter de façon inouïe à sa nouvelle réalité. D'un point de vue fonctionnel, son habileté à manipuler des objets avec ses mains, qui en quelque sorte lui sont complètement étrangères du fait qu'elle n'en a aucune sensation, est tout à fait fascinante. Cette habileté repose uniquement sur sa vision et la mémoire qu'elle a de l'action devant être réalisée et de la commande motrice associée. Par exemple, GL peut dans une certaine mesure, discriminer le poids d'un objet soulevé (Fleury et coll. 1995) lorsqu'elle a accès à un feed-back visuel. De plus, elle est aussi efficace que les contrôles à calibrer la production de différents niveaux de force (Lafargue et coll. 2003). Ces adaptations fonctionnelles sont nécessairement soutenues par une réorganisation anatomo-physiologique de son cerveau.

Les deux volets présentés dans cette étude soulèvent toute une série d'interrogations quant aux conséquences d'une désafférentation massive sur l'adaptation des mécanismes neurophysiologiques impliqués dans la construction des commandes motrices. Bien que dans l'ensemble, les résultats sur la synergie

obtenus chez GL s'intègrent bien à l'idée d'une influence conjointe, mais non obligatoire de la commande motrice et des afférences proprioceptives proximales sur la commande distale, il demeure important de considérer que nos conclusions reposent sur des observations obtenues chez une seule patiente. De même, une investigation plus approfondie des mécanismes neurophysiologiques qui sous-tendent l'effet différent des doubles TMS chez la patiente permettrait d'appuyer plus solidement notre interprétation des résultats. Souhaitons que les développements de la technologie nous permettent d'investiguer davantage le potentiel d'adaptation du cerveau pour mieux comprendre comment contribuer au développement d'approches thérapeutiques efficaces pour réactiver des fonctions motrices altérées.

Conclusion

Retour sur les études

L'objectif de cette thèse de doctorat était principalement d'apporter de nouvelles évidences quant à l'organisation intégrée de la commande motrice de muscles distaux participant à la réalisation de tâches motrices multi-articulaires. Comme le contrôle moteur distal est souvent lourdement affecté à la suite d'une atteinte du système nerveux central, comme par exemple lors d'un accident vasculaire cérébral (Kwakkel et coll. 2003), une meilleure connaissance des mécanismes neurophysiologiques qui contrôlent la musculature distale pourrait avoir un impact non négligeable pour le développement de nouvelles orientations thérapeutiques en neuroréadaptation.

Les synergies

L'hypothèse de travail sur laquelle s'appuie l'ensemble du travail propose que la réalisation efficace d'une tâche multi-articulaire soit assurée par des synergies motrices qui coordonnent l'activité des muscles proximaux et des muscles distaux. Une telle organisation proximo-distale réduirait la complexité de la commande motrice. En effet, plutôt que d'assurer le contrôle individuel de chacun des muscles nécessaires à l'exécution de la tâche, la commande ciblerait plutôt l'activation d'un nombre réduit de synergies qui chacune, coordonnerait de façon autonome l'activité des muscles synergistes. Cette fonctionnalité des systèmes moteurs résout en partie le problème de la redondance des degrés de liberté (Bernstein 1967). D'un point de vue anatomique, ces synergies reposeraient sur un réseau organisé de projections horizontales dans le cortex moteur primaire (Donoghue et coll. 1992; Huntley et Jones 1991; Landry et coll. 1980; Park et coll. 2001; Schneider et coll. 2001; Schneider et coll. 2002), qui unirait les sites de contrôle des musculatures proximale et distale. D'un point de vue physiologique, le recrutement fonctionnel des sites proximaux et par conséquent des liens synaptiques entre sites moteurs corticaux, mènerait à la facilitation du site distal,

de sorte à augmenter l'efficacité de sa commande motrice (Devanne et coll. 2002; Dominici et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2006). On qualifierait alors la synergie de « *synergie motrice proximo-distale* ».

Le modèle expérimental utilisé

La pince pouce/index exécutée pendant des mouvements cycliques de flexion et d'extension du poignet a servi de modèle expérimental pour l'ensemble des études de la thèse. Notre objectif était de caractériser l'influence proximale des mouvements du poignet sur l'efficacité de la commande motrice du FDI, le muscle abducteur de l'index qui assiste le maintien de la pince. Pour ce faire, nous avons eu recours à différents protocoles utilisant les TMS du site M1 du FDI.

La technique des TMS et son utilisation en recherche chez l'humain ont connu un essor fulgurant depuis son avènement dans les années 80 (Barker 1985). Évidemment, la partie du territoire cortical recrutée par les TMS n'est pas aussi focalisée que celle recrutée par microstimulations corticales en expérimentations animales (faible résolution spatiale). Néanmoins, elles constituent un moyen plus que raisonnable pour tester l'excitabilité de M1 chez l'humain éveillé. De plus, le fait que a) les sites de M1 qui contrôlent la musculature distale du membre supérieur ont des seuils moteurs plus bas que les sites de la musculature plus proximale et b) les bobines en huit utilisées génèrent une stimulation plus focalisée, nous permet de penser que les TMS ont recruté relativement spécifiquement les sites distaux de M1. Toutefois, même si la technique des TMS a une résolution spatiale limitée, elle présente une résolution temporelle particulièrement bonne (de l'ordre du millième de seconde). Les TMS nous ont donc permis de tester M1 à des intervalles de temps très précis.

Une étude pilote menée dans notre laboratoire sur quatre participants indiquait que l'excitabilité corticospinale du FDI telle que testée par TMS simples, était plus grande pendant la flexion du poignet que pendant l'extension. Selon l'idée des synergies proximo-distales organisées sur la base de liens synaptiques

horizontaux dans M1, ces données préliminaires semblaient supporter l'hypothèse de l'existence d'une synergie « pince pouce/index - fléchisseurs du poignet ». Les trois études de cette thèse ont permis de tester les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans le contrôle intégré de la pince pouce/index sous influence des mouvements du poignet. À ce jour, c'est le premier travail qui se soit intéressé à la physiologie d'une synergie interarticulaire au cours d'une tâche dynamique effectuée par le membre supérieur; les études précédentes dans la littérature ont posé des hypothèses sur l'organisation du contrôle moteur synergiste à partir de tâches motrices statiques (pointage) ou à partir de positions du membre supérieur « mimant » en statique le positionnement des segments observé lors d'un mouvement réel (Devanne et coll. 2002; Dominici et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2006).

Facilitation proximo-distale de l'excitabilité corticospinale du FDI

La première étude du doctorat a confirmé les résultats des données pilotes et démontré davantage l'augmentation de l'excitabilité corticospinale du FDI pendant la flexion du poignet. Nous avons d'ailleurs observé que les MEPs du FDI étaient plus facilités au moment du pic d'activité EMG du fléchisseur du poignet. À l'inverse, aucune corrélation n'a été observée entre l'inhibition des MEPs pour l'extension du poignet et l'activité des extenseurs. La facilitation proximo-distale du FDI en flexion du poignet telle que démontrée dans l'étude 1 tend à supporter l'existence d'une synergie « pince pouce/index - fléchisseur du poignet ».

Contrairement à ce qui était attendu, la facilitation proximo-distale du FDI a aussi été observée pendant la flexion cyclique passive du poignet. Dès lors, la possibilité que l'excitabilité corticospinale du FDI soit influencée par le recrutement des fibres fusimotrices de type II (statiques) et/ou de type Ia (statiques/dynamiques) et/ou des récepteurs capsulaires renseignant sur la position articulaire, a été envisagée. La potentielle contribution des afférences de type II et des récepteurs capsulaires a été éliminée (du moins dans notre protocole) étant donné que le positionnement statique du poignet en flexion et en extension n'a pas eu d'influence claire sur la

modulation des MEPs du FDI. Donc, les résultats en passif ne pouvaient s'expliquer que par l'activité des fibres des muscles du poignet. Cette observation imposait la prudence dans l'interprétation des résultats, notamment quant au niveau cortical vs. spinal où s'orchestrait la facilitation des MEPs du FDI.

Néanmoins, étant donné que,

1- la facilitation était corrélée avec le pic d'activité EMG du fléchisseur du poignet pendant les mouvements actifs (volontaires),

2- cette corrélation n'était pas liée aux paramètres cinématiques du mouvement (mêmes paramètres cinématiques pendant mouvements actifs et passifs mais aucune corrélation en passif entre facilitation des MEPs et intervalle de temps testé),

3- à ce jour, aucune évidence ne montre de connexions hétéronomes entre les afférences du groupe I des fléchisseurs du poignet et des muscles intrinsèques de la main

4- les différents niveaux de contractions isométriques des muscles du poignet avec la main en position neutre n'ont pas induit de modulation de l'excitabilité corticospinale du FDI; ceci a éliminé dans notre protocole la possible contribution de cellules corticospinales divergentes vers les motoneurones des musculatures proximales et distales (voir McKiernan et al. 1998),

l'origine cortico-corticale de la facilitation des MEPs du FDI était favorisée par rapport à l'hypothèse spinale. Par ailleurs, la réduction de la durée de la période de silence post-MEP du FDI pendant la flexion du poignet permettait d'envisager la participation de la modulation des processus inhibiteurs dans le contrôle de la commande distale.

Les résultats de l'étude 1 ont donc soulevé trois questions cruciales concernant l'organisation de la synergie proximo-distale testée : 1- Les réseaux neuronaux supportant la synergie sont-ils réellement situés dans le cortex moteur primaire? 2-

Quel rôle jouent les afférences proprioceptives dans le recrutement de la synergie en fonction de la phase du mouvement cyclique du poignet? 3- Dans quelle mesure les processus inhibiteurs interviennent-ils dans le contrôle de la synergie?

Pour répondre à ces questions, nous avons utilisé le paradigme des double TMS dans l'étude 2. Cette technique nous permettait de tester la modulation de l'inhibition GABA_A du site M1 du FDI. Donc la technique permettait de répondre aux questions 1 et 3 soulevées à la suite de l'étude 1. La SICI du FDI a été testée pendant les mouvements actifs et passifs du poignet. Pendant les mouvements actifs, la SICI a été évaluée aux pics d'activité EMG des muscles fléchisseurs et extenseurs du carpe. Pendant les mouvements passifs, elle a été évaluée aux intervalles de temps pendant le déplacement du poignet qui correspondaient aux dates des pics EMG des muscles du carpe pour les mouvements actifs. Les doubles TMS testent des mécanismes intracorticaux, donc déterminer la modulation de la SICI du FDI pendant les mouvements passifs du poignet permettait de préciser si les afférences proprioceptives du poignet avaient une influence au niveau des processus corticaux régissant la SICI (éléments de réponse à la question 2).

Contrairement à l'étude 1, le niveau d'EMG du FDI devait être contrôlé en temps réel au cours des expérimentations dans cette étude 2, et ce, dans chacune des conditions. Cette rigueur imposée par les exigences méthodologiques que nécessite la mesure de la SICI pour des muscles préactivés n'a toutefois pas perturbé le comportement des participants qui avaient pour consigne de suivre le rythme du métronome avec les mouvements de flexions/extensions du poignet. Les mesures TMS étaient prises pendant ces mouvements, en continu, et les participants ne savaient jamais quand l'essai était accepté ou rejeté. En effet, lorsque une TMS était appliquée, le logiciel d'acquisition indiquait à l'expérimentateur si l'EMG du FDI mesuré sur les 50 ms précédant la TMS respectait la fenêtre d'acceptation de l'EMG (fixée en début de la séance, voir Fig. 17). Selon que la valeur de l'EMG se trouvait ou non dans la fenêtre d'acceptation, l'expérimentateur acceptait ou refusait l'essai, à l'insu du sujet.

Levée d'inhibition intracorticale du FDI avec la flexion du poignet

Les résultats de l'étude 2 concordent avec ceux de l'étude 1. La SICI du FDI a diminué pendant la flexion du poignet comparativement à l'extension du poignet.

Cette réduction de la SICI du FDI n'était pas liée à l'augmentation de l'activité EMG de base du FDI telle qu'observée pendant la flexion du poignet chez plusieurs sujets. En effet, la SICI du FDI n'a pas été changée quand cette augmentation d'activité EMG du FDI a été testée en condition statique (maintien de la pince seule). De plus, le fait que la SICI du FDI testée pendant la pince seule était équivalente à celle mesurée pendant l'extension du poignet, favorisait la thèse d'une levée de la SICI pendant la flexion plutôt qu'une augmentation de la SICI pendant l'extension.

L'étude 2 apportait donc des arguments supplémentaires en faveur de l'existence d'une synergie proximo-distale « pince pouce/index - fléchisseur du poignet » articulée, au moins en partie, dans les réseaux neuronaux de M1. L'idée de l'organisation de la synergie proximo-distale liée à la désinhibition du site distal était d'ailleurs en accord avec des expérimentations animales récentes, utilisant la microstimulation corticale chez le chat anesthésié (Schneider et coll. 2002).

Notons finalement qu'il n'est pas évident d'établir que la facilitation des MEPs du FDI testée avec la simple TMS dans la première étude soit causée par la simple réduction de la SICI testée avec la double TMS. En effet, la facilitation corticospinale et la levée de la SICI sont vraisemblablement d'origine différente (Reynolds et Ashby 1999). Il serait plus prudent de proposer ici que chez l'homme, la réduction de la SICI combinée à une augmentation de l'excitation contribue à la facilitation cortico-corticale proximo-distale pour le recrutement de synergie musculaire interarticulaire.

Pénétrabilité et contribution des réafférences proprioceptives

Les mouvements passifs du poignet ont entraîné une modulation de la SICI du FDI équivalente à celle détectée pendant les mouvements actifs. Ceci supporte que les réafférences proprioceptives du poignet influencent la modulation de l'excitabilité corticospinale observée dans l'étude 1. En d'autres termes, ceci montre que ces réafférences sensorielles ont accès aux réseaux moteurs corticaux contrôlant le recrutement de la synergie proximo-distale.

La synergie motrice proximo-distale pourrait être gouvernée à la fois a) par des signaux d'origine centrale, liés à la double commande volontaire de la pince et des flexions et extensions du poignet et b) par des signaux d'origine périphérique, telles que les réafférences proprioceptives du poignet. Toutefois, un tel mécanisme demeurerait hypothétique après les études 1 et 2 : en effet, pendant le mouvement volontaire, il est difficile de dissocier réafférences sensorielles et efférence motrice relatives aux muscles du poignet et de comprendre leur contribution relative sur le recrutement de la synergie. À cet effet, la possibilité que les afférences proprioceptives modulent, à elles seules, l'activité des réseaux corticaux de la synergie ne pouvait pas être exclue au vu des résultats en condition de mouvement passif du poignet. Par ailleurs, le recrutement de la synergie en passif aurait pu être induit lors d'une imagination motrice de la tâche par le sujet (« motor imagery ») ou bien par l'observation des mouvements passifs avec intention de les reproduire (action-observation), deux processus reconnus pour induire des patrons d'activation cérébrale identiques à ceux observés pour une action réelle (Fadiga et coll. 1995; Strafella et Paus 2000), voir pour revue (Jackson et coll. 2001).

L'étude 3 chez la patiente désafférentée (GL dépourvue de toute proprioception) a permis de préciser l'influence des réafférences proprioceptives. Rappelons que cette perte de proprioception vient d'une dégénérescence spécifique des fibres sensorielles de gros diamètre, conséquemment à une polyneuropathie d'origine inconnue. Cependant, l'intégrité des fibres motrices est intacte (Forget et Lamarre 1987) ce qui permettait à GL d'effectuer la consigne, maintien de la pince pendant

des mouvements du poignet, sans trop de difficulté. Sa condition neurologique faisait de GL un modèle idéal pour dissocier l'influence du signal d'origine périphérique de l'influence du signal d'origine corticale sur l'activation de la synergie proximo-distale.

GL a été testée avec le protocole des doubles TMS. Les résultats obtenus en lien avec la synergie ont permis de poser des hypothèses quant au rôle des afférences proprioceptives du poignet sur la commande du FDI. Cependant les effets des doubles TMS sur la modulation des MEPs du FDI (MEP_{cond}) a été tout à fait surprenante.

Tout d'abord, en ce qui concerne la synergie, nous avons observé que les MEP_{cond} du FDI de GL étaient facilités pendant la flexion volontaire du poignet comparativement à l'extension. Puisque GL n'a pas d'afférences proprioceptives, cette facilitation confirmait que le signal d'origine corticale lié à la commande volontaire des muscles du poignet était intimement lié au recrutement de la synergie proximo-distale. Du même coup, cette observation discréditait l'hypothèse alternative selon laquelle, seules les réafférences proprioceptives sont à l'origine de l'activation de la synergie chez les personnes en santé. Pendant les mouvements passifs, l'excitabilité du site M1 du FDI n'a pas été modulée en fonction de la phase du mouvement du poignet chez GL vraisemblablement en raison de l'absence de proprioception. Il est donc raisonnable de conclure que chez les personnes en santé, les informations proprioceptives issues des muscles du poignet contribuent au recrutement de la synergie proximo-distale. L'idée d'un recrutement de la synergie par la seule imagination du mouvement ne serait alors pas retenue.

En somme, les résultats obtenus avec GL nous ont permis d'établir l'influence combinée des signaux d'origine corticale et périphérique liés à l'activité de la musculature proximale sur la modulation de l'efficacité de la commande distale. Mais avant de pousser plus loin une réflexion sur l'organisation possible de la

synergie proximo-distale, soulignons d'abord les résultats surprenant obtenus avec GL lors de la double TMS de M1.

Les conséquences d'une désafférentation, comme celle dont GL a été victime, sont majeures en termes de mobilité et de mouvement segmentaire et les incidences sur le contrôle moteur semblent évidentes. Du jour au lendemain, seule la vision permettait à GL de contrôler la plupart de ses mouvements. Dans le contexte de cette nouvelle réalité sensorimotrice, GL a dû réapprendre à devenir fonctionnelle dans une panoplie d'activités motrices réalisées au quotidien. Le potentiel de plasticité des connexions neuronales du cerveau étant désormais bien reconnu, force est d'admettre qu'une telle perte d'informations sensorielles combinée à un réapprentissage moteur s'accompagne nécessairement de grandes transformations de l'activité cérébrale. Nos résultats indiquent clairement que le contrôle inhibiteur GABAergique dans M1 est très altéré chez GL. La facilitation (et non l'inhibition) des MEP_{cond} et l'absence d'une période de silence post-MEP d'origine intracorticale (>50 ms), indiquent une réduction substantielle de l'activité GABAergique au sein des circuits de M1. Les mécanismes sous-tendant cette disparition de l'activité inhibitrice quand le muscle est en activité (FDI) sont discutés dans l'étude 3 mais ils restent encore incompris.

Les cas de désafférentation comme celui de GL sont plutôt rares. Un cas semblable, le patient IW vivant en Angleterre, est aussi connu des milieux scientifiques (Cole 1995). Jusqu'à maintenant, GL et IW ont généreusement participé à plusieurs protocoles de recherches s'intéressant à des aspects particuliers du contrôle moteur. Ces expériences étaient pour la plupart de type comportemental. Les techniques comme les TMS et l'imagerie cérébrale permettent maintenant d'étudier l'activité neurochimique de différentes régions du cerveau. Une meilleure compréhension des mécanismes neurologiques qui se mettent en place à la suite de déficits aussi extrêmes que ceux de GL et IW, pourrait aider éventuellement à mieux comprendre les mécanismes d'adaptation du cerveau qui s'imposent à la suite d'une atteinte nerveuse moins sévère.

Considérations neuroanatomiques sur le contrôle cortical moteur intégré de la pince pouce/index

Les données neuroanatomiques contemporaines (Huntley et Jones 1991; Park et coll. 2001; Rathelot et Strick 2006) démontrent que la distribution en deux dimensions des neurones corticospinaux de la zone M1 du membre supérieur ne respecte pas l'organisation somatotopique proposée au milieu du siècle dernier (Penfield et Rasmussen 1950; Woolsey et coll. 1952). On observe plutôt une distribution éparpillée des neurones qui contrôlent les muscles des différentes articulations. Une étude récente effectuée chez le singe (Rathelot et Strick 2006) est venue renforcer les données présentées par Schneider et coll. (Schneider et coll. 2001) chez le chat et celles de Huntley et Jones (Huntley et Jones 1991) ou encore de Park et coll (2001) chez le singe. Dans cette étude, Rathelot et Strick montrent que les neurones qui contrôlent les muscles de la main sont principalement retrouvés dans la partie caudale du gyrus précentral et dans la bande antérieure du sulcus central et que leur distribution médio-latérale est largement étendue. En fait, certains de ces neurones se retrouvent dans la zone dont la stimulation génère des mouvements de l'épaule. Bien qu'il soit reconnu que certains neurones corticospinaux envoient leurs projections sur des pools de motoneurones contrôlant les muscles situés à différentes articulations (Fetz et Cheney 1980; McKiernan et coll. 1998), la majorité de ces neurones limitent leurs projections aux muscles synergistes agissant à une même articulation. Ainsi, cette localisation distribuée des neurones corticospinaux au sein de M1 constitue un substrat anatomique idéal pour la mise en place de synergies motrices impliquées dans le contrôle de mouvement multi-articulaires (Devanne et coll. 2002; Rathelot et Strick 2006; Schneider et coll. 2001; Schneider et coll. 2002).

L'organisation de la commande motrice de la pince pouce/index bénéficie certainement de cette organisation anatomique particulière de M1. La facilitation proximo-distale pourrait être assurée par le déploiement de collatérales axonales horizontales en provenance des sites corticaux des fléchisseurs du poignet vers

les sites des muscles intrinsèques de la main impliqués dans le maintien de la pince. La levée de l'inhibition du site du FDI pendant la flexion du poignet pourrait refléter que la libération de connexions cortico-corticales latentes fonctionnelles entre sites M1 qui contrôlent les musculatures proximale et distale est un important mécanisme de recrutement et de contrôle de la synergie « pince pouce/index – flexion du poignet ». C'est pharmacologiquement démontré chez le chat (Schneider et coll. 2002) et également proposé comme mécanisme chez l'homme dans des études de tâches motrices statiques (Devanne et al. 2002).

Considérations fonctionnelles sur l'organisation de la commande motrice intégrée de la pince pouce/index

Selon la théorie des synergies de Gelfand et coll. (Gelfand et coll. 1971) renforcée par l'idée des « *programmes câblés* » de Paillard (Paillard 1994) (voir Introduction page 31-34), le fait que les circuits de M1 soient impliqués dans le contrôle de la synergie proximo-distale est un indicateur que cette synergie est une synergie dite motrice. Le concept de l'organisation hiérarchique du contrôle moteur (Bouisset 2002) propose que la synergie motrice exerce un contrôle sur les « synergies de base » organisées par exemple, dans les circuits des régions réticulaires ou de la moelle épinière. Dans ce contexte, la facilitation proximo-distale ne se limiterait pas uniquement au maillage FCR/FDI mais plutôt à un maillage du groupe « fléchisseurs du poignet » et du groupe « muscles des doigts participant au maintien de la pince ». Les « synergies de base » qui coordonneraient de façon autonome l'activité de ces groupes musculaires synergistes, seraient surtout déterminées génétiquement (Paillard 1994). Par contre, la mise en place des synergies motrices, qui s'articulent au moins en partie dans les circuits de M1, s'effectue vraisemblablement pendant l'apprentissage moteur. Le développement de l'habileté à utiliser la pince passerait par une modification automatique et durable de la structure des connexions de M1, entre autres en ajustant les gains synaptiques (Paillard 1994). À cet effet, il a récemment été montré que la pratique d'un mouvement du pouce pouvait rapidement influencer la direction du

mouvement du pouce tel qu'induit par TMS de son site M1 (Classen et coll. 1998). Les auteurs ont suggéré que la pratique physique induisait des changements dans la structure des réseaux de M1, notamment par l'induction de potentialisation à long terme des liens synaptiques (Butefisch et coll. 2000). Ces changements seraient les signes précurseurs d'une mémoire motrice dans M1 impliquée dans l'apprentissage moteur.

L'organisation hiérarchique du contrôle moteur propose également que la mise en jeu des synergies motrices soit orchestrée par un niveau de contrôle supérieur, les synergies fonctionnelles (figure 28). Celles-ci spécifieraient le type d'action motrice à réaliser (par exemple, la pince pouce/index). Comme l'influence des synergies fonctionnelles s'exerce sur les synergies motrices (supposément articulées dans les réseaux neuronaux de M1), les groupes de neurones qui gèrent les synergies fonctionnelles devraient être situés dans les régions qui projettent sur M1. Dans ce doctorat par exemple, la synergie fonctionnelle utilisée est la pince pouce/index avec flexion cyclique du poignet, c'est-à-dire une tâche manuelle de type visuomoteur. Il est alors raisonnable de penser que le substrat anatomique qui abrite cette synergie fonctionnelle soit un réseau neuronal occipito-pariéto-frontal dont les neurones projettent ultimement sur M1, entre autres via le cortex prémoteur (Cerri et coll. 2003; Civardi et coll. 2001; Gerschlager et coll. 2001). Les présentes études auraient donc testé l'effet de l'activation de ce type de réseaux sur l'excitabilité de M1. Ces réseaux pourraient faire partie des mêmes structures dont les neurones s'activent spécifiquement à la vue d'un mouvement de préhension effectué par un pair (neurones miroirs) ou encore à la vue d'un objet manipulable (neurones canoniques), tel que montré chez le primate (Rizzolatti et coll. 1998) et suggéré récemment chez l'humain (Buccino et coll. 2001; Grezes et coll. 2003). Leur recrutement pourrait alors être la clé du contrôle des synergies fonctionnelles (Jeannerod et coll. 1995).

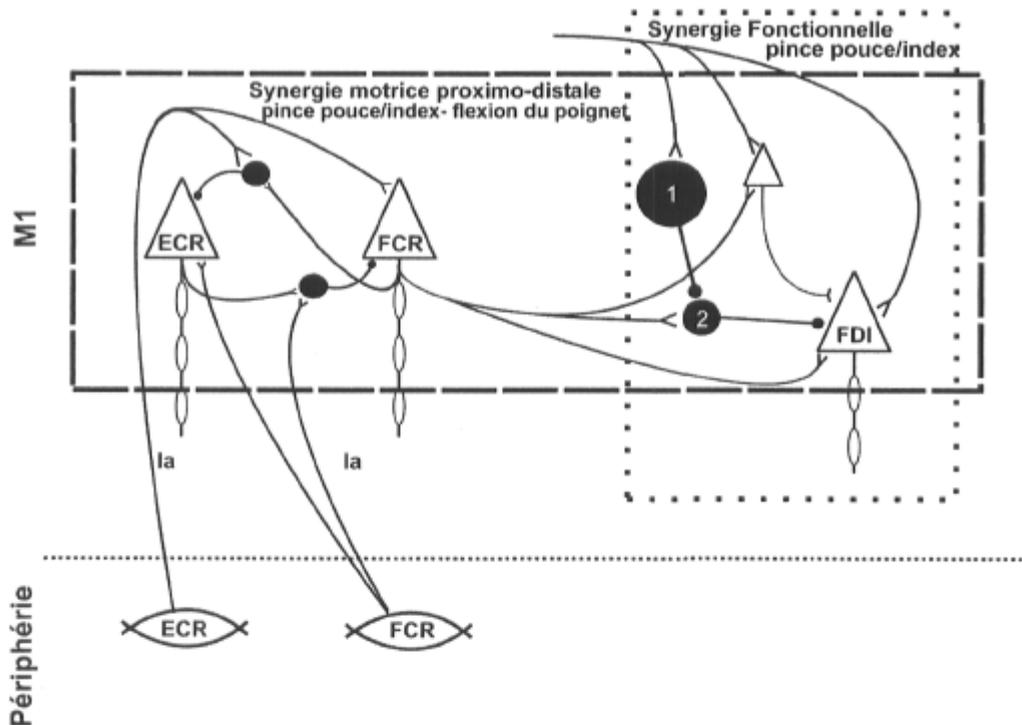


Figure 28 Schématisation de l'organisation des connexions intracorticales de la synergie proximo-distale

Ce schéma est adapté de Schneider et coll. (2002). Les neurones représentés par un cercle sont inhibiteurs et ceux représentés par un triangle sont excitateurs. Ce schéma se concentre uniquement sur une possible organisation des connexions corticales qui supporteraient, selon nos résultats, la synergie proximo-distale « pince pouce/index – flexion du poignet ». Il s'inspire aussi de la théorie des synergies de Gelfand et coll. (1971). Dans un premier temps, les neurones qui codent pour la synergie fonctionnelle « pince pouce/index » (qui pourraient se situer, par exemple, dans le cortex prémoteur), projettent sur la zone M1 du FDI et l'active. De plus, ces projections permettraient le démasquage (via l'activation de l'interneurone 1 qui inhibe l'interneurone 2) des liens horizontaux facilitateurs en provenance des fléchisseurs du poignet (FCR), qui normalement ont un effet global nul sur l'excitabilité du FDI (balance inhibition/excitation = 0). Ces liens horizontaux seraient précisément ceux de la synergie motrice proximo-distale « pince pouce/index – flexion du poignet ». Il faut aussi envisager l'existence d'une connexion inhibitrice entre la zone M1 des extenseurs du poignet et ceux du FDI (volontairement non représentée sur le schéma par souci de clarté) du fait que le la SICI du FDI était équivalente lors du maintien de la pince seule et pendant l'extension du poignet (étude 2). La fonction de cette connexion serait plutôt impliquée pour le maintien de la posture (Livingston et coll. 1951). Finalement, les afférences proprioceptives du poignet assisteraient la modulation phase-dépendante de l'excitabilité du FDI en contrôlant l'activité des zones proximales et peut-être même en projetant directement sur la zone distale (non représenté).

Perspectives cliniques

Problématique.

L'objectif principal des études fondamentales présentées ici n'était évidemment pas d'obtenir des retombées cliniques directes. Par contre, l'approfondissement des connaissances sur l'organisation de la commande motrice des mouvements distaux peut éventuellement avoir un impact sur l'établissement de nouvelles stratégies d'intervention en réadaptation physique, particulièrement à la suite d'une lésion cérébrale, tel qu'un accident vasculaire cérébral (AVC). Environ 80% des personnes qui sont victimes d'un AVC unilatéral auront des déficiences et incapacités motrices de sévérités variées avec hémiplégie de l'hémicorps controlatéral à l'hémisphère cérébral lésé (Barker et Mullooly 1997; Sommerfeld et coll. 2004). Moins de 12% des patients AVC qui ont une hémiparésie du membre supérieur recouvrent complètement leur dextérité, six mois après l'AVC. Chez les patients qui présentent une hémiparésie motrice pure (aucun déficit sensoriel, cognitif ou de langage), le contrôle individuel des muscles intrinsèques de la main est plus affecté que celui des muscles extrinsèques (Lang et Schieber 2004). La récupération des fonctions motrices distales constitue donc sans aucun doute un enjeu majeur après une lésion cérébrale.

Mécanismes de plasticité cérébrale.

La récupération des fonctions après un AVC, tout comme l'apprentissage moteur chez une personne en santé, s'accompagnent de mécanismes de plasticité cérébrale telle que la réorganisation des cartes sensorimotrices, particulièrement au niveau de la représentation corticale de la main et du membre supérieur (Hallett 2001; Nudo et coll. 2001). Parmi les mécanismes de cette réorganisation cérébrale post-lésionnelle, on compte des changements anatomiques comme le bourgeonnement axonal (« sprouting ») et la formation de nouvelles synapses. On peut aussi observer des changements physiologiques comme l'altération de l'excitabilité membranaire neuronale ou la modulation de la force des liens

synaptiques entre les neurones, qui contribue à la potentialisation ou dépression à long terme (Hallett 2001; Nudo et coll. 2001). Notons que les mécanismes diffèrent selon que la lésion touche le cortex ou uniquement les régions sous-corticales (Luft et coll. 2004). La potentialisation à long terme des connexions horizontales de M1 semble être un mécanisme impliqué dans la réorganisation des cartes corticales (Hess et Donoghue 1994; Rioult-Pedotti et coll. 1998) et elle serait favorisée, entre autres, par la réduction de l'inhibition GABA_A au sein des circuits locaux de M1 (Hess et coll. 1996). Cette réduction de l'activité GABA_A toucherait la zone M1 péri-lésionnelle restée fonctionnelle, tel que montré pour des modèles de lésions corticales chez le rat (Que et coll. 1999) et suggéré par des expériences TMS post-AVC chez l'homme (Liepert et coll. 2000). Il est donc très intéressant d'avoir élucidé, dans le cadre de ce doctorat, que le contrôle d'une synergie proximo-distale (qui implique la pince pouce/index) dépend de la levée d'inhibition GABA_A chez les personnes en santé. En effet, un environnement post-AVC désinhibé (Liepert 2000) pourrait-il favoriser, sous l'influence de la pratique physique, le rétablissement des connexions horizontales corticales (sprouting et potentialisation à long terme) qui articulent le contrôle des musculatures proximale et distale?

Récupérer le contrôle moteur après un AVC par synergies motrices interarticulaires?

Dans une situation d'apprentissage moteur chez un individu en santé, la réorganisation des cartes motrices est fortement dépendante de l'utilisation de l'effecteur, en d'autres mots, cette réorganisation des cartes motrices est fortement influencée par une pratique physique orientée et soutenue par répétition (Nudo et coll. (Nudo et coll. 1996) chez le singe et Pascual-Leone et coll. (Pascual-Leone et coll. 1993) et Pearce et coll. (Pearce et coll. 2000) chez l'humain). Nos études et d'autres (Devanne et coll. 2002; Dominici et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2006; Hay 1970), suggèrent que le système moteur neurologiquement sain organise la commande motrice selon un gradient proximo-distal. L'expérimentation animale nous montre aussi qu'une lésion ischémique du

territoire M1 de la main induit le déplacement de la représentation de la main vers des régions intactes éloignées de M1, comme le cortex prémoteur ventral (Frost et coll. 2003) et qu'il se produit une réorganisation considérable des patrons de connexions dans ces régions (Dancause et coll. 2005). Ainsi, dans le cadre d'un programme de rééducation visant la récupération des fonctions distales, peut-être serait-il bénéfique de favoriser des tâches dynamiques qui demandent le recrutement de muscles agissant à différentes articulations, c'est-à-dire l'utilisation de synergies musculaires interarticulaires. Réapprendre à programmer et à contrôler ces synergies pourrait influencer la réorganisation des connexions cortico-corticales impliquées dans une commande motrice proximo-distale intégrée. À l'inverse, on pourrait penser que la pratique de mouvements isolés à une seule articulation, pourrait favoriser l'expansion de la représentation des muscles de cette articulation au niveau cortical et freiner une potentielle réorganisation du réseau impliquant les autres représentations corticales musculaires.

Épilogue

Les études de ce doctorat se sont intéressées à l'influence des mouvements dynamiques du poignet sur l'efficacité de la commande motrice de la pince pouce/index. Ce travail a finalement permis de développer un modèle expérimental suffisamment simple pour évaluer l'influence d'une tâche motrice dynamique au niveau proximal sur la commande motrice d'un muscle plus distal. Nos résultats appuient l'idée que l'organisation fonctionnelle de M1 assure le contrôle moteur intégré des mouvements complexes selon un gradient proximo-distal. Cette idée, qui a récemment été suggérée dans des tâches statiques (Devanne et coll. 2002; Dominici et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2005; Ginanneschi et coll. 2006) est ici démontrée dans une tâche motrice dynamique. Cette organisation fonctionnelle doit désormais être validée pour l'exécution de comportements plus naturels non contraints, telle que l'atteinte et la saisie d'un objet (« reach-to-grasp »), où stratégie comportementale adoptée par le sujet en position assise par exemple

(extension du bras vs. flexion du tronc) et excitabilité corticale pourraient être évaluées en parallèle. Il serait également intéressant de tester si un tel contrôle moteur intégré selon un gradient proximo-distal s'observe au niveau des membres inférieurs au cours de tâches de mobilité ou de transition posturale telles que l'initiation de la marche et se lever d'un siège pour marcher. Dans ce cas, il faudra être vigilant quant à l'organisation neuroanatomique différente entre représentations corticales du membre supérieur et du membre inférieur.

Finalement, il semble bien que le contrôle intégré de synergies musculaires proximo-distales dépende de l'intégrité du tissu cortical (réseau de connexions) et des systèmes sensorimoteurs ascendants (lemniscal, proprioception) et descendants (corticospinal, moteur). Si cette intégrité fonctionnelle est altérée (lésion, choc traumatique), la récupération du contrôle de synergies musculaires interarticulaires va nécessiter une réorganisation extensive des cartes motrices corticales. Or, cette réorganisation peut être elle-même influencée par la thérapie (voir Nudo et al. 2001). Ainsi, pour mieux adapter l'intervention à l'état réel du système nerveux lésé, il serait intéressant d'évaluer d'abord l'étendue des changements touchant l'organisation fonctionnelle du cortex moteur et le potentiel de réorganisation cérébrale restant disponible pour la récupération de mouvements impliquant des synergies interarticulaires.

Bibliographie

Abbruzzese G, Assini A, Buccolieri A, Schieppati M and Trompetto C. Comparison of intracortical inhibition and facilitation in distal and proximal arm muscles in humans. *J Physiol* 514: 895-903, 1999

Aimonetti JM and Nielsen JB. Changes in intracortical excitability induced by stimulation of wrist afferents in man. *J Physiol* 534: 891-902, 2001

Allen GI and Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 54: 957-1006, 1974

Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ and Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20: 74-93, 1987

Asanuma H and Rosen I. Functional role of afferent inputs to the monkey motor cortex. *Brain Res* 40: 3-5, 1972

Asanuma H and Rosen I. Spread of mono- and polysynaptic connections within cat's motor cortex. *Exp Brain Res* 16: 507-20, 1973

Baker S, Olivier E and Lemon R. Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *J Physiol* 501: 225-41, 1997

Baker SN, Kilner JM, Pinches EM and Lemon RN. The role of synchrony and oscillations in the motor output. *Exp Brain Res* 128: 109-17, 1999

Barker AT, Jalinous R and Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* May 11: 1106-7, 1985

Barker WH and Mullooly JP. Stroke in a Defined Elderly Population, 1967-1985: A Less Lethal and Disabling But No Less Common Disease. *Stroke* 28: 284-90, 1997

Bernstein N. The co-ordination and regulation of movement. 1967

Bertolasi L, Priori A, Tinazzi M, Bertasi V and Rothwell JC. Inhibitory action of forearm flexor muscle afferents on corticospinal outputs to antagonist muscles in humans. *J Physiol* 511: 947-56, 1998

Bouisset S and Maton B. *Muscles, posture et mouvement. Bas et applications de la méthode électromyographique.* Paris, Hermann. 1995 pp 735.

Bouisset S. *Biomécanique et physiologie du mouvement*. Paris, 2002 pp 305.

Buccino G, Binkofski F, Fink GR, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Seitz RJ, Zilles K, Rizzolatti G and Freund H-J. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 13: 400-04, 2001

Buccolieri A, Abbruzzese G and Rothwell JC. Relaxation from a voluntary contraction is preceded by increased excitability of motor cortical inhibitory circuits. *J Physiol* 558: 685-95, 2004

Butefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J and Cohen LG. Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci* 97: 3661-65, 2000

Byblow W and Stinear C. Modulation of short-latency intracortical inhibition in human primary motor cortex during synchronised versus syncopated finger movements. *Exp Brain Res* 168: 287-93, 2006

Capaday C, Forget R, Fraser R and Lamarre Y. Evidence for a contribution of the motor cortex to the long-latency stretch reflex of the human thumb. *J Physiol* 440: 243-55, 1991

Capaday C. Neurophysiological methods for studies of the motor system in freely moving human subjects. *J Neurosci Methods* 74: 201-18, 1997

Capaday C, Devanne H, Bertrand L and Lavoie BA. Intracortical connections between motor cortical zones controlling antagonistic muscles in the cat: a combined anatomical and physiological study. *Exp Brain Res* 120: 223-32, 1998

Capaday C, Lavoie BA, Barbeau H, Schneider C and Bonnard M. Studies of the corticospinal control of human walking. I. Responses to focal transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *J Neurophysiol* 81: 129-39, 1999

Capaday C, Richardson MP, Rothwell JC and Brooks DJ. Long-term changes of GABAergic function in the sensorimotor cortex of amputees. *Exp Brain Res* 552-56, 2000

Cerri G, Shimazu H, Maier MA and Lemon RN. Facilitation From Ventral Premotor Cortex of Primary Motor Cortex Outputs to Macaque Hand Muscles. *J Neurophysiol* 90: 832-42, 2003

Chalmers GR and Bawa P. Synaptic connections from large afferents of wrist flexor and extensor muscles to synergistic motoneurons in man. *Exp Brain Res* 116: 351-8., 1997

Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M and Cohen LG. Mechanisms of Cortical Reorganization in Lower-Limb Amputees. *J. Neurosci.* 18: 3443-50, 1998a

Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC and Cohen LG. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 80: 2870-81, 1998b

Chen R, Yaseen Z, Cohen LG and Hallett M. Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Ann Neurol* 44: 317-25, 1998c

Chen R, Lozano AM and Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 128: 539-42, 1999

Cheung VCK, d'Avella A, Tresch MC and Bizzi E. Central and Sensory Contributions to the Activation and Organization of Muscle Synergies during Natural Motor Behaviors. *J. Neurosci.* 25: 6419-34, 2005

Civardi C, Cantello R, Asselman P and Rothwell JC. Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage* 14: 1444-53, 2001

Classen J and Benecke R. Inhibitory phenomena in individual motor units induced by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 97: 264-74, 1995

Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M and Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79: 1117-23, 1998

Cohen I, Navarro V, Clemenceau S, Baulac M and Miles R. On the Origin of Interictal Activity in Human Temporal Lobe Epilepsy in Vitro. *Science* 298: 1418-21, 2002

Cole J. *Pride and a daily marathon.* MIT Press edition. 1995

Colebatch JG, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD and Marsden CD. Cortical outflow to proximal arm muscles in man. *Brain* 113: 1843-56, 1990

Dancause N, Barbay S, Frost SB, Plautz EJ, Chen D, Zoubina EV, Stowe AM and Nudo RJ. Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci* 25: 10167-79, 2005

Davey NJ, Rawlinson SR, Maskill DW and Ellaway PH. Facilitation of a hand muscle response to stimulation of the motor cortex preceding a simple reaction task. *Motor Control* 2: 241-50, 1998

Day BL, Riescher H, Struppler A, Rothwell JC and Marsden CD. Changes in the response to magnetic and electrical stimulation of the motor cortex following muscle stretch in man. *J Physiol* 433: 41-57, 1991

Devanne H, Lavoie BA and Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 114: 329-38, 1997

Devanne H, Cohen LG, Kouchtir-Devanne N and Capaday C. Integrated motor cortical control of task-related muscles during pointing in humans. *J Neurophysiol* 87: 3006-17, 2002

Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P and Rothwell JC. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 265-68, 1998a

Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P and Rothwell JC. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. *J Physiol* 508.2: 625-33, 1998b

Dominici F, Popa T, Ginanneschi F, Mazzocchio R and Rossi A. Cortico-motoneuronal output to intrinsic hand muscles is differentially influenced by static changes in shoulder positions. *Exp Brain Res* 164: 500-04, 2005

Donoghue JP, Leibovic S and Sanes JN. Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles. *Exp Brain Res* 89: 1-19, 1992

Engel JJ. Inhibitory mechanisms of epileptic seizure generation. *Adv Neurol* 67: 157-71, 1995

Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G and Rizzolatti G. Motor facilitation during action observation: a magnetic stimulation study. *J Neurophysiol* 73: 2608-11, 1995

Fetz EE and Cheney PD. Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J Neurophysiol* 44: 751-72, 1980

Flament D, Goldsmith P, Buckley CJ and Lemon RN. Task dependence of responses in first dorsal interosseous muscle to magnetic brain stimulation in man. *J Physiol* 464: 361-78, 1993

Flanagan JR, Tresilian J and Wing AM. Coupling of grip force and load force during arm movements with grasped objects. *Neurosci Lett* 152: 53-56, 1993

Flanagan JR and Wing AM. The stability of precision grip forces during cyclic arm movements with a hand-held load. *Exp Brain Res* 105: 455-64, 1995

Fleury M, Bard C, Teasdale N, Paillard J, Cole J, Lajoie Y and Lamarre Y. Weight judgment. The discrimination capacity of a deafferented subject. *Brain* 118: 1149-56, 1995

Floeter MK and Rothwell JC. Releasing the brakes before pressing the gas pedal. *Neurology* 53: 664, 1999

Forget R and Lamarre Y. Motor programming in the absence of sensory afferents in man. *Can. J. Neurol. Sci.* 182: 1985

Forget R and Lamarre Y. Rapid elbow flexion in the absence of proprioceptive and cutaneous feedback. *Hum. Neurobiol* 6: 1987

Frost SB, Barbay S, Friel KM, Plautz EJ and Nudo RJ. Reorganization of Remote Cortical Regions After Ischemic Brain Injury: A Potential Substrate for Stroke Recovery. *J Neurophysiol* 89: 3205-14, 2003

Gagné M and Schneider C. Evidence that a proximo-distal muscle synergy increases the excitability at the cortical site controlling the distal muscle. Program No. 562.1. 2002 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience 2002

Gagné M and Schneider C. Dynamic changes in corticospinal control of precision grip during wrist movements. *Brain Res* 1164: 32-43, 2007

Gagné M and Schneider C. Dynamic influence of wrist flexion and extension on the intracortical inhibition of the first dorsal interosseous muscle during precision grip. *Brain Res*, sous presse

Gatter KC, Sloper JJ and Powell TP. The intrinsic connections of the cortex of area 4 of the monkey. *Brain* 101: 513-41, 1978

Gelfand IM, Gurfinkel VS, Tsetlin ML and Shik ML. Problems in analysis of movements. In: *Models of the structural functional organization of certain biological systems*. edited by Gelfand, I.M., Gurfinkel, V.S., Fomin, S.V. and Tsetlin, M.L. M.I.T. Press, Cambridge. 330-45, 1971

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R and Massey JT. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J. Neurosci.* 2: 1527-37, 1982

Gerschlager W, Siebner HR and Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57: 449-55, 2001

Ginanneschi F, Del Santo F, Dominici F, Gelli F, Mazzocchio R and Rossi A. Changes in corticomotor excitability of hand muscles in relation to static shoulder positions. *Exp Brain Res* 161: 374-82, 2005

Ginanneschi F, Dominici F, Biasella A, Gelli F and Rossi A. Changes in corticomotor excitability of forearm muscles in relation to static shoulder positions. *Brain Res* 1073-1074: 332-38, 2006

Godaux É and Chéron G. *Le mouvement*. Medsi/Mcgraw-Hill. 1989

Gould HJr, Cusick CG, Pons TP and Kaas JH. The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *J Comp Neurol.* 247: 297-325, 1986

Grezes J, Armony JL, Rowe J and Passingham RE. Activations related to "mirror" and "canonical" neurones in the human brain: an fMRI study. *Neuroimage* 18: 928-37, 2003

Gurfinkel VS and Cordo P. The scientific Legacy of Nikolai Bernestein. In: *Progress in Motor Control, Volume 1 - Bernstein's Traditions in Movement Studies*. edited by Latash, M.L. 1-19, 1998

Hallett M. Plasticity of the human motor cortex and recovery from stroke. *Brain Res Brain Res Rev* 36: 169-74, 2001

- Hasegawa Y, Kasai T, Tsuji T and Yahagi S. Further insight into the task-dependent excitability of motor evoked potentials in first dorsal interosseous muscle in humans. *Exp Brain Res* 140: 387-96, 2001
- Hashimoto R and Rothwell JC. Dynamic changes in corticospinal excitability during motor imagery. *Exp Brain Res* 125: 75-81, 1999
- Hatsopoulos N, Ojakangas C, Paninski L and Donoghue JP. Information about movement direction obtained from synchronous activity of motor cortical neurons. *Proc Natl Acad Sci* 95: 15706-11, 1998
- Hatsopoulos NG, Paninski L and Donoghue JP. Sequential movement representations based on correlated neuronal activity. *Exp Brain Res* 149: 478-86, 2003
- Hay L. Contribution à l'étude de l'organisation de l'espace posturale chez l'Homme: étude expérimentale de l'adaptation des différents segments du corps à une déviation prismatique du champ visuel. *Cahiers de Psychologie* 13: 3-24, 1970
- Hepp-Reymond M-C, Huesler EJ and Maier MA. Precision grip in human: Temporal and spatial synergies. In: *Hand and Brain : The neurophysiology and psychology of hand movements*. edited by Wing, A., Haggard, P. and Flanagan, J.R. Academic Press Inc., 1996
- Hess A, Kunesch E, Classen J, Hoepfner J, Stefan K and Benecke R. Task-dependent modulation of inhibitory actions within the primary motor cortex. *Exp Brain Res* 124: 321-30, 1999
- Hess G and Donoghue J. Long-term potentiation of horizontal connections provides a mechanism to reorganize cortical motor maps. *J Neurophysiol* 71: 2543-47, 1994
- Hess G, Aizenman C and Donoghue J. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Journal of neurophysiology* 75: 1765-78, 1996
- Huntley GW and Jones EG. Relationship of intrinsic connections to forelimb movement representations in monkey motor cortex: a correlative anatomic and physiological study. *J Neurophysiol* 66: 390-413, 1991
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G and Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 466: 521-34, 1993

Jackson PL, Lafleur MF, Malouin F, Richards C and Doyon J. Potential role of mental practice using motor imagery in neurologic rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil* 82: 1133-41, 2001

Jackson PL, Lafleur MF, Malouin F, Richards CL and Doyon J. Functional cerebral reorganization following motor sequence learning through mental practice with motor imagery. *Neuroimage* 20: 1171-80, 2003

Kalaska JF, Scott SH, Cisek P and Sergio LE. Cortical control of reaching movements. *Curr Opin Neurobiol* 7: 849-59, 1997

Kandel ER, Schwartz HJ and Jessell TM. *Principles of neural science*. McGraw-Hill. 2000 pp 1414.

Kernell D and Hultborn H. Synaptic effects on recruitment gain: a mechanism of importance for the input-output relations of motoneurone pools? *Brain Res* 507: 1990

Kilner JM, Baker SN, Salenius S, Jousmaki V, Hari R and Lemon RN. Task-dependent modulation of 15-30 Hz coherence between rectified EMGs from human hand and forearm muscles. *J Physiol* 516: 559-70, 1999

Kristeva R, Chakarova V, Wagner M, Schulte-Mönting J and Hepp-Reymond M-C. Is the movement-evoked potential mandatory for movement execution? A high-resolution EEG study in a deafferented patient. *NeuroImage* 31: 677-85, 2006

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P and Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471: 501-19, 1993

Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J and Prevo AJ. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke. *Stroke* 34: 2181-86, 2003

Lafargue G, Paillard J, Lamarre Y and Sirigu A. Production and perception of grip force without proprioception: is there a sense of effort in deafferented subjects? *European J Neurosci* 17: 2741-49, 2003

Landry P, Labelle A and Deschenes M. Intracortical distribution of axonal collaterals of pyramidal tract cells in the cat motor cortex. *Brain Res* 191: 327-36, 1980

Lang CE and Schieber MH. Reduced Muscle Selectivity During Individuated Finger Movements in Humans After Damage to the Motor Cortex or Corticospinal Tract. *J Neurophysiol* 91: 1722-33, 2004

Lefaucheur J-P. La stimulation magnétique transcrânienne: applications en neurologie. *Rev Neurol (Paris)* 161: 1121-30, 2005

Lemon R, Johansson R and Westling G. Corticospinal control during reach, grasp, and precision lift in man. *J. Neurosci.* 15: 6145-56, 1995

Lemon RN and Porter R. Afferent input to movement-related precentral neurones in conscious monkeys. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 194: 313-39, 1976

Lewis GN, Byblow WD and Carson RG. Phasic modulation of corticomotor excitability during passive movement of the upper limb: effects of movement frequency and muscle specificity. *Brain Res* 900: 282-94., 2001

Liepert J, Classen J, Cohen LG and Hallett M. Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 118: 421-26, 1998

Liepert J, Storch P, Fritsch A and Weiller C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin Neurophysiol* 111: 671-76, 2000

Livingston RB, Paillard J, Tournay A and Fessard A. Plasticité d'une synergie musculaire dans l'exécution d'un mouvement volontaire chez l'homme. *Journal de Physiologie (Paris)* 43: 605-19, 1951

Looa CK and Mitchellb PB. A review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) treatment for depression, and current and future strategies to optimize efficacy. *J Affect Disorders* 88: 255-67, 2005

Luft AR, Waller S, Forrester L, Smith GV, Whitall J, Macko RF, Schulz JB and Hanley DF. Lesion location alters brain activation in chronically impaired stroke survivors. *NeuroImage* 21: 924-35, 2004

MacKinnon CD and Rothwell JC. Time-varying changes in corticospinal excitability accompanying the triphasic EMG pattern in humans. *J Physiol* 528: 633-45, 2000

Matsumura M, Sawaguchi T and Kubota K. GABAergic inhibition of neuronal activity in the primate motor and premotor cortex during voluntary movement. *J Neurophysiol* 68: 692-702, 1992

- Mazzocchio R, Kitago T, Liuzzi G, Wolpaw JR and Cohen LG. Plastic changes in the human H-reflex pathway at rest following skillful cycling training. *Clin Neurophysiol* 117: 1682-91, 2006
- McKiernan BJ, Marcario JK, Karrer JH and Cheney PD. Corticomotoneuronal postspike effects in shoulder, elbow, wrist, digit, and intrinsic hand muscles during a reach and prehension task. *J Neurophysiol* 80: 1961-80, 1998
- Mendell LM. The size principle: a rule describing the recruitment of motoneurons. *J Neurophysiol* 93: 3024-26, 2005
- Meunier S, Pierrot-Deseilligny E and Simonetta M. Pattern of monosynaptic heteronymous Ia connections in the human lower limb. *Exp Brain Res* 96: 534-44, 1993
- Mody I, De Koninck Y, Otis TS and Soltesz I. Bridging the cleft at GABA synapses in the brain. *Trends Neurosci* 17: 517-25, 1994
- Mountcastle V. The columnar organization of the neocortex. *Brain* 120: 701-22, 1997
- Muir RB and Lemon RN. Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res* 261: 312-16, 1983
- Murthy VN and Fetz EE. Oscillatory activity in sensorimotor cortex of awake monkeys: synchronization of local field potentials and relation to behavior. *J Neurophysiol* 76: 3949-67, 1996
- Naito E, Kochiyama T, Kitada R, Nakamura S, Matsumura M, Yonekura Y and Sadato N. Internally simulated movement sensations during motor imagery activate cortical motor areas and the cerebellum. *J Neurosci* 22: 3683-91, 2002
- Nieoullon A and Rispal-Padel L. Somatotopic localization in cat motor cortex. *Brain Res* 105: 405-22, 1976
- Nougier V, Bard C, Fleury M, Teasdale N, Cole J, Forget R, Paillard J and Lamarre Y. Control of single-joint movements in deafferented patients: evidence for amplitude coding rather than position control. *Exp Brain Res* 109: 473-82, 1996
- Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM and Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16: 785-807, 1996

Nudo RJ, Plautz EJ and Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* 24: 1000-19, 2001

Orth M and Rothwell JC. The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol* 115: 1076-82, 2004

Paillard J. The patterning of skilled movements. In: *Handbook of physiology*. edited 1960

Paillard J. Motor and representational framing of space. In: *Brain and Space*. edited by Paillard, J. Oxford University Press, Oxford. 163-82, 1991

Paillard J. L'intégration sensori-motrice et idéomotrice. In: *Traité de psychologie expérimentale*. edited by Richelle, M., Requin, J. and Robert, M. Presses Universitaires de France, Paris. 925-61, 1994

Palmer E and Ashby P. Evidence that a long latency stretch reflex in humans is transcortical. *J Physiol* 449: 429-40, 1992a

Palmer E and Ashby P. Corticospinal projections to upper limb motoneurons in humans. *J Physiol* 448: 397-412, 1992b

Pappas CL and Strick PL. Physiological demonstration of multiple representation in the forelimb region of the cat motor cortex. *J Comp Neurol*. 200: 481-90, 1981

Parent A. *Histoire des Neurosciences -II*. 2003

Park MC, Belhaj-Saif A, Gordon M and Cheney PD. Consistent Features in the Forelimb Representation of Primary Motor Cortex in Rhesus Macaques. *J. Neurosci*. 21: 2784-92, 2001

Pascual-Leone A, Cammarota A, Wassermann EM, Brasil-Neto JP, Cohen LG and Hallett M. Modulation of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. *Ann Neurol* 34: 33-7, 1993

Patuzzo S, Fiaschi A and Manganotti P. Modulation of motor cortex excitability in the left hemisphere during action observation: a single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation study of self- and non-self-action observation. *Neuropsychologia* 41: 1272-78, 2003

Paulignan Y, MacKenzie C, Marteniuck R and Jeannerod M. Selective perturbation of visual input during prehension movements 1 : The effect of changing object position. *Exp Brain Res* 83: 502-12, 1991

Pearce AJ, Thickbroom GW, Byrnes ML and Mastaglia FL. Functional reorganisation of the corticomotor projection to the hand in the skilled racket players. *Exp Brain Res* 238-43, 2000

Penfield W and Rasmussen T. *The Cerebral Cortex of Man*. New York, MacMillan. 1950

Que M, Witte OW, Neumann-Haefelin T, Schiene K, Schroeter M and Zilles K. Changes in GABAA and GABAB receptor binding following cortical photothrombosis: a quantitative receptor autoradiographic study. *Neuroscience* 93: 1233-40, 1999

Rao SM, Binder JR, Hammeke TA, Bandettini PA, Bobholz JA, Frost JA, Myklebust BM, Jacobson RD and Hyde JS. Somatotopic mapping of the human primary motor cortex with functional magnetic resonance imaging. *Neurology* 45: 919-24, 1995

Rathelot J-A and Strick PL. Muscle representation in the macaque motor cortex: An anatomical perspective. *Proc Natl Acad Sci* 103: 8257-62, 2006

Reddy H, Floyer A, Donaghy M and Matthews PM. Altered cortical activation with finger movement after peripheral denervation: comparison of active and passive tasks. *Exp Brain Res* 138: 484-91, 2001

Reynolds C and Ashby P. Inhibition in the human motor cortex is reduced just before a voluntary contraction. *Neurology* 730-35, 1999

Ridding MC, Inzelberg R and Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 37: 181-88, 1995a

Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R and Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 493-8, 1995b

Ridding MC, Taylor JL and Rothwell JC. The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 487: 541-48, 1995c

Ridding MC and Rothwell JC. Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 126: 536-44, 1999

Ridding MC, Pearce SL and Flavel SC. Modulation of intracortical excitability in human hand motor areas. The effect of cutaneous stimulation and its topographical arrangement. *Exp Brain Res* 163: 335-43, 2005

Riddle NC and Baker SN. Digit displacement, not object compliance, underlies task dependent modulations in human corticomuscular coherence. *NeuroImage* 33: 618-27, 2006

Riout-Pedotti M, Friedman D, Hess G and Donoghue J. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1: 230-4, 1998

Rispal-Padel L. Contribution of cerebellar efferents to the organization of motor synergy. *Rev Neurol (Paris)* 149: 716-27, 1993

Rizzolatti G, Luppino G and Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalography and Clin Neurophysiol* 106: 283-96, 1998

Roby-Brami A, Jacobs S, Bennis N and Levin MF. Hand orientation for grasping and arm joint rotation patterns in healthy subjects and hemiparetic stroke patients. *Brain Res* 969: 217-29, 2003

Roll JP, Vedel JP and Ribot E. Alteration of proprioceptive messages induced by tendon vibration in man: a microneurographic study. *Exp Brain Res* 76: 213-22, 1989

Rosenbaum DA, Meulenbroek RGJ and Vaughan J. Three approaches to the degrees of freedom problem in reaching. In: *Hand and Brain*. edited by Wing, A., Haggard, P. and Flanagan, J.R. Academic Press, San Diego. 169-85, 1996

Rosenkranz K, Pesenti A, Paulus W and Tergau F. Focal reduction of intracortical inhibition in the motor cortex by selective proprioceptive stimulation. *Exp Brain Res* 149: 9-16, 2003

Rosenkranz K and Rothwell JC. Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans. *J Physiol (Lond)* 551: 649-60, 2003

Rossi S, Pasqualetti P, Tecchio F, Pauri F and Rossini PM. Corticospinal excitability modulation during mental simulation of wrist movements in human subjects. *Neurosci Lett* 243: 147-51, 1998

- Rossini PM, Rossi S, Pasqualetti P and Tecchio F. Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery. *Cereb Cortex* 9: 161-67, 1999
- Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neuroscience Methods* 113-22, 1997
- Rouiller EM. Multiple hand representations in the motor cortical areas. In: *Hand and brain. The neurophysiology and psychology of hand movements.* edited by Wing, A.M., Haggard, P. and Flanagan, J.R. Academic Press, San Diego. 99-124, 1996
- Rouiller EM, Yu XH, Moret V, Tempini A, Wiesendanger M and Liang F. Dexterity in adult monkeys following early lesion of the motor cortical hand area: the role of cortex adjacent to the lesion. *Eur J Neurosci* 10: 729-40, 1998
- Saba G, Schurhoff F and Leboyer M. Therapeutic and neurophysiologic aspects of transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Neurophysiol Clin.* 36: 185-94, 2006
- Schieber MH. Constraints on Somatotopic Organization in the Primary Motor Cortex. *J Neurophysiol* 86: 2125-43, 2001
- Schieppati M, Trompetto C and Abbruzzese G. Selective facilitation of responses to cortical stimulation of proximal and distal arm muscles by precision tasks in man. *J Physiol* 491: 551-62, 1996
- Schneider C, Zytnicki D and Capaday C. Quantitative evidence for multiple widespread representations of individual muscles in the cat motor cortex. *Neurosci Lett* 310: 183-7, 2001
- Schneider C, Devanne H, Lavoie BA and Capaday C. Neural mechanisms involved in the functional linking of motor cortical points. *Exp Brain Res* 146: 86-94., 2002
- Schneider C and Capaday C. Progressive Adaptation of the Soleus H-Reflex With Daily Training at Walking Backward. *J Neurophysiol* 89: 648-56, 2003
- Schneider C, Lavoie BA, Barbeau H and Capaday C. Timing of cortical excitability changes during the reaction time of movements superimposed on tonic motor activity. *J Appl Physiol* 97: 2220-27, 2004
- Scott SH. Role of motor cortex in coordinating multi-joint movements: is it time for a new paradigm? *Can J Physiol Pharmacol.* 78: 923-33, 2000

Sergio LE, Hamel-Paquet C and Kalaska JF. Motor Cortex Neural Correlates of Output Kinematics and Kinetics During Isometric-Force and Arm-Reaching Tasks. *J Neurophysiol* 94: 2353-78, 2005

Shinoda Y, Yokota J and Futami T. Divergent projection of individual corticospinal axons to motoneurons of multiple muscles in the monkey. *Neurosci Lett* 23: 7-12, 1981

Simonetta-Moreau M, Lourenço G, Sangla S, Mazieres L, Vidailhet M and Meunier S. Lack of inhibitory interaction between somatosensory afferent inputs and intracortical inhibitory interneurons in focal hand dystonia. *Mov Disord* 21: 824-34, 2006

Sohn YH, Wiltz K and Hallett M. Effect of volitional inhibition on cortical inhibitory mechanisms. *J Neurophysiol* 88: 333-8, 2002

Sommerfeld DK, Eek EUB, Svensson A-K, Holmqvist LW and von Arbin MH. Spasticity After Stroke: Its Occurrence and Association With Motor Impairments and Activity Limitations. *Stroke* 35: 134-39, 2004

Steeves JD and Jordan LM. Localization of a descending pathway in the spinal cord which is necessary for controlled treadmill locomotion. *Neurosci Lett* 20: 283-88, 1980

Stephan KM, Fink GR, Passingham RE, Silbersweig D, Ceballos-Baumann AO, Frith CD and Frackowiak RS. Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J Neurophysiol* 73: 373-86, 1995

Stephan KM and Frackowiak RS. Motor imagery--anatomical representation and electrophysiological characteristics. *Neurochem Res. Sep;21*: 1105-16, 1996

Stinear CM and Byblow WD. Role of intracortical inhibition in selective hand muscle activation. *J Neurophysiol* 89: 2014-20, 2003

Stinear CM and Byblow WD. Modulation of corticospinal excitability and intracortical inhibition during motor imagery is task-dependent. *Exp Brain Res* 157: 351-58, 2004

Strafella AP and Paus T. Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport* 11: 2289-92, 2000

- Thomas CK, Ross BH and Stein RB. Motor-unit recruitment in human first dorsal interosseous muscle for static contractions in three different directions. *J Neurophysiol* 55: 1017-29, 1986
- Tinazzi M, Farina S, Tamburin S, Facchini S, Fiaschi A, Restivo D and Berardelli A. Task-dependent modulation of excitatory and inhibitory functions within the human primary motor cortex. *Exp Brain Res* 150: 222-29, 2003
- Trompetto C, Buccolieri A, Marinelli L and Abbruzzese G. Differential modulation of motor evoked potential and silent period by activation of intracortical inhibitory circuits. *Clin Neurophysiol* 112: 1822-27, 2001
- Tyc F, Boyadjian A and Devanne H. Motor cortex plasticity induced by extensive training revealed by transcranial magnetic stimulation in human. *Eur J Neurosci* 21: 259-66, 2005
- Welsh JP and Llinas R. Some organizing principles for the control of movement based on olivocerebellar physiology. *Prog Brain Res* 114: 449-61, 1997
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R and Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 517: 591-97, 1999
- Werhahn KJ, Mortensen J, Kaelin-Lang A, Boroojerdi B and Cohen LG. Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere. *Brain* 125: 1402-13, 2002
- Werremeyer MM and Cole KJ. Wrist Action Affects Precision Grip Force. *J Neurophysiol* 78: 271-80, 1997
- Westling G and Johansson RS. Factors influencing the force control during precision grip. *Exp Brain Res* 53: 277-84, 1984
- Wolpaw JR. The complex structure of a simple memory. *Trends Neurosci.* 20: 588-94, 1997
- Woolsey CN, Settlage PH, Meyer DR, Sencer W, Pinto Hamuy T and Tavis AM. Patterns of localization in precentral and "supplementary" motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis.* 30: 238-64, 1952

Yahagi S, Shimura K and Kasai T. An increase in cortical excitability with no change in spinal excitability during motor imagery. *Percept Mot Skills* 83: 288-90, 1996

Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ and Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 109: 127-35, 1996a

Ziemann U, Rothwell JC and Ridding M. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496: 873-81, 1996b

Zoghi M, Pearce SL and Nordstrom MA. Differential modulation of intracortical inhibition in human motor cortex during selective activation of an intrinsic hand muscle. *J Physiol (Lond)* 550: 933-46, 2003