Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale : Cerveau Cognition et Comportement

Laboratoire d'Imagerie Biomédicale / Equipe Systèmes dynamiques anatomo-fonctionnels chez l'Homme : altération et récupération fonctionnelle

---

Contrôle corticospinal sur les circuits neuronaux spinaux au cours de la locomotion chez l'homme

---

Présentée par

Berthe Hanna-Boutros

Thèse de doctorat de Science de la vie

Spécialité : Neurosciences

Dirigée par Dr Véronique Marchand-Pauvert

Présentée et soutenue publiquement le 25 septembre 2014

Devant un jury composé de :

M. Philippe Thoumie, PU-PH UPMC AP-HP, Paris - Président
M. Philippe Marque, PU-PH CHU Rangueil, Toulouse - Rapporteur
M. Nicolas Roche, MCU-PH AP-HP, Garches - Rapporteur
Mme Sylvie Raoul, MCU-PH CHU Nantes - Examinateur
Mme Pascale Pradat-Diehl, PU-PH UPMC AP-HP, Paris - Co-superviseur
Mme Véronique Marchand-Pauvert, CR INSERM, Paris - Directrice de thèse

2011-2013

ER6 UPMC – Physiologie et physiopathologie de la motricité chez l'homme

Rose Katz

Service de Médecine Physique et de Réadaptation

Site de l'Hôpital Pitié Salpêtrière

91, boulevard de l'hôpital

75013 PARIS

2014

Laboratoire d'imagerie biomédicale (LIB)

U1146 INSERM, UPMC, U7371 CNRS

Service de Médecine Physique et de Réadaptation

Site de l'Hôpital Pitié Salpêtrière

91, boulevard de l'hôpital

75013 PARIS

A mon grand-père Joseph,

Ta présence permanente au fond de mon cœur me réconforte malgré cette distance infinie.

Cette thèse t'est dédiée et merci pour tout ce que tu m'as transmis.

A mon époux Chadi,

Merci pour tous les sacrifices consentis pour me permettre d'accomplir ce rêve. Merci aussi de m'avoir aidé à garder les pieds sur terre aux moments opportuns et à prendre le recul nécessaire à la poursuite de ce travail de longue haleine.

Au Docteur Rose Katz,

Merci de m'avoir si bien accueilli au sein de ce laboratoire renommé.

Merci pour vos conseils tout au long du parcours.

Au Docteur Véronique Marchand-Pauvert,

Travailler à ses côtés fut pour moi une grande chance. Je n'exagère pas en affirmant qu'elle a été, et restera sûrement, un modèle, tant au niveau de ses très nombreux talents dans chaque étape du travail de chercheur qu'au niveau de ses qualités humaines.

Merci de m'avoir accompagnée tout au long de cette thèse en tant que directrice. J'en profite pour lui exprimer mon grand respect à son égard.

À mon jury de thèse,

Je suis profondément reconnaissante de m'avoir fait l'immense honneur de porter leur jugement expert sur ce travail.

Aux membres du laboratoire,

Que l'ensemble des membres du laboratoire soit assuré de ma gratitude et de ma reconnaissance pour leur convivialité et leur bonne humeur communicative.

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

Résumé:

Cette thèse étudie la modulation des circuits neuronaux spinaux impliqués dans les fonctions motrices et leur contrôle corticospinal lors de la locomotion chez l'Homme sain et après accident vasculaire cérébral (AVC). Dans ce contexte, la stratégie utilisée a consisté à moduler les comportements de ces circuits en modifiant soit les volées afférentes d'origine suprasegmentaire ou les volées afférentes d'origine périphérique et d'étudier le retentissement de ces modifications sur le comportement des circuits neuronaux spinaux au cours de différentes tâches motrices dont la marche.

Trois grands thèmes émergent de ce projet :

« L'influence combinée des entrées corticospinales et de l'inhibition réciproque sur l'activité des motoneurones des fléchisseurs plantaires de la cheville » a été étudiée en station debout et lors de la marche stabilisée. Les résultats ont suggéré que l'interaction entre les motoneurones spinaux, les interneurones inhibiteurs Ia et les volées motrices corticospinales descendantes ainsi que leur contribution relative à l'activité des motoneurones des fléchisseurs plantaires de la cheville dépendent de la tâche motrice. Plus d'interaction entre les entrées descendantes et les interneurones Ia pendant la station debout était présente, probablement pour renforcer l'activation tonique des motoneurones du soléaire.

« La modulation liée à la tâche de l'inhibition spinale croisée entre les membres inférieurs chez l'Homme » a été étudiée au niveau des muscles soléaires en position assise, debout et lors de la marche stabilisée. Nos résultats suggèrent que la transmission neurale croisée, via les interneurones commissuraux des groupes I et II, est déprimée par les entrées descendantes bilatérales du cortex moteur ou pendant le mouvement volontaire. La modulation spécifique de l'inhibition croisée du groupe II au cours de la locomotion suggère un contrôle des structures mésencéphaliques monoaminergiques et son rôle dans la coordination des jambes pendant la locomotion.

« L'influence de la musique sur les automatismes locomoteurs après un Accident Vasculaire Cérébral » a été étudiée durant la marche stabilisée chez les patients atteints d'AVC. Nos résultats préliminaires suggèrent que l'écoute musicale modulerait les réseaux neuronaux médullaires impliqués dans les automatismes locomoteurs.

Abstract :

This thesis investigates the modulation of spinal neuronal circuits involved in motor function and their corticospinal control during locomotion in healthy humans and after stroke. In this context, the strategy was to modulate the behavior of these circuits by modifying either the afferent volleys from suprasegmental origin or from peripheral origin and to study the impact of these changes on the behavior of spinal neuronal circuits during different motor tasks such as walking.

Three major themes emerge from this project:

« Combined influence of corticospinal inputs and reciprocal inhibition on ankle plantar flexor motoneuron activity during walking » was investigated during standing and during stabilized walking. The results suggested that the interaction between spinal motoneurons, Ia inhibitory interneurones and motor corticospinal descending volleys and their relative contribution to the activity of plantar flexor motoneurons of the ankle depend on the motor task. More interaction between descending inputs and Ia interneurones during standing was present, presumably to strengthen the tonic activation of the soleus motoneurons.

« Task-related modulation of crossed spinal inhibition between human lower limbs» has been studied at the soleus muscles in sitting, standing and during stabilized walking. Our results suggest that crossed neural transmission via commissural interneurones of groups I and II, is depressed by bilateral descending inputs of motor cortex during voluntary movement. Specific modulation of the crossed inhibition by group II afferents during locomotion suggests a control from monoaminergic mesencephalic structures and its role in legs coordination during locomotion.

« The influence of music on locomotor automatisms after stroke» was investigated during stabilized locomotion in stroke patients. Our preliminary results suggest that music modulate the spinal neuronal networks involved in locomotor automatisms.

Table des matières

I. INTRODUCTION 15

II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LES FONCTIONS MOTRICES 20

II.1. DEFINITION GENERALE 21
II.2. LES FONCTIONS MOTRICES RELEVANT DE L'ACTIVITE MUSCULAIRE STATIQUE 22
II.2.1. L'activité tonique 22
II.2.2. La lutte antigravitaire, l'équilibration et la stabilisation 22
II.2.3. La préparation posturale à l'action 23
II.3. LES FONCTIONS MOTRICES RELEVANT DE L'ACTIVITE MUSCULAIRE DYNAMIQUE 23
II.3.1. Les réflexes 23
II.3.2. Les activités automatiques 23
II.3.3. Les activités volontaires 24
II.4. LE CONTROLE NERVEUX DE LA FONCTION MOTRICE 24
II.4.1. Organisation 25
II.4.1.1. Organisation hiérarchique 26
II.4.1.2. Organisation circulaire 28
II.4.1.3. Organisation parallèle 30
II.4.2. Structures nerveuses impliquées 31
II.4.2.1. Les structures corticales 32
II.4.2.1.1. Les neurones corticaux 32
II.4.2.1.2. Les aires corticales 32
II.4.2.1.3. Les voies descendantes d'origine corticale 34
II.4.2.2. Les structures sous-corticales 36
II.4.2.2.1. Le tronc cérébral 37
II.4.2.2.2. Les ganglions de la base 38
II.4.2.2.3. Le cervelet 39
II.4.2.2.4. Les voies descendantes d'origine sous-corticale 39
II.4.2.3. Les structures spinales 41
II.4.2.3.1. Les Motoneurones 42
II.4.2.3.2. Les interneurones 45
II.4.3. Moelle épinière et locomotion 52
II.4.3.1. Genèse spinale de la locomotion 52
II.4.3.1.1. Mise en évidence d'un générateur central du schéma de la locomotion au niveau spinal chez l'animal 52
II.4.3.1.2. Coordination médullaire des schémas moteurs chez l'Homme 53
II.4.3.2. FRA et générateur spinal de la locomotion chez l'animal 55
II.5. NEUROMODULATION IMPLIQUEE DANS LA FONCTION MOTRICE 57
II.5.1. Les neurotransmetteurs dans la fonction motrice 57
II.5.2. Les récepteurs des neurotransmetteurs 58
II.5.2.1. Récepteurs ionotropes 58
II.5.2.2. Récepteurs métabotropes 58
II.5.3. Les entrées neuromodulatrices aux motoneurones 59
II.5.4. L'intégration synaptique dans les motoneurones. 60
II.5.5. La modulation descendante des afférences du groupe II 61
II.5.5.1. Les réponses de moyenne et de courte latence 61
II.5.5.2. La modulation descendante des SLR et MLR 62
II.5.6. La neuromodulation de l'excitabilité des interneurones du groupe II par les voies monoaminergiques descendantes 62
II.5.6.1. Chez le chat 62
II.5.6.2. Chez l'Homme 63
II.6. FONCTION MOTRICE ET AVC 64
II.6.1. Altération de la fonction motrice post- AVC 64
II.6.1.1. Altération de la locomotion post-AVC 66

II.6.2. Récupération de la fonction motrice post-AVC *67*
II.6.3. Plasticité de la fonction motrice post-AVC *68*

III. CIRCUITS SPINAUX ETUDIES **70**

III.1. L'INHIBITION RECIPROQUE Ia 71
III.1.1. Contrôles segmentaires et supra-segmentaires sur les interneurones Ia de l'inhibition réciproque *72*
III.1.1.1. Contribution des influx corticospinaux sur l'inhibition réciproque Ia 73
III.1.2. Changements de l'inhibition réciproque Ia au cours des tâches motrices *74*
III.1.2.1. Durant une contraction volontaire de l'antagoniste 75
III.1.2.2. Durant une activation volontaire du muscle agoniste 75
III.1.2.3. Durant une co-contraction 75
III.1.2.4. Durant une activité posturale 76
III.1.2.5. Durant la locomotion 76
III.2. L'INHIBITION CROISEE 78
III.2.1. Chez le chat *78*
III.2.2. Chez l'Homme *78*
III.3. LA FACILITATION PROPRIOSPINALE 81
III.3.1. Mise en évidence du réflexe CPQ (Common Peroneal-Quadriceps) *81*
III.3.2. Le système propriospinal *84*
III.3.2.1. Système propriospinal lombaire chez l'animal : 84
III.3.2.2. Système propriospinal lombaire chez l'Homme 86
III.3.3. Modification du système propriospinal après un accident vasculaire cérébral *87*
III.3.4. Influence du contexte cognitivo-émotionnel sur les automatismes locomoteurs *88*

IV. LES MÉTHODES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES UTILISÉES **91**

IV.1. L'ELECTROMYOGRAPHIE (EMG) 92
IV.1.1. Description *92*
IV.1.2. Principes d'utilisation *93*
IV.1.3. Limites et intérêts *93*
IV.1.4. Conditionnement de l'activité EMG *94*
IV.2. LES STIMULATIONS ELECTRIQUES DES NERFS PERIPHERIQUES 95
IV.2.1. Description *95*
IV.2.2. Principes d'utilisation *95*
IV.2.3. Particularités dues au paradigme expérimental *95*
IV.2.4. Types de stimulations électriques *97*
IV.2.4.1. Stimulations bipolaires 97
IV.2.4.2. Stimulations monopolaires 98
IV.2.4.3. Stimulations tests 99
IV.2.4.4. Stimulations conditionnantes 99
IV.3. LE REFLEXE DE HOFFMANN 100
IV.3.1. Description *100*
IV.3.2. Principe de fonctionnement *101*
IV.3.3. Courbe de recrutement du réflexe H et de la réponse M *103*
IV.3.4. Utilisation *104*
IV.3.5. Analyses des données *105*
IV.3.6. Inconvénients *106*
IV.3.6.1. L'activation des afférences cutanées 106
IV.3.6.2. L'état général de la personne 106
IV.3.6.3. Les influx du système vestibulaire 106
IV.3.6.4. La contribution des circuits réflexes oligosynaptiques 107
IV.3.6.5. La taille du réflexe test 107
IV.3.6.6. L'hétérogénéité de la population motoneuronale 107
IV.3.6.7. Les modifications du gain de recrutement dans la population de motoneurones 107
IV.3.6.8. Les inhibitions récurrentes et réciproques 108

IV.3.6.9. La non-linéarité de l'effet de la stimulation conditionnante sur une population donnée de motoneurones 108
IV.3.6.10. L'inhibition présynaptique se projetant sur les fibres Ia afférentes 109
IV.3.6.11. La contraction musculaire 110
IV.3.7. Avantages 110
IV.4. LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE (TMS) 111
IV.4.1. Description et principe de fonctionnement 111
IV.4.2. Atténuation des courants induits 112
IV.4.3. Applications cliniques 112
IV.4.4. Sites d'activation et recrutement 113
IV.4.5. Courbe de recrutement 115
IV.4.6. Paramètres de stimulation 116
IV.4.6.1. Le potentiel moteur évoqué (PEM) 116
IV.4.6.2. La latence du PEM 116
IV.4.6.3. La période de silence 117
IV.4.6.4. Le seuil moteur 117
IV.4.6.5. La pente de la courbe de recrutement 117
IV.4.6.6. Le plateau de la courbe de recrutement 118
IV.4.6.7. Le point optimal ou « hot spot » 118
IV.4.6.8. Le niveau de contraction musculaire 118
IV.4.7. Avantages, inconvénients et contre-indications 119
V. RESULTATS 120
V.1. INFLUENCE COMBINEE DES ENTREES CORTICOSPINALES ET DE L'INHIBITION RECIPROQUE SUR L'ACTIVITE DES MOTONEURONES DES FLECHISSEURS PLANTAIRES DE LA CHEVILLE AU COURS DE LA MARCHE 121
V.1.1. Protocole expérimental 121
V.1.2. Résultats 124
V.1.3. Discussion 125
V.1.4. Conclusion 127
V.2. MODULATION LIEE A LA TACHE DE L'INHIBITION SPINALE CROISEE ENTRE LES MEMBRES INFERIEURS CHEZ L'HOMME 128
V.2.1. Procédure expérimentale 128
V.2.2. Expérience 1 : Origine de l'inhibition induite par le nerf tibial postérieur dans le soléaire controlatéral (sujets assis) 130
V.2.2.1. Protocole expérimental (Expérience 1) 130
V.2.2.2. Résultats (Expérience 1) 131
V.2.3. Expérience 2 : Contrôle corticospinal de l'inhibition induite par le nerf tibial postérieur dans le soléaire controlatéral (sujets assis). 133
V.2.3.1. Protocole expérimental (Expérience 2) 133
V.2.3.2. Résultats (Expérience 2) 135
V.2.4. Expérience 3 : Modulation de l'inhibition induite par le nerf tibial postérieur dans le soléaire controlatéral durant les tâches motrices (sujets assis, debout et marche). 136
V.2.4.1. Protocole expérimental (Expérience 3) 136
V.2.4.2. Résultats (Expérience 3) 137
V.2.5. Discussion 138
V.2.6. Conclusion 142
V.3. INFLUENCE D'UN CONTEXTE COGNITIVO-ÉMOTIONNEL SUR LES AUTOMATISMES LOCOMOTEURS CHEZ LES PATIENTS HÉMIPLEGIQUES APRÈS UN AVC. 143
V.3.1. Matériels et méthodes 144
V.3.2. Résultats 152
V.3.3. Discussion 157
V.3.4. Conclusion 163
VI. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION 164

VII. CONCLUSION GENERALE : 173
VIII. REFERENCES 175
IX. ANNEXES 190

Table des figures et des tableaux

Figure 1 : Système nerveux central humain 20

Figure 2 : Système vestibulaire Figure 3 : Ganglions de la base..... 21

Figure 4: Niveaux nerveux de contrôle moteur 25

Figure 5: Organisation hiérarchique du mouvement volontaire..... 26

Figure 6 : Schéma d'Allen et Tsukahara (1974) 27

Figure 7: Organisation circulaire du réflexe médullaire monosynaptique..... 28

Figure 8: Réflexe d'étirement ou myotatique 29

Figure 9: Organisation parallèle du réflexe médullaire polysynaptique 30

Figure 10: Réflexe d'étirement inverse 30

Figure 11: Coupe latérale du cerveau humain 32

Figure 12: Système pyramidal 34

Figure 13: Schéma simplifié des circuits spinaux alimentés par les fibres afférentes des groupes I et II 42

Figure 14: Les deux populations d'interneurones commissuraux chez le chat 50

Figure 15: Les voies réflexes alimentées par les FRA 55

Figure 16: Inhibition mutuelle 56

Figure 17: L'inhibition croisée entre les muscles soléaires chez l'Homme 79

Figure 18: Représentation de la boucle réflexe entre les afférences des fléchisseurs de la cheville et les motoneurones des extenseurs du genou par des interneurones propriospinaux 82

Figure 19: EMG de deux muscles antagonistes (Soléaire et Tibial antérieur) enregistrés simultanément au cours de mouvements d'extension puis de flexion du pied sur la jambe..... 92

Figure 20: Illustration des tracés EMG représentant la réponse motrice directe (M) et le réflexe de Hoffmann (H) enregistrés recueillis en fonction de l'augmentation de l'intensité de stimulation (de 1 à 3 mV). 94

Figure 21 : Stimulation électrique bipolaire de la branche profonde du nerf fibulaire. 97

Figure 22 : Stimulation électrique monopolaire du nerf tibial postérieur 98

Figure 23: Cas du réflexe H dans le muscle soléaire. 100

Figure 24: Stimulation électrique d'un nerf mixte (Pierrot-Deseilligny et Burke 2005)..... 101

Figure 25: Onde M, excitation conduite à l'efférent 102

Figure 26 : Onde H, excitation effectuée via le réflexe monosynaptique..... 102

Figure 27 : Courbes de recrutement du réflexe H et de la réponse M, enregistrées sur le muscle soléaire par stimulation du nerf tibial postérieur dans le creux poplité..... 103

Figure 28 : Diagramme montrant la sensibilité des réflexes tests monosynaptiques à la facilitation (forte facilitation en ligne continue en haut; faible facilitation en ligne pointillée) et à l'inhibition (forte inhibition avec la ligne continue en bas; faible inhibition en ligne pointillée), en fonction de la taille de réflexe contrôle (Crone et al. 1990). 109

Figure 29: Homonculus, représentation de l'organisation de la commande motrice des muscles du corps humain à la surface du cortex moteur 113

Figure 30: Courbe de recrutement, augmentation de l'intensité de stimulation (en abscisse) en fonction des réponses (PEM) (en ordonnée) du muscle tibial antérieur (TA) chez un sujet sain..... 115

Figure 31 : Modèle expérimental de l'étude « 1 »..... 122

Figure 32 : Les intervalles interstimulus (ISI) entre la stimulation magnétique transcrânienne conditionnante (TMS) et l'inhibition réciproque du réflexe H du soléaire (paradigme de triple stimulation). 123

Figure 33 : Comparaison entre l'effet net et l'effet des stimuli combinés. 125

Figure 34 : Schéma du protocole expérimental de l'expérience « 1 » de l'étude « 2 »..... 130

Figure 35 : Schéma de la procédure de stimulation de l'expérience « 1 » de l'étude « 2 » 131

Figure 36 : Caractéristiques de l'inhibition croisée. 132

Figure 37 : Effets de la stimulation du nerf tibial postérieur gauche sur le PEM (colonnes vides) et le réflexe H (colonnes pleines) du soléaire controlatéral dans le groupe des sujets, à l'ISI court (colonnes gauches) et long (colonnes droites). 133

Figure 38 : Schéma du protocole expérimental de l'expérience « 2 » de l'étude « 1 »..... 134

Figure 39 : Contrôle corticospinal controlatéral et ipsilatéral. 134

Figure 40 : Contrôle corticospinal controlatéral et ipsilatéral. 135

Figure 41 : Activité EMG moyenne du soléaire du côté droit (traces hautes) et du côté gauche (traces basses) durant le cycle de pas, chez un sujet. 136

Figure 42 : Modulation liée à la tâche de l'inhibition croisée. Réflexe H conditionné moyen du soléaire controlatéral (en % du réflexe H test moyen) dans le groupe des sujets, à court (A) et à long (B) ISI, tracé selon la tâche motrice. 138

Figure 43: Schéma des connexions corticospinales. 139

Figure 44 : Données neurophysiologiques des muscles tibial antérieur et vaste latéral, capturées à partir de l'outil d'analyse des signaux « signal ». 149

Figure 45 : EMG contrôle (en rouge) et conditionné (en noir) du vaste latéral superposés, capturés à partir de l'outil d'analyse « Signal », montrant les deux pics de facilitation propriospinale du vaste latéral suite à une stimulation conditionnante du nerf fibulaire profond. 150

Figure 46 : EMG conditionné suite à la stimulation du nerf fibulaire chez les sujets témoins et chez les patients 152

Figure 47 : Longueur moyenne des pas en centimètres, à droite et à gauche, ... 153

Figure 48 : Variabilité des pas chez les témoins en % du coefficient de variation moyen 154

Figure 49 : Variabilité des pas chez les patients en % du coefficient de variation moyen 154

Figure 50 : Fréquences cardiaques moyennes en battement/minute chez les témoins et les patients. 155

Figure 51 : Fréquences respiratoires moyennes en cycle/minute chez les témoins et les patients... 156

Figure 52 : Variabilité des fréquences cardiaques en % du coefficient de variation moyen 156

Figure 53 : Variabilité des fréquences respiratoires en % du coefficient de variation moyen 157

Tableau 1: Données générales et caractéristiques cliniques des patients de l'étude « 3 »..... 144

Liste des symboles

TMS stimulation magnétique transcrânienne (transcranial magnetic stimulation)

EMG électromyogramme

ISI intervalle inter stimulus (interstimulus interval)

M1 cortex moteur primaire

PEM potentiel évoqué moteur

AVC accident vasculaire cérébral

CPG réseau locomoteur spinal (central pattern generator)

Réflexe H réflexe de Hoffmann

Réflexe T réflexe tendineux

AMS aire motrice supplémentaire

PM cortex prémoteur (premotor cortex)

FRA afférences du réflexe de flexion (flexor reflex afferents)

PPSE potentiel postsynaptique excitateur

PPSI potentiel postsynaptique inhibiteur

MT seuil moteur (motor threshold)

PSTH post-stimulus time histogram

PICs courants entrants persistants (persistent inward currents)

SLR réponse de courte latence (short latency response)

MLR réponse de moyenne latence (medium latency response)

IRMf imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

TEP tomographie par émission de positons

CPQ réflexe quadriceps-péroniers commun (common peroneal-quadriceps)

Hmax amplitude maximale du réflexe H

PTN nerf tibial postérieur

DPN nerf fibulaire profond

iPTN nerf tibial postérieur ipsilatéral

cPTN nerf tibial postérieur controlatéral

MSO intensité maximale du stimulateur (maximal stimulation output)

cSOL soléaire controlatéral

cSOL+ soléaire controlatéral activé

SEM écart-type (standard error of the mean)

% RSD coefficient de variation (relative standard deviation)

I. INTRODUCTION

Afin de produire une fonction motrice, le système nerveux central s'est paré de nombreux mécanismes de régulation excitateurs et inhibiteurs au niveau des réseaux neuronaux segmentaires et supra-segmentaires. Grâce à ses récepteurs périphériques (musculaires, cutanés, articulaires, vestibulaires, visuels, auditifs, etc.), le système nerveux central intègre les informations venues de la périphérie et permet de modifier la commande motrice afin d'ajuster le mouvement en fonction des conditions internes et externes.

L'interaction harmonieuse entre les centres segmentaires et supra-segmentaires est à la base des mouvements à la fois volontaires et automatiques. La souplesse de cette communication est la condition du choix des stratégies thérapeutiques en vue de la rééducation. La moelle épinière a cédé son autonomie au cerveau mais le cerveau peut contrôler les membres en communiquant avec la moelle épinière dans un langage qui lui est compréhensible, déterminé par un ensemble de circuits préexistants. De plus, la moelle épinière et le cerveau reçoivent tous deux un flux continu d'informations en retour de la périphérie. Paradoxalement, même le rôle des mécanismes de base du fonctionnement de la moelle épinière reste une question ouverte.

De nombreuses études utilisant la stimulation magnétique transcrânienne ou TMS ont donné preuve de la contribution du cortex moteur à l'activation des motoneurones spinaux lors de la locomotion stabilisée chez l'Homme (Petersen et al. 1998 ; 2001). Grâce à la TMS, il est possible de tester l'excitabilité corticospinale donc le lien entre le cortex moteur et la fonction motrice. Il est donc légitime de s'intéresser à la modulation des potentiels évoqués moteurs (PEM) 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 une intensité de TMS égale, 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 PEM 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 al. en 1993.

Par ailleurs, il n'y a pas que le cerveau pour commander par la voie cortico-motoneuronale directement les muscles. En effet, au sein de la moelle épinière, les motoneurones envoient

également des signaux de commande aux muscles. Ainsi, lorsqu'un muscle est étiré, le changement de longueur est enregistré par les fuseaux neuromusculaires, capteurs particuliers situés au sein même du muscle. Ceux-ci envoient alors un signal directement aux motoneurones de la moelle épinière (connexion monosynaptique), qui à leur tour enverront une commande de contraction au muscle. Cette boucle réflexe est appelée réflexe myotatique monosynaptique, ou réflexe d'étirement. Par conséquent, nous avons recours à la méthode du réflexe de Hoffmann qui est l'équivalent électriquement provoqué du réflexe monosynaptique, pour étudier l'excitabilité des circuits neuronaux spinaux. Ainsi en étudiant les modulations du réflexe de Hoffmann, on teste l'excitabilité des motoneurones spinaux.
En outre, des études récentes ont révélé le rôle d'un circuit spinal particulier dans le contrôle de la locomotion, indépendamment du cortex moteur, et qui est sous le contrôle des centres monoaminergiques mésencéphaliques. L'excitabilité de ce circuit propriospinal est particulièrement augmentée lors de la locomotion automatique sans contrôle volontaire de pas (Marchand-Pauvert et Nielsen 2002 ; Iglesias et al. 2008a,b).

Cette thèse comporte un intérêt général comme son titre l'indique, qui est l'étude du contrôle corticospinal sur les circuits neuronaux spinaux au cours de la locomotion chez l'Homme sain et ses modifications après accident vasculaire cérébral (AVC). Elle s'intéresse d'abord à l'étude des fonctions motrices chez l'Homme et plus particulièrement aux circuits neuronaux spinaux et aux processus corticospinaux sous-tendant le mouvement chez l'Homme sain et ses modifications après lésion de la voie corticospinale. Les fonctions motrices peuvent être perturbées par différents facteurs, tel un AVC.

Etant kinésithérapeute de formation initiale, cette thèse comporte également un double intérêt personnel et professionnel. Au niveau personnel, mon objectif est d'enrichir mes connaissances scientifiques en neurophysiologie afin de les mettre au service de ma carrière d'enseignant universitaire dans mon pays natal, le Liban. Au niveau professionnel, mon objectif est d'offrir aux patients ayant une atteinte du système nerveux central, incluant des troubles de la fonction motrice et victimes de spasticité, une rééducation optimale qui pourrait restaurer la fonction détériorée, même en cas de pathologie lésionnelle sous-jacente.

Cependant, l'obstacle le plus important concerne le manque de compréhension des mécanismes qui sous-tendent les altérations pathologiques des réflexes et de la fonction. Par conséquent, j'ai essayé de comprendre la nature de ces réactions en chaîne afin de développer

des techniques d'inhibition et de facilitation des réflexes, les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans le contrôle de la locomotion, et la physiopathologie des troubles de la locomotion consécutifs à une lésion cérébrale. A savoir que la physiopathologie de la spasticité s'inscrit dans un processus global incluant les perturbations des boucles réflexes spinales.

A ce jour, il est connu que les entrées corticales et périphériques sur les neurones spinaux participent au contrôle de la musculature des membres inférieurs lors de la locomotion. Mais les réseaux neuronaux véhiculant ces entrées aux motoneurones spinaux et l'interaction entre les structures spinales et supraspinales pour générer l'activité basique rythmique locomotive sont encore débattus.

Pour atteindre mes objectifs, j'ai investigué le contrôle corticospinal sur trois différents circuits neuronaux spinaux au cours de différentes tâches motrices chez l'Homme sain et après AVC. Utilisant des outils électrophysiologiques basés sur l'enregistrement de l'activité musculaire et son conditionnement par des stimulations corticales et/ou des nerfs périphériques, m'a permis d'effectuer des investigations indirectes des réseaux neuronaux impliqués dans le contrôle sensori-moteur des membres inférieurs. Je me suis intéressée à étudier l'interaction entre les structures corticales et spinales impliquées dans le contrôle sensorimoteur des muscles variés des membres inférieurs ; l'activité réflexe entre les jambes et son contrôle corticospinal ainsi que l'influence cognitivo-émotionnelle sur l'activité neurale lors de la locomotion.

Les travaux discutés dans cette thèse ont fait l'objet de trois études dont une a donné lieu à une publication, et la deuxième est soumise. Les manuscrits sont présentés dans cette thèse.

Etude 1 : Influence combinée des entrées corticospinales et de l'inhibition réciproque sur l'activité des motoneurones des fléchisseurs plantaires de la cheville au cours de la marche stabilisée.

Il est bien connu que l'activité locomotrice rythmique de base est générée par des réseaux spinaux chez l'animal appelés « générateurs de rythme locomoteur » ou CPG (Grillner 1981) et que l'Homme a besoin de son cortex moteur cérébral pour générer des automatismes locomoteurs (Yang et al. 2006). Puisque les circuits spinaux de l'Homme présentent certaines

ressemblances avec l'animal, nous avons testé l'hypothèse que les circuits réflexes spinaux pourraient soutenir l'activité rythmique lors de la marche stabilisée chez l'Homme.
Pour mettre en évidence une interaction entre les structures supraspinales et spinales pour une activité musculaire bien coordonnée durant la marche stabilisée, nous avons testé l'excitabilité de la voie corticospinale qui influence les interneurones inhibiteurs Ia de l'inhibition réciproque entre la paire de muscles antagonistes agissant au niveau de la cheville. Cette inhibition est particulièrement altérée lors de la locomotion chez des patients atteints d'AVC et cela pourrait être dû en partie à un contrôle corticospinal perturbé sur ces interneurones, consécutifs à la lésion.
Sachant qu'il existe un effet corticospinal sur les interneurones de l'inhibition réciproque, notre objectif est de savoir si cet effet varie selon la tâche motrice.

Etude 2 : Modulation liée à la tâche de l'inhibition spinale croisée entre les membres inférieurs chez l'Homme.
Plusieurs études chez l'Homme ont investigué le couplage entre les membres durant la locomotion, et il semble que des activités réflexes entre les membres supérieurs et inférieurs soient fortement contrôlées par le cortex moteur (Barthelemy et Nielsen 2010 ; Dietz 2011). Des connexions croisées pouvant lier fonctionnellement les motoneurones des muscles des membres inférieurs, notamment lors de la marche, ont été mises en évidence récemment (Stubbs et Mrachacz-Kersting 2009), mais le contrôle cortical sur ces connexions réflexes durant la locomotion n'est pas été testé.
Nous avons testé l'hypothèse que les réflexes spinaux entre les 2 membres inférieurs pourraient jouer un rôle dans leur coordination et leur activité automatiquement alternée pendant la locomotion. Etant donné que peu d'attention est consacrée à la compréhension de voies spinales croisées dans le développement des modèles réflexes, une compréhension complète de l'organisation de la moelle épinière doit au moins inclure l'influence des entrées ipsi- et controlatérales sur la fonction spinale.
Notre objectif est de savoir si les entrées corticospinales du cortex ipsi et controlatéral influencent la transmission nerveuse à ce niveau et si les inhibitions croisées sont différemment modulées selon les tâches motrices.

Finalement, suite à l'AVC, le lien entre le cerveau et le muscle associé est altéré. Cela est dû à l'atteinte des neurones du cortex moteur si l'AVC est cortical, l'atteinte des fibres corticospinales ou structures sous-corticales si l'AVC est sous-cortical ou les deux si l'AVC

est cortico-sous-cortical. Due à une modification des entrées descendantes, une hyperexcitabilité spinale se met en route, et spécialement une hyperexcitabilité des réflexes alimentés par les afférences du groupe II. Etant donné qu'il est possible de diminuer cette hyperexcitabilité par des techniques de manipulations en kinésithérapie et des produits pharmacologiques, nous avons voulu par la troisième étude tester l'effet cognitivo-émotionnel de la musique sur les entrées descendantes, et par suite sur l'hyperexcitabilité médullaire.

Etude 3 : L'influence de la musique sur les automatismes locomoteurs après un Accident Vasculaire Cérébral

Le réflexe propriospinal entre les fléchisseurs dorsaux de la cheville et les extenseurs du genou joue un rôle particulier lors de la locomotion (Marchand-Pauvert et Nielsen 2002), surtout lorsque la locomotion est automatique (Iglesias et al. 2008a). Par conséquent, ce réflexe est utilisé comme marqueur de l'activité neurale lors de l'automatisme locomoteur. Ce réflexe est exagéré après un AVC (Marque et al. 2001 ; Achache et al. 2010b).

Les paramètres neurophysiologiques (l'excitabilité du réflexe propriospinal), biomécaniques (paramètres spatio-temporels) et physiologiques (rythmes cardio-respiratoires) ont été évalués lors de la locomotion avec et sans musique.

Notre objectif est de vérifier si le contexte cognitivo-émotionnel de la musique influence les automatismes locomoteurs chez l'Homme sain et chez les patients atteints d'AVC au cours d'une marche stabilisée.

II. RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LES FONCTIONS MOTRICES

Notre système nerveux s'acquitte de tâches nombreuses et complexes. Ces tâches se regroupent en 3 fonctions fondamentales :

- Une fonction *sensitive* de détection, grâce à des récepteurs qui détectent tous les changements dans l'organisme et l'environnement extérieur.
- Une fonction *d'intégration*, permettant d'analyser et d'interpréter les informations qu'il reçoit des récepteurs.
- Une fonction *motrice* permettant la contraction des diverses cellules musculaires de l'organisme grâce aux neurones moteurs, aussi appelés motoneurones (Purves et al. 2011).

Comme mon projet scientifique s'articule autour du concept de la fonction motrice et de la plasticité post-lésionnelle, je consacre la première partie de ce chapitre aux rappels physiologiques décrivant les bases neurophysiologiques de la fonction motrice et les réseaux neuronaux impliqués à chacun des niveaux du système nerveux central (Fig. 1).

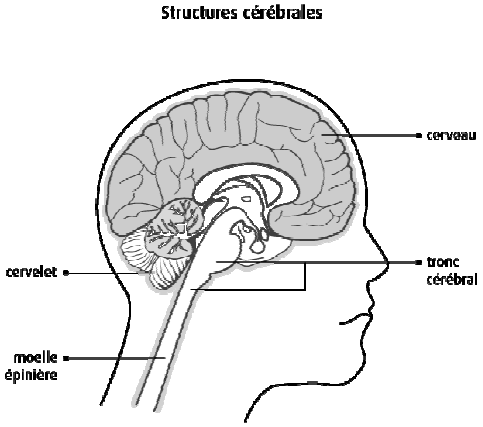


Figure 1 : Système nerveux central humain

En tenant compte des trois questions de recherche de cette thèse, les principaux circuits spinaux intégrateurs impliquant l'action d'interneurones interposés entre les afférences sensorielles et les motoneurones, seront ensuite recensés dans la deuxième partie de ce chapitre. Parmi ces circuits, citons, l'inhibition réciproque, l'inhibition croisée, le système propriospinal lombaire, le réseau locomoteur spinal ou *central pattern generator* (CPG), et les interneurones alimentés par les fibres afférentes du groupe II. De plus, il sera mis l'accent sur

les possibilités de récupération de la fonction motrice suite à un accident vasculaire cérébral (AVC) et sur l'influence d'un contexte cognitivo-émotionnel sur le fonctionnement des réseaux neuronaux spinaux au cours de la locomotion.

II.1. Définition Générale

Aussitôt que nous entreprenons de faire un acte moteur, nous mettons en jeu diverses fonctions motrices dont le mouvement proprement dit n'est qu'une composante. A noter que l'adaptation d'une fonction motrice nécessite d'avoir des informations sur la réalité qui nous entoure et sur nous-mêmes. La prise de ces informations se fait par l'intermédiaire des fonctions sensorielles de notre organisme et leur traitement, à partir d'une analyse perceptive qui s'effectue au niveau des structures nerveuses supérieures (Paoletti 1999).

Les fonctions motrices comprennent trois composantes : le tonus musculaire, le maintien postural et les mouvements permettant au corps de diriger son action dans l'espace environnant. Elles s'expriment toutes par la contraction musculaire qui est sous la dépendance directe des neurones moteurs qui sont le reflet du fonctionnement combiné de diverses structures du système nerveux central, telles que le cortex moteur, le cervelet, le système vestibulaire (Fig. 2), les ganglions de la base (Fig. 3) et les réseaux neuronaux de la moelle épinière (Kayser 1976).

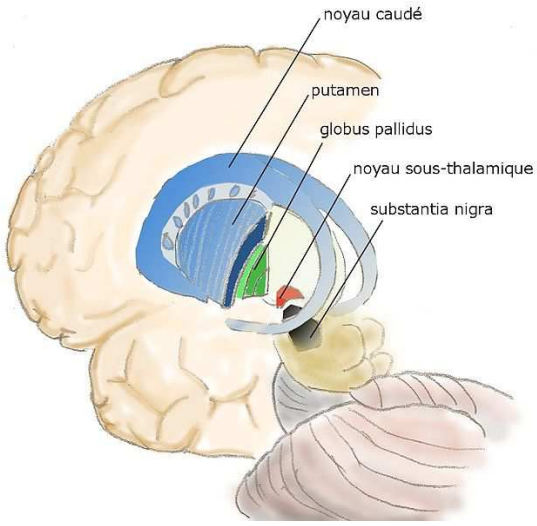


Figure 2 : Système vestibulaire

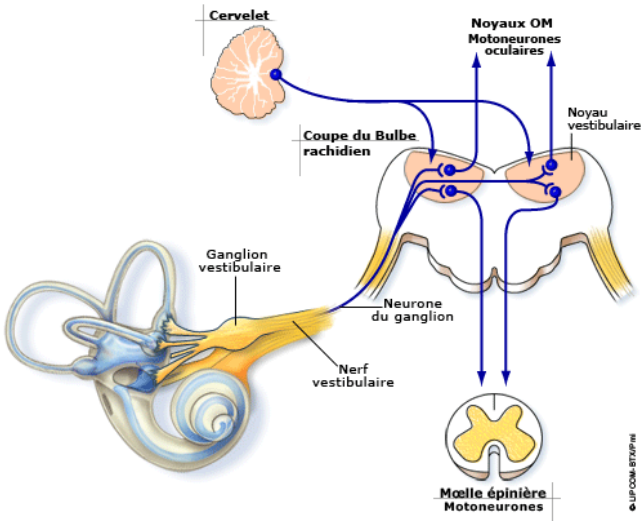


Figure 3 : Ganglions de la base

II.2. Les Fonctions Motrices Relevant De L'activité Musculaire Statique

Les fonctions motrices qui relèvent de l'activité musculaire statique, sont celles dans lesquelles les muscles se contractent sans qu'un déplacement se produise. Ces fonctions sont de diverses natures et chacune répond à un besoin différent (Paoletti 1999).

II.2.1. L'activité tonique

La première manifestation de l'activité musculaire statique est l'activité tonique qui remplit plusieurs fonctions :

- Elle donne au corps une certaine rigidité qui le met en état de résistance active à la force d'attraction terrestre qui l'entraîne vers le bas.
- Elle permet aux muscles s'insérant sur les parties osseuses péri-articulaires de renforcer l'action des capsules articulaires et des ligaments dans le maintien des os dans leur position naturelle.
- Elle contribue à la thermogenèse du corps (Paoletti 1999).

II.2.2. La lutte antigravitaire, l'équilibration et la stabilisation

Dans toutes nos activités, nous devons neutraliser la force d'attraction terrestre qui nous attire vers le bas, en déployant une activité musculaire antigravitaire dirigée vers le haut et de force équivalente.

- L'équilibration est la fonction qui permet de placer et de maintenir le corps en état d'équilibre dans lequel le centre de gravité du corps se projette à l'intérieur de sa base d'appui au sol.
- La stabilisation permet de lutter contre les forces extérieures déstabilisatrices afin de garder notre corps stable (Paoletti 1999).

II.2.3. La préparation posturale à l'action

C'est orienter et adopter les positions corporelles les plus favorables à l'action, compte tenu des contraintes de lutte antigravitaire, d'équilibration et de stabilisation, ainsi que de l'intention à l'origine de l'action (Paoletti 1999).

Le contrôle nerveux du tonus musculaire et les réactions d'équilibration impliquent des structures nerveuses situées dans le tronc cérébral (Gazzaniga et al. 2000).

II.3. Les Fonctions Motrices Relevant De L'activité Musculaire Dynamique

Ces fonctions motrices sont facilement repérables puisqu'elles se concrétisent dans le déplacement des parties du corps (Paoletti 1999). Il convient ici de faire une distinction entre les mouvements qui sont des réactions biologiques involontaires et ceux qui résultent d'une initiative de la personne.

II.3.1. Les réflexes

Les réflexes se définissent comme des réponses innées et très stéréotypées, déclenchées d'une manière inéluctable par un stimulus sensoriel précis. Ils échappent totalement à la volonté et ne résultent d'aucun apprentissage ; une même stimulation provoquant toujours la même réponse, à l'état normal. C'est la forme la plus simple du mouvement puisque la conscience n'y intervient pas (Richard et Orsal 1994).

II.3.2. Les activités automatiques

Les activités automatiques sont aussi innées et très stéréotypées, mais, contrairement aux réflexes, elles peuvent être déclenchées ou arrêtées volontairement et surtout, elles sont adaptables en fonction des circonstances de leur exécution. Le contrôle de leur déroulement nécessite un minimum d'attention de la part de la personne. Cette forme de mouvement se

passe sans l'intervention de la conscience bien que celle-ci puisse intervenir, à l'occasion, dès que l'automatisme se trouve perturbé (Richard et Orsal 1994).

II.3.3. Les activités volontaires

Les activités volontaires sont des actes moteurs conscients. Leur début, leur déroulement et leur fin sont sous le contrôle conscient et continu de la personne. Elles se distinguent des mouvements réflexes ou des mouvements automatiques par le fait qu'elles sont largement perfectibles par l'apprentissage. Bien qu'elles puissent être évoquées en réponse à un stimulus externe, ce stimulus n'est pas indispensable car elles peuvent être l'expression d'une intention, d'une volonté affirmée exprimée par un désir, une émotion… sans qu'il y ait un facteur déclenchant externe identifié (Richard et Orsal 1994).

Le contrôle nerveux des réflexes et des activités automatiques est assuré à un niveau très bas de la hiérarchie motrice, dans le réseau de neurones prémoteurs qui agit sur les cellules nerveuses motrices dites motoneurones. Quant aux activités volontaires, leur contrôle nerveux est assuré au niveau hiérarchique plus élevé et implique notamment le cortex cérébral (Gazzaniga et al. 2000).

II.4. LE CONTROLE NERVEUX DE LA FONCTION MOTRICE

On désigne par le terme «contrôle de la fonction motrice» l'ensemble des opérations effectuées par les structures nerveuses impliquées dans la préparation et l'exécution de mouvements coordonnés. Il s'appuie à la fois sur des programmes moteurs élaborés au niveau cortical et sous-cortical, et sur des circuits spinaux véhiculant, entre autres, des informations issues de la périphérie et permettant de moduler la commande descendante. Il constitue alors l'ensemble des opérations qui observent le déroulement de l'action et comparent le produit de l'action avec le but visé (Kerlirzin et al. 2009).

Deux types de contrôles sont envisagés pour le contrôle de la fonction motrice, on parle de contrôle en boucle fermée et en boucle ouverte.

- Le contrôle en boucle fermée :

Dans un contrôle en boucle fermée (ou feedback), les signaux sensoriels d'origine très diverse (visuelle, proprioceptive, vestibulaire, tactile ou autre) en relation avec le mouvement, sont utilisés pour le contrôle du mouvement en cours. Ce type de contrôle permet de corriger le mouvement et de modifier la commande motrice en cours au cas où celui-ci n'est pas conforme avec l'objectif initial (Marin et Danion 2005).

- Le contrôle en boucle ouverte :

Dans un contrôle en boucle ouverte (ou feed forward), les retours sensoriels ne sont pas utilisés dans l'élaboration de la commande motrice (Marin et Danion 2005).

II.4.1. Organisation

Le contrôle moteur est réparti entre divers niveaux (Fig. 4). Selon le type de mouvement, le système nerveux central contrôlant la fonction motrice peut revêtir trois formes différentes d'organisation: hiérarchique (cas d'un mouvement volontaire), circulaire et parallèle (cas des réflexes médullaires). Qu'il s'agisse d'un mouvement réflexe, automatique ou volontaire, le dernier élément neural est le motoneurone.

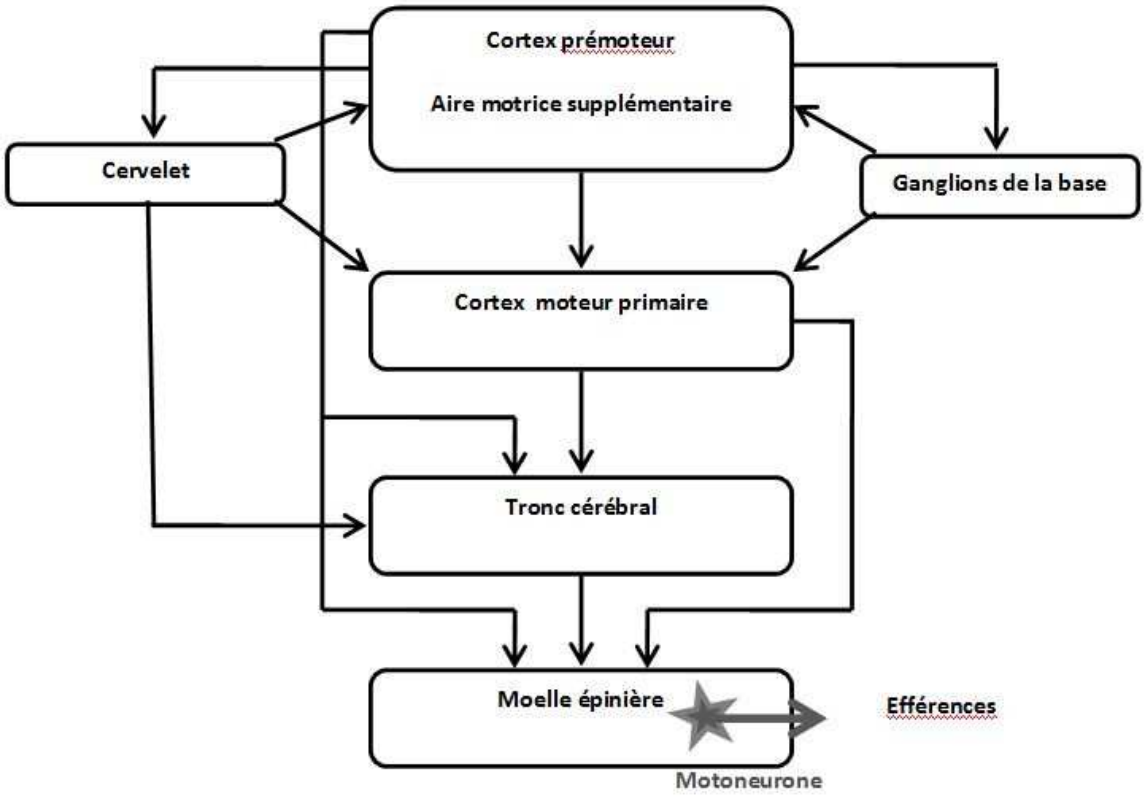


Figure 4: Niveaux nerveux de contrôle moteur

II.4.1.1. Organisation hiérarchique

« Cas d'un mouvement volontaire » (Fig. 5)

L'organisation d'un mouvement volontaire est hiérarchique descendante, suivant plusieurs niveaux de décision et allant du cortex cérébral jusqu'aux motoneurones des muscles squelettiques.

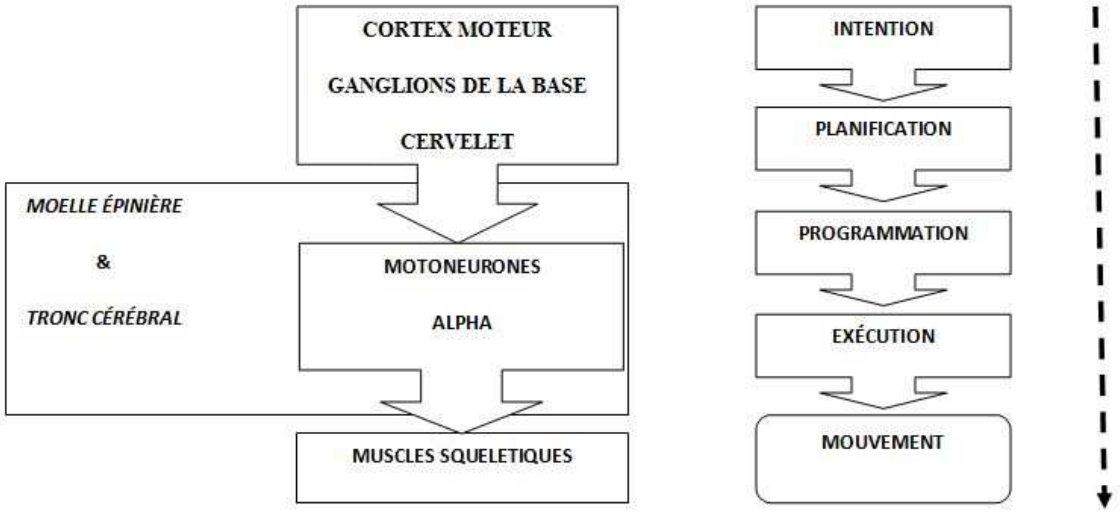


Figure 5: Organisation hiérarchique du mouvement volontaire

Le mouvement volontaire est organisé en cinq processus différents (Fig. 5) :

- Intention : sa fonction est d'identifier le but de l'action par exemple la prise de décision. Elle est modulée par les émotions et la motivation…
- Planification : sa fonction est de sélectionner la réponse à donner. Elle va permettre un repérage de la cible, des effecteurs et le choix des stratégies motrices à mettre en place pour atteindre le but.
- Programmation : sa fonction est de choisir les muscles à mobiliser en adéquation avec le mouvement décidé (sélection d'un programme moteur).
- Exécution : sa fonction est de coder un mouvement volontaire en interprétant le programme moteur reçu et de l'envoyer aux motoneurones alpha de la moelle épinière (Massion 1997).

Contrairement aux programmes informatiques, les programmes moteurs peuvent être modifiés jusqu'à un certain point, en cours d'exécution. Le contrôle des fonctions motrices est rendu possible grâce à l'existence de programmes moteurs, ensemble de commandes motrices pré structurées qui définissent le mouvement et déterminent sa forme.

Afin d'avoir plus de détails autour de ces processus, nous avons recours au schéma d'Allen et Tsukahara fait en 1974 (Fig. 6). Selon ce schéma, deux compartiments sont nécessaires à l'apparition des mouvements : le compartiment de préparation et le compartiment d'exécution des mouvements.

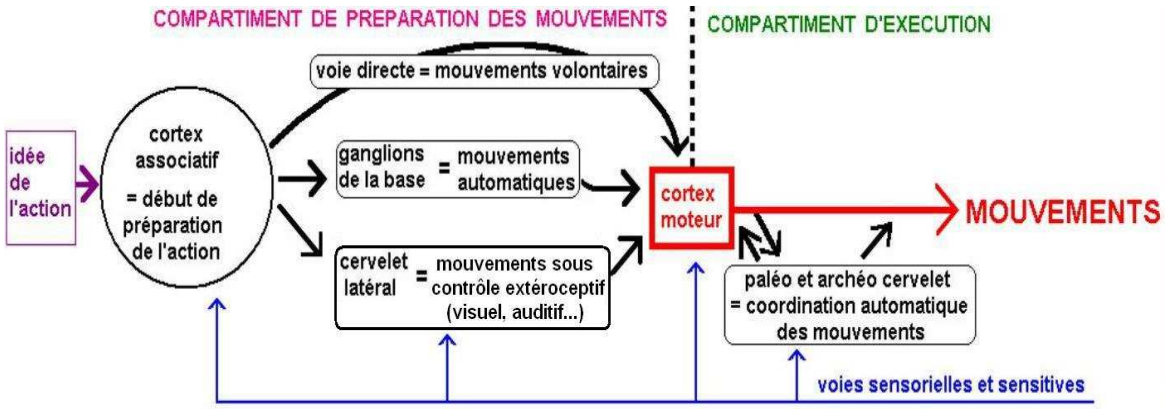


Figure 6 : Schéma d'Allen et Tsukahara (1974)

- Le compartiment de préparation des mouvements :

Trois voies relient le cortex associatif au cortex moteur. A noter que les aires du cortex sont les primaires (cortex primaire auditif, vestibulaire, visuel, olfactif, gustatif, somesthésique primaire, moteur primaire et aire motrice de Broca), les secondaires et les associatives (cortex frontal, somesthésique secondaire et temporal).

- Une voie directe véhiculant les influx volontaires. Les mouvements volontaires demandent de la concentration et beaucoup d'attention.
- Une voie passant par les ganglions de la base (encore appelée boucles striatales). Elle permet l'apprentissage des mouvements automatiques principalement à partir des afférences proprioceptives.
- Une voie passant par le cervelet latéral (encore appelé néo-cervelet). Elle permet l'apprentissage et l'exécution des mouvements réalisés sous le contrôle des afférences

extéroceptives, en particulier sous contrôle visuel et auditif. Il s'agit de mouvements réalisés en boucle fermée (appelés mouvements en feed-back) (Requin et al. 1970).

- Le compartiment d'exécution des mouvements :

- Le cortex moteur joue un rôle capital dans la commande des mouvements. Il est aidé par le paléo-cervelet et l'archéo-cervelet qui interviennent au cours de l'exécution des mouvements, jouant un rôle dans la coordination automatique des mouvements. Le cortex moteur est une véritable charnière entre la préparation et l'exécution des mouvements.
- Les voies sensorielles et sensitives renseignent le sujet sur le déroulement des mouvements et sur l'environnement dans lequel ils ont lieu. Ces afférences se distribuent à tous les étages du système nerveux central (Requin et al. 1970).

II.4.1.2. Organisation circulaire

« Cas de Réflexe médullaire monosynaptique » (Fig. 7)

Le fuseau neuromusculaire reçoit, en plus de la fibre sensitive Ia, l'innervation sensitive d'une fibre du groupe II, sensible à la longueur instantanée du muscle, mais qui, contrairement à celle du groupe Ia, ne répond pas à la vitesse d'allongement.

L'électrophysiologie a permis de préciser que les fuseaux neuromusculaires encapsulés dans les muscles et leur innervation sensitive du groupe Ia, sont à l'origine du réflexe myotatique (Richard et Orsal 1994).

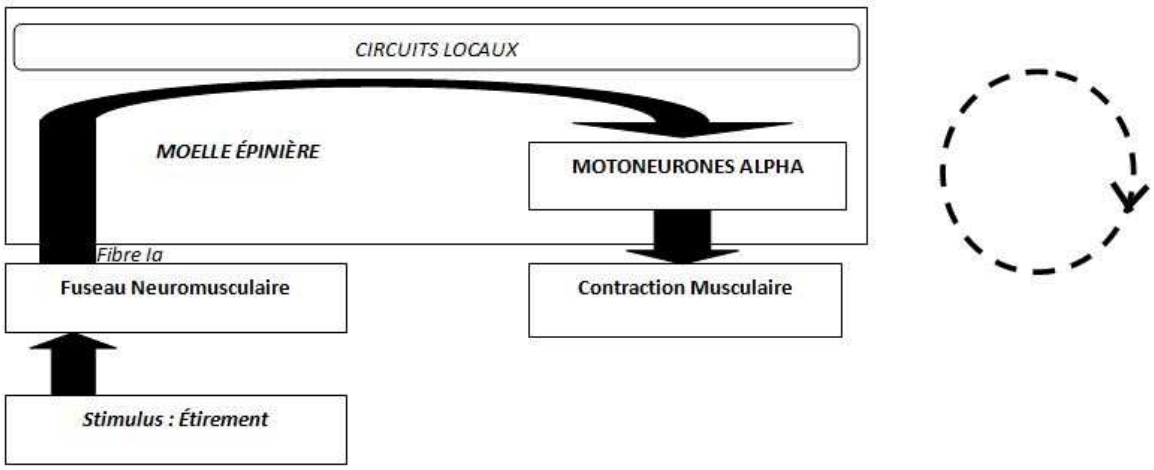


Figure 7: Organisation circulaire du réflexe médullaire monosynaptique

Prenons l'exemple du réflexe d'étirement ou myotatique

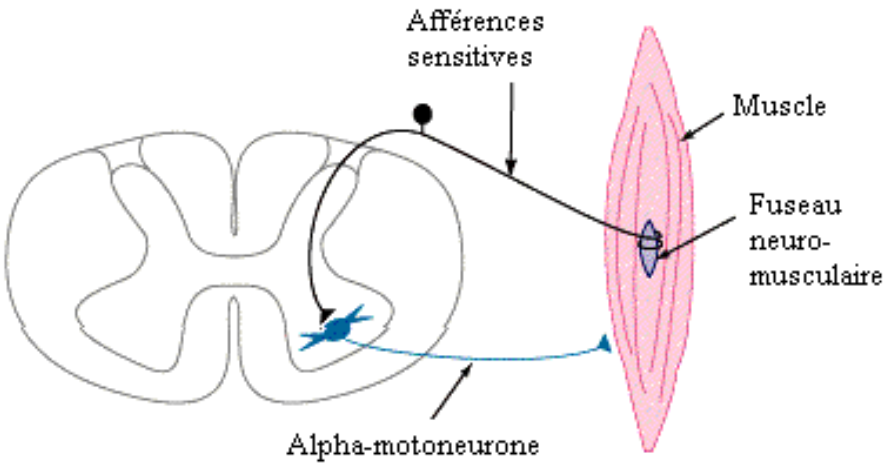


Figure 8: Réflexe d'étirement ou myotatique

Ainsi, les fibres du fuseau neuromusculaire étirées émettent un message afférent à la moelle épinière, via les fibres sensitives du groupe Ia (Fig. 8). Ce message afférent va exciter de façon monosynaptique les motoneurones alpha qui vont permettre la contraction du muscle qui vient d'être étiré.

Les axones des motoneurones alpha innervent les fibres musculaires striées. Tandis que ceux des motoneurones gamma ont pour destination la partie musculaire des fuseaux neuromusculaires, partie qui ne joue pas de rôle dans la contraction elle-même mais qui régule la tension du fuseau indépendamment de la longueur du muscle.

Les motoneurones gamma jouent un rôle considérable dans la régulation de la posture et du mouvement, en modulant la fréquence de décharge des fibres afférentes Ia qui supportent le réflexe myotatique donc en modulant le tonus musculaire. Le but du réflexe myotatique est de protéger le muscle d'un étirement brusque en régulant le tonus musculaire grâce à un mécanisme de rétroaction positive (feedback) favorisant la contraction (Bouisset et Maton 1995).

II.4.1.3. Organisation parallèle

« Cas des réflexes médullaires polysynaptiques » (Fig. 9)

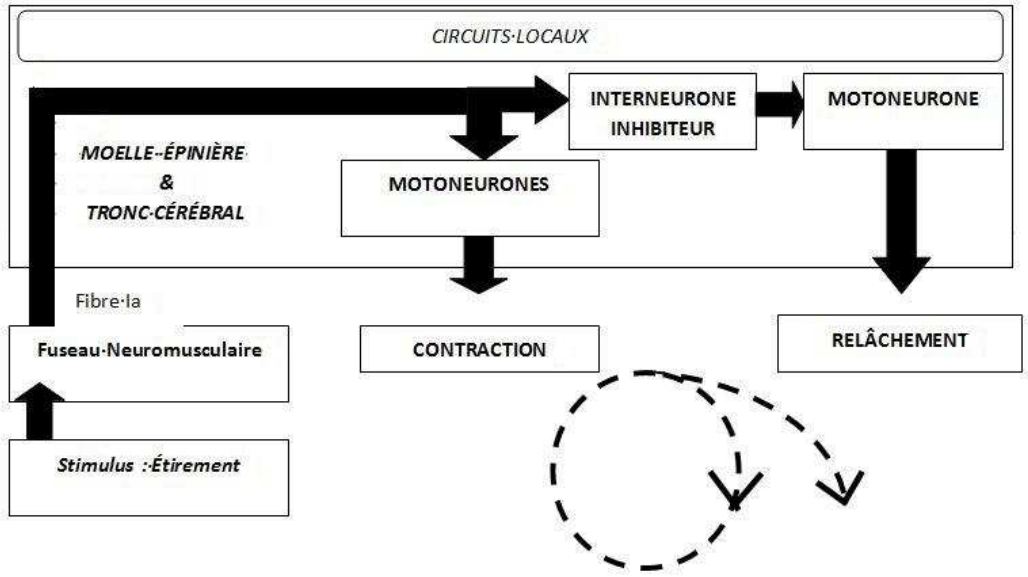


Figure 9: Organisation parallèle du réflexe médullaire polysynaptique

Prenons l'exemple du réflexe d'étirement inverse ou d'inhibition réciproque (Fig. 10)

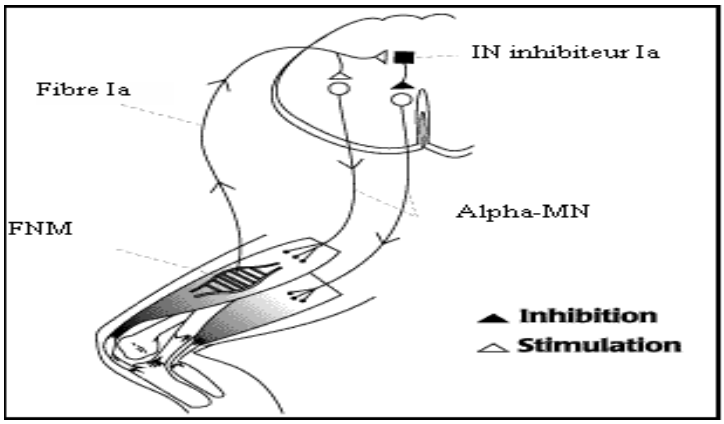


Figure 10: Réflexe d'étirement inverse

Les fibres afférentes Ia faisant des contacts synaptiques directs avec les motoneurones alpha du muscle agoniste pour provoquer le réflexe d'étirement décrit ci-dessus, peuvent exercer parallèlement une action inhibitrice disynaptique sur les motoneurones alpha des muscles antagonistes. Cette deuxième commande parallèle part vers un autre neurone appelé

interneurone inhibiteur Ia intercalé entre la fibre afférente Ia et le motoneurone alpha, et qui a pour mission d'inhiber les motoneurones du muscle antagoniste et provoquer donc son relâchement (Fig. 10). La fonction de cette organisation parallèle au niveau spinal, est de permettre une synergie musculaire au cours du mouvement à travers une inhibition active des muscles antagonistes (Richard et Orsal 1994).

Interaction entre réflexe et mouvement volontaire :

Il existe une interaction entre ces 3 formes d'organisation. Les réflexes ne sont pas des réponses laissées libres et ils peuvent être contrôlés par des processus volontaires. Dans les conditions normales, les réflexes médullaires sont modulés par les structures centrales qui les amplifient ou les diminuent. De plus, la plupart des actes moteurs volontaires issus des centres supraspinaux sont réalisés par le biais de projections descendantes qui modulent l'activité des interneurones interposés sur les circuits réflexes médullaires. Les ordres moteurs d'origine supraspinale consistent donc, pour la plupart, à moduler des activités réflexes qui siègent à l'étage spinal.

II.4.2. Structures nerveuses impliquées

Les fonctions motrices renvoient à l'ensemble des structures qui interviennent dans le contrôle et la régulation du mouvement. Ainsi sont impliqués les grands secteurs à compétence motrice : cortex, sous-cortex (thalamus, ganglions de la base et tronc cérébral…), cervelet et moelle épinière.

Chez l'Homme, le développement de techniques variées a permis l'accès aux structures impliquées dans le contrôle moteur comme la tomographie par émission de positons (PET scan), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'imagerie électrique et magnétique (MEG) et la stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Il n'existe pas d'accès direct aux motoneurones mais l'électromyographie (EMG) reflète l'activité du motoneurone. L'activation des motoneurones se fait par la provocation des réflexes monosynaptiques (H ou T) ou autres réflexes et par l'activation volontaire (EMG).

II.4.2.1. Les structures corticales

II.4.2.1.1. Les neurones corticaux

On distingue deux grands types de neurones corticaux : les neurones non-pyramidaux étoilés et les neurones pyramidaux (qui en coupe, ont une forme triangulaire).

- Les neurones pyramidaux ont un axone qui quitte le cortex, ils sont dits « de projection ». Cette projection se fait vers d'autres parties du cortex ou vers des structures sous-corticales (noyaux gris centraux, tronc cérébral, moelle épinière, …). Les neurones pyramidaux de la couche III donnent naissance aux fibres corticocorticales et ceux de la couche VI donnent naissance aux fibres corticothalamiques. Les grandes cellules pyramidales de la couche V (cellules de Betz) donnent naissance aux fibres corticospinales formant le faisceau pyramidal (Guénard 2001).
- Les neurones non-pyramidaux étoilés n'ont pas de connexion en dehors du cortex, ils ont des connexions purement locales : ce sont des interneurones. Ils sont soit excitateurs soit inhibiteurs vis-à-vis des cellules pyramidales voisines. Les axones des cellules excitatrices ont une direction perpendiculaire à la surface, alors que celles inhibitrices sont horizontales (Guénard 2001).

II.4.2.1.2. Les aires corticales

On distingue aussi trois types d'aires corticales : sensorielles, motrices, et associatives.

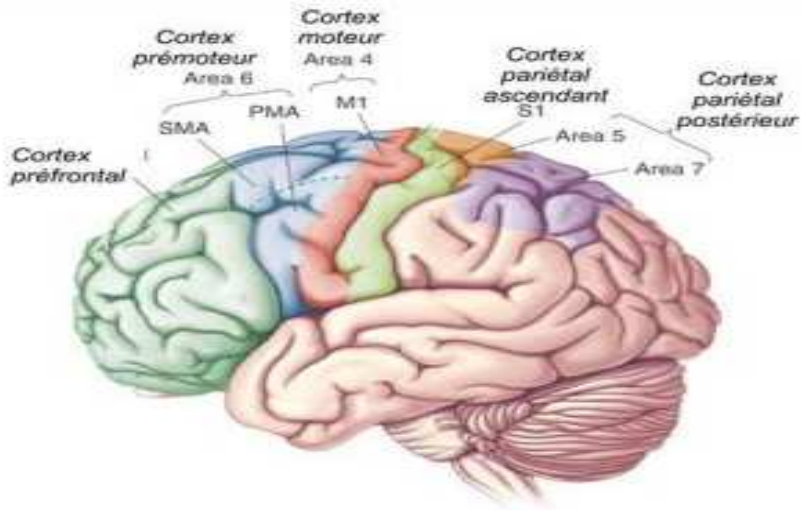


Figure 11: Coupe latérale du cerveau humain

- Une aire corticale est dite sensorielle si ses projections sont dirigées vers d'autres structures sensorielles et si sa stimulation provoque des illusions perceptives. On distingue un cortex sensorimoteur, un cortex auditif, un cortex visuel, un cortex olfactif et même pour certains, un cortex gustatif. Le rôle des aires sensorielles est de traiter et de donner un sens à l'information en provenance de nos organes sensoriels (Marin et Danion 2005).

- Une aire corticale est dite motrice si ses projections sont dirigées vers d'autres structures motrices et si sa stimulation provoque des mouvements. Parmi les aires motrices (Fig. 11), on distingue :

- Le cortex moteur primaire (M1) reçoit 2 types d'informations : la commande venant du cortex prémoteur et une information sensorielle polymodale transitant par le cortex pariétal. Il intervient essentiellement dans l'exécution des mouvements volontaires fins et distaux des membres.
- Le cortex prémoteur (PM) intervient dans de nombreux processus tels la sélection du programme moteur en fonction du contexte, l'apprentissage moteur, le contrôle de la musculature axiale et proximale, et le contrôle des mouvements automatiques et semi-automatiques accompagnant le mouvement volontaire.
- L'aire motrice supplémentaire (AMS) organise précisément le programme moteur (durée, importance, chronologie des activations musculaires, détermination du début du mouvement). Elle prépare la coordination des mouvements complexes bilatéraux et programme les mouvements complexes (Marin et Danion 2005).

- Une aire corticale est dite associative si elle ne s'active pas directement dans les processus purement moteurs ou perceptifs. Elle participe à des fonctions plus complexes, comme la pensée humaine, l'intelligence, la mémoire, le langage. Les aires associatives mettent en relation les informations issues des autres aires. On distingue :
- Le cortex préfrontal particulièrement impliqué dans la mémoire à court terme, la pensée, le jugement et l'initiation du mouvement.
- Le cortex temporal intervenant dans le langage et la mémoire à long terme.
- Le cortex pariétal fortement impliqué dans le guidage visuel du mouvement. Il organise le schéma spatio-temporel du mouvement intentionnel (Marin et Danion 2005).

II.4.2.1.3. Les voies descendantes d'origine corticale

Les projections motrices d'origine corticale sur la moelle constituent la première voie principale de voies motrices descendantes contribuant au contrôle moteur. Ainsi, les aires motrices sont à l'origine des grandes voies nerveuses descendantes. Toutes les commandes motrices, qu'elles soient réflexes ou volontaires, sont ultimement relayées vers les muscles par l'activité des motoneurones alpha dispersés dans la moelle épinière pour contribuer aux voies motrices descendantes (Richard et Orsal 1994).

Grâce aux voies descendantes, le cortex moteur peut contrôler, à chaque instant, l'activité des motoneurones médullaires, soit directement, soit indirectement. On distingue classiquement : les voies directes de la motricité volontaire d'origine corticale, ou système pyramidal (Fig. 12), et les voies indirectes de la motricité automatique d'origine sous-corticale, ou système extrapyramidal.

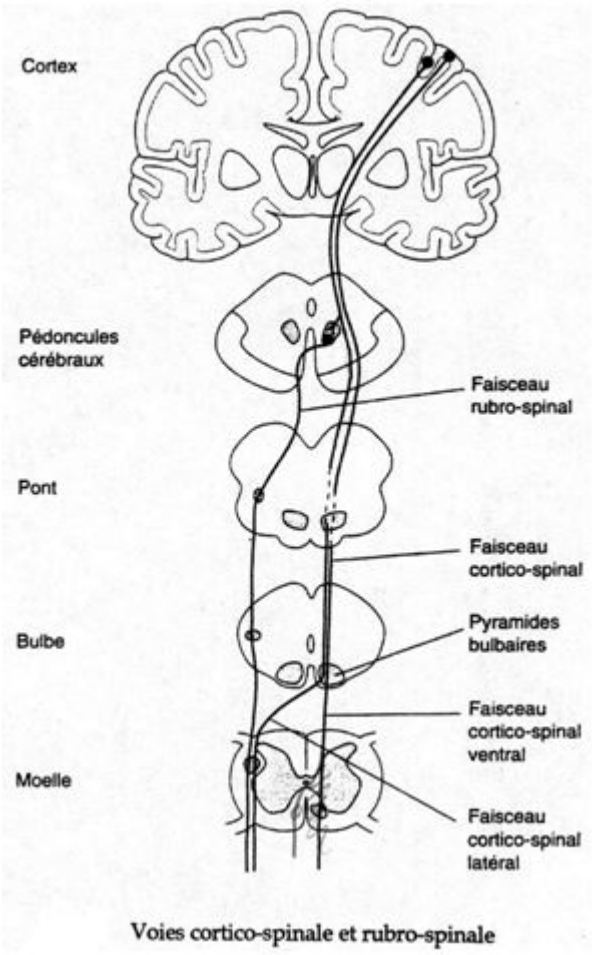


Figure 12: Système pyramidal

- Le système pyramidal (Fig. 12):

Le contrôle direct s'effectue par le système pyramidal, principalement constitué par la voie corticospinale. Il existe une 2ème composante à ce système pyramidal qui est la voie cortico-rubrospinale dont le rôle est vestigial chez l'Homme.

La voie corticospinale joue un rôle prépondérant dans la motricité volontaire et représente la seule connexion directe entre le cortex moteur et les motoneurones spinaux. Elle naît des cellules pyramidales du cortex moteur (nommées cellules de Betz).
Les axones des cellules pyramidales se dirigent vers le tronc cérébral et se ramassent au niveau du corps calleux pour former la substance blanche. Ils constituent alors la capsule interne qui passe entre les noyaux gris centraux (Bossy 1990).
Au niveau du bulbe, ils forment les pyramides bulbaires et au niveau du mésencéphale, ils forment les pédoncules cérébraux.
Ensuite, la plus grande partie de ces axones croisent la ligne médiane au niveau du bulbe et constituent le faisceau corticospinal latéral. Les fibres de ce faisceau atteignent alors les motoneurones situés dans la partie latérale de la corne ventrale. Le 1/3 des fibres restant ne croise pas la ligne médiane au niveau du bulbe et descend ipsilatéralement pour constituer le faisceau corticospinal ventral. Les fibres de ce faisceau atteignent les motoneurones situés dans la partie médiane de la corne ventrale après croisement de la ligne médiane dans la moelle.
La voie corticospinale se compose de deux neurones : le neurone pyramidal, dont le corps cellulaire siège dans l'aire motrice primaire, et le motoneurone, dont le corps cellulaire siège dans la corne ventrale de la moelle épinière. Les axones des neurones pyramidaux constituent la voie corticospinale (Bossy 1990).

Les axones corticospinaux émettent au cours de leur trajet des collatérales destinées à l'origine d'autres voies descendantes (rubrospinale, réticulospinale) et ainsi qu'aux noyaux du pont.

Chez l'Homme, le faisceau corticospinal latéral se termine ipsilatéralement :

- pour les fibres nées du cortex moteur primaire et prémoteur : sur les motoneurones latéraux de la corne ventrale destinés aux muscles distaux des membres et sur les interneurones de la zone intermédiaire.
- pour les fibres nées du cortex pariétal : dans la corne dorsale.

Tandis que le faisceau corticospinal ventral, né essentiellement du cortex moteur primaire et prémoteur, se termine bilatéralement :

- sur les motoneurones médians de la corne ventrale destinés aux muscles axiaux et aux muscles proximaux des membres.
- sur les interneurones de la zone intermédiaire (Bossy 1990).

Lors d'un mouvement volontaire, le transfert de l'influx nerveux du cerveau vers le muscle s'effectue par la transmission de l'information entre le neurone pyramidal et le motoneurone par l'intermédiaire d'ondes électriques (potentiels d'actions) qui se propagent le long de la voie corticospinale et activent un second motoneurone au niveau spinal (motoneurone alpha). Ce second motoneurone activé envoie des potentiels d'actions le long de son axone jusqu'à son extrémité, via les nerfs périphériques. La jonction entre l'axone du motoneurone alpha et la fibre musculaire, s'appelle la plaque motrice (motoneurone, fente synaptique et muscle). L'arrivée de l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice provoque la libération du neurotransmetteur acétylcholine et déclenche une nouvelle impulsion électrique dans le muscle, permettant sa contraction (Bossy 1990).

II.4.2.2. Les structures sous-corticales

Toutes les commandes nerveuses des membres ont leur origine dans la moelle épinière. Les signaux spinaux subissent l'influence du tronc cérébral et de diverses aires corticales dont l'activité est elle-même modulée par le cervelet et les ganglions de la base. La preuve la plus évidente de l'implication des ganglions de la base et du cervelet dans les fonctions motrices est le fait qu'une lésion touchant l'une de ces structures perturbe la motricité (par exemple : la maladie de Parkinson) (Kolb et Whishaw 2002).

Les projections motrices des structures sous-corticales sur la moelle constituent la deuxième voie principale de projections motrices descendantes (la première voie principale étant issue des projections corticales) contribuant au contrôle moteur.

Parmi les structures sous-corticales, on distingue : le tronc cérébral, les ganglions de la base et le cervelet.

II.4.2.2.1. Le tronc cérébral

Le tronc cérébral est une voie de passage des influx sensitifs (sensoriels) et moteurs entre le cerveau et la moelle épinière (les faisceaux moteurs se croisent à son niveau, ce qui explique pourquoi la partie droite du cerveau contrôle les parties gauches du corps et vice versa). Il renferme des centres de régulation involontaire et automatique indispensables à la survie de l'organisme. Il se compose de 3 régions : le bulbe rachidien, le pont et le mésencéphale (Marin et Danion 2005).

Plusieurs structures du tronc cérébral jouent un rôle capital dans le contrôle de l'ensemble des fonctions motrices. L'anatomie fonctionnelle du tronc cérébral peut se résumer comme suit :
- Le noyau rouge : situé dans la région mésencéphalique. Il reçoit des afférences en provenance du cervelet (noyaux interposés et latéral ou dentelé) par le pédoncule cérébelleux supérieur et du cortex cérébral sensorimoteur et associatif. Il est à l'origine du faisceau rubrospinal, lui même impliqué dans le contrôle du tonus de posture et dans la coordination des muscles distaux des membres supérieurs et proximaux des membres inférieurs. Chez l'Homme, l'importance fonctionnelle du faisceau rubrospinal est sans doute moindre que dans d'autres espèces comme les quadrupèdes, tel le chat (Guénard 2001).
- Le colliculus supérieur : est une structure sous-corticale bilatérale, située sur le toit du mésencéphale. Il est surtout impliqué dans le contrôle des mouvements oculaires conjugués et participe au contrôle des mouvements de la tête (Guénard 2001).

- Les noyaux vestibulaires (Fig. 3) sont localisés de part et d'autre du IVe ventricule, à la jonction de la protubérance et de la partie supérieure du bulbe. Ils se projettent sur la moelle par les faisceaux vestibulospinaux médian et latéral qui prennent leur origine dans le noyau vestibulaire latéral et médial respectivement. Ils interviennent dans la régulation de la posture et du tonus via les réflexes dits labyrinthiques (Guénard 2001).

- La formation réticulée est située sur toute la longueur du tronc cérébral entre les grands faisceaux ascendants et descendants. Elle est divisée en 2 groupes principaux: les noyaux réticulés protubérantiels qui sont excitateurs des muscles antigravitaires et les noyaux réticulés bulbaires qui sont inhibiteurs des muscles antigravitaires.

Le rôle principal de la formation réticulée est de faciliter l'activité des muscles axiaux et des ceintures, spécialement dans le maintien de la posture du corps contre la gravité. Elle présente également de multiples fonctions : contrôle cardio-vasculaire et respiratoire, régulation de la veille et du sommeil (Guénard 2001).

- Le locus coeruleus est un noyau sous-cortical du cerveau, situé dans la partie rostrale du pont et entretenant d'étroites relations avec l'amygdale. Il est impliqué dans l'éveil cortical et il est à l'origine des voies noradrénergiques qui se distribuent pratiquement à tout le système nerveux central, moelle épinière, cervelet, mais aussi le télencéphale. Il est un acteur indispensable au bon fonctionnement de la « boucle veille-sommeil » (Richard et Orsal 1994).

- Les noyaux du raphé sont présents au niveau du bulbe rachidien, du pont et du mésencéphale. Appartenant au système sérotoninergique, les noyaux du raphé sont impliqués dans plusieurs fonctions : la régulation du cycle veille-sommeil, le maintien de la vigilance, la régulation de l'humeur, le contrôle de la douleur, En plus, ils jouent un rôle critique dans les générateurs de patterns locomoteurs, en modulant le rythme et les coordinations (Pearlstein et al. 2011).

II.4.2.2.2. Les ganglions de la base

Egalement appelés noyaux gris centraux (Fig. 2), ce sont des structures sous-corticales comportant anatomiquement cinq noyaux: le globus pallidus, le noyau caudé, le putamen, la substance noire (locus niger) et le noyau sous-thalamique. Tous ces noyaux sont interconnectés et ils existent en deux exemplaires, un dans chaque hémisphère cérébral.

Les lésions ou les pathologies des noyaux gris centraux ne conduisent jamais jusqu'à la paralysie. Les troubles qui en résultent suite à l'altération de ces noyaux gris centraux, sont liés à la maladie de Parkinson, tels une motricité très ralentie ou bradykinésie, des tremblements involontaires, une rigidité des membres lors des mouvements passifs, ainsi que des nombreux déficits posturaux et locomoteurs. Parce que les troubles liés à une pathologie de ces noyaux sont assez variés, il est difficile de mettre une étiquette bien claire sur la fonction de ces structures. Néanmoins, un consensus semble acquis sur le fait que ces structures assurent le lissage des commandes motrices, et semblent plus impliquées dans la

régulation de l'action en cours, que dans la programmation du geste à venir (Marin et Danion 2005).

La dopamine est un neurotransmetteur incontournable quand on aborde les noyaux gris centraux. Près de 80% de cette substance contenue dans le cerveau est concentrée dans les noyaux gris centraux. En l'absence de la dopamine, la substance noire ne peut plus exercer une action régulatrice sur le noyau caudé et le putamen (Marin et Danion 2005).

II.4.2.2.3. Le cervelet

Il est composé de deux hémisphères et il est situé à la jonction du tronc cérébral et de l'encéphale. Il comprend anatomiquement : le cortex cérébelleux, les noyaux cérébelleux profonds, les noyaux de relais du pont et les pédoncules cérébelleux. Même si son rôle reste largement débattu, le cervelet est une structure essentielle dans la motricité volontaire. Certains y voient avant tout une structure pour l'apprentissage moteur (il corrige et adapte le déroulement d'un programme moteur), d'autres y voient un comparateur entre mouvement planifié et mouvement effectué, d'autres encore le considère comme un coordinateur permettant d'assembler plusieurs ordres moteurs simples (monoarticulaires) dans le but de réaliser un mouvement complexe (polyarticulaire) (Marin et Danion 2005).
Le cervelet évalue la vitesse du mouvement. Au moment opportun, il envoie un message inhibiteur au cortex moteur afin de stopper l'activation des muscles agonistes et de contracter les antagonistes. Le mouvement s'arrête dès que le but est atteint. Ainsi, le cervelet participe à la planification et au contrôle des mouvements rapides (Guénard 2001).

II.4.2.2.4. Les voies descendantes d'origine sous-corticale

Le contrôle indirect du cortex sur les motoneurones s'effectue par l'intermédiaire du système extrapyramidal qui englobe l'ensemble des circuits qui ne passent pas par les pyramides.

- Le système extrapyramidal :

Les faisceaux du système extrapyramidal sont d'origine sous-corticale, et sont regroupés en 2 contingents :

- Un contingent antéromédial (les faisceaux tectospinal, réticulospinal médial, vestibulospinal, olivospinal et interstitiospinal) qui, situé dans cordon antérieur, facilite le tonus de la posture.
- Un contingent postérolatéral (faisceaux rubrospinal et réticulospinal latéral) qui occupe la partie profonde du cordon latéral et facilite le tonus des muscles fléchisseurs (Guénard 2001).

Parallèlement à ces deux contingents, existent des projections descendantes provenant des noyaux monoaminergiques du tronc cérébral. Elles ont une action diffuse sur le seuil d'excitabilité neuronale au niveau spinal, sans pour autant produire des mouvements précis.

On distingue :
- Les voies issues du noyau coeruleus et sub-coeruleus de la région pontique qui sont noradrénergiques et qui descendent dans le funiculus latéral et s'articulent avec les motoneurones et les interneurones.
- Les noyaux du raphé bulbaire donnant naissance à des projections vers la moelle, qui contiennent de la sérotonine. Elles atteignent les interneurones de la corne dorsale (action inhibitrice) ou les motoneurones (action excitatrice).
- Les voies descendantes dopaminergiques ou adrénergiques (Guénard 2001).

D'un point de vue quantitatif et fonctionnel, les projections des noyaux vestibulaires et de la formation réticulée sur la moelle spinale sont les plus importantes. Ces deux structures se projettent sur la zone intermédiaire et la corne antérieure de la moelle en relation avec le contrôle de la musculature axiale et proximale des membres. Elles intègrent les informations sensorielles vestibulaires, somatiques et visuelles et participent au contrôle des activités réflexes spinales.

Il existe cependant certaines différences notables entre les projections issues du cervelet et des ganglions de la base :
- Les noyaux gris centraux ne reçoivent pas d'afférence directe de la moelle, à la différence du cervelet mais des projections corticales directes.
- Les noyaux gris centraux reçoivent des projections de la plupart des aires corticales alors que les aires corticales se projetant (indirectement) sur le cervelet, sont beaucoup plus limitées.

- De même, les aires corticales recevant les projections des noyaux gris centraux sont très étendues. En contrepartie, le cervelet reçoit un très grand contingent de signaux sensoriels (vestibulaires, somesthésiques depuis le cortex ou directement depuis la moelle) et se projette très largement sur le tronc cérébral. Les projections des noyaux gris centraux sur le tronc cérébral sont proportionnellement beaucoup moins importantes.
- Les noyaux gris centraux jouent un rôle majeur dans le traitement des informations sensorimotrices d'une part et, d'autre part, dans le traitement des informations cognitives et émotionnelles et motivationnelles (les fonctions dites limbiques) alors que le cervelet intervient uniquement dans le contrôle sensorimoteur (Azulay et al. 2009).

II.4.2.3. Les structures spinales

Les fonctions motrices ne sont pas toutes de même type et ne font pas nécessairement appel aux mêmes mécanismes neuronaux. Ainsi, l'impact des réseaux neuronaux de la moelle épinière impliqués dans le mouvement ne peut se faire qu'après une évaluation correcte des différentes catégories motrices.

La moelle épinière est un lieu de passage des faisceaux nerveux que l'on appelle couramment « voies spinales ». Ces voies sont distinctes les unes des autres, anatomiquement et surtout fonctionnellement. On distingue :
- Les voies motrices descendantes (décrites précédemment) d'origine corticale et sous-corticale constituées par les systèmes pyramidal et extrapyramidal acheminant les influx destinés aux cornes antérieures.
- Les voies sensitives ascendantes qui diffèrent selon le type de sensibilité qu'elles transportent telles que les sensibilités extéroceptive, intéroceptive et proprioceptive. Ces dernières cheminent dans la moelle en se regroupant en faisceaux ascendants situés dans les cordons de la substance blanche. La destination finale des voies ascendantes sensitives dorsales notamment est le thalamus controlatéral (lieu de convergence de toutes les afférences sensorielles et sensitives) où le message subit un nouveau tri avant d'être transféré au cortex cérébral. Cette ultime projection corticale permet alors la prise de conscience de la sensation (Bossy 1990).

Au niveau de la moelle épinière, on peut distinguer : les motoneurones et leurs interneurones (Fig. 13).

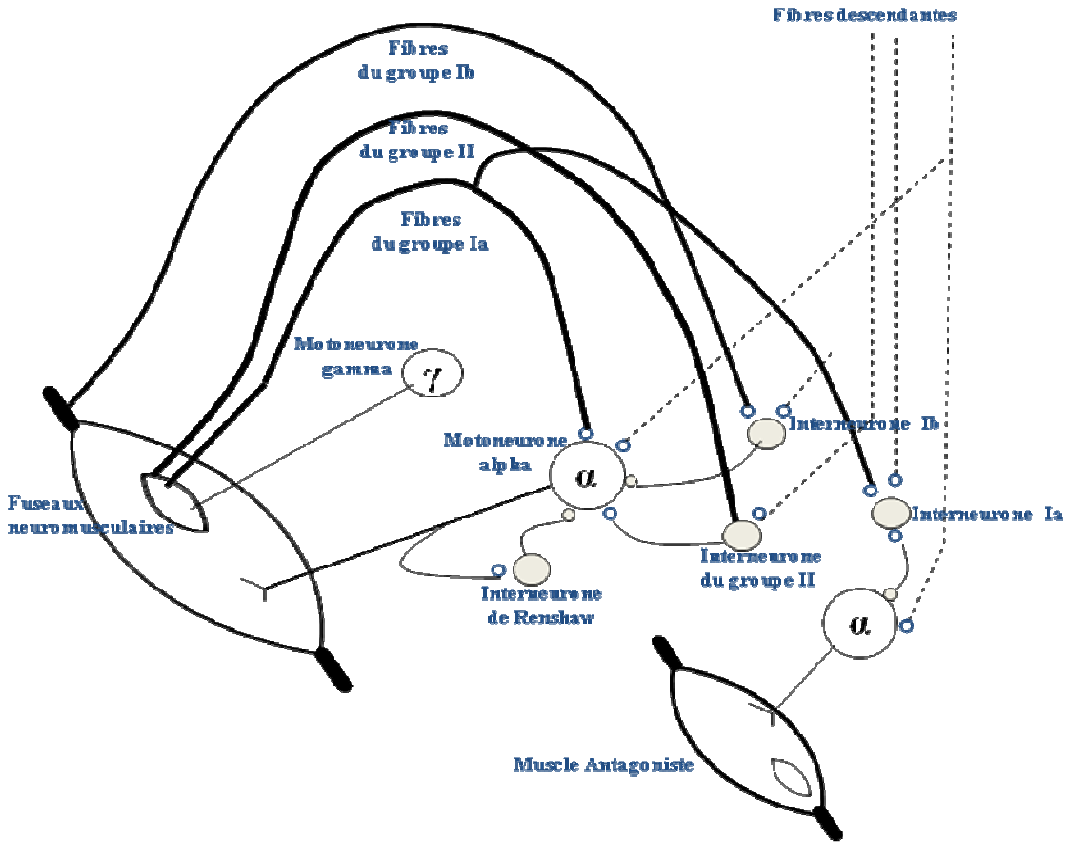


Figure 13: Schéma simplifié des circuits spinaux alimentés par les fibres afférentes des groupes I et II

II.4.2.3.1. Les Motoneurones

Les muscles de notre corps sont sous le contrôle de motoneurones. Les influences périphériques véhiculées par les fibres afférentes, contrôlent les motoneurones soit en les excitant directement (par les afférences du groupe Ia), soit en les excitant ou inhibant indirectement (par les afférences du groupe II et du groupe Ib). A ces influences périphériques sur la décharge des motoneurones, s'ajoutent les effets des voies descendantes (pyramidales et extrapyramidales) et des autres afférences segmentaires des différents récepteurs (Didier 2009). Chaque motoneurone représente de ce fait une « voie finale commune », selon la terminologie sherringtonienne.

On distingue chez l'Homme deux types de motoneurones dans la moelle épinière selon la taille du soma et leur innervation.

- Les motoneurones alpha :

Les motoneurones alpha sont des gros neurones moteurs de diamètre de l'ordre de 40 à 80 microns. Ils commandent les fibres musculaires extrafusales et représentent la partie nerveuse de l'unité motrice (Bouisset et Maton 1995).

Ils sont organisés en colonnes motrices en groupes de noyaux, au sein des cornes ventrales de la substance grise de la moelle. On observe qu'ils sont répartis en 3 noyaux: le noyau médian qui contrôle la musculature axiale, le noyau dorsolatéral qui contrôle la musculature distale et le noyau ventrolatéral qui contrôle la musculature proximale. Ces motoneurones ont le corps cellulaire situé dans la corne ventrale de la substance grise de la moelle et dans les noyaux moteurs du tronc cérébral. L'axone de ces motoneurones gagne les muscles par les racines ventrales puis les nerfs périphériques. Ces motoneurones segmentaires sont contrôlés par des circuits locaux de la moelle et par les voies descendantes (Bossy 1990).

Plusieurs structures motrices corticales projettent sur les motoneurones de la moelle épinière telles l'aire motrice primaire, les aires prémotrice et motrice supplémentaire et le cortex somesthésique. Ils reçoivent donc des informations de 4 types de neurones :

- Des motoneurones eux-mêmes par l'intermédiaire de collatérales récurrentes via les cellules de Renshaw.
- Des voies descendantes en provenance des centres moteurs supraspinaux (voie corticospinale)
- Des fibres afférentes segmentaires en provenance des récepteurs périphériques
- Des interneurones spinaux (Didier 2009).

Parmi les afférences périphériques, les fibres du groupe I et du groupe II établissent des contacts synaptiques avec les motoneurones de façon directe et indirecte respectivement (Didier 2009).

- Les motoneurones gamma :

Les petits motoneurones, dont le diamètre du soma est le plus souvent inférieur à une vingtaine de microns, sont les motoneurones gamma. Ils sont moins nombreux que les motoneurones alpha et sont disséminés parmi ces motoneurones alpha dans les cornes

ventrales de la moelle. Ils innervent les fibres musculaires situées à l'intérieur des fuseaux neuromusculaires, dites fibres intrafusales (Bouisset et Maton 1995).
Pour répondre aux différentes exigences fonctionnelles, le gain du réflexe d'étirement est continuellement ajusté. L'ajustement du gain se fait en modifiant le niveau d'excitation des motoneurones gamma. L'accroissement de leur activité fait augmenter la tension des fibres intrafusales par l'accélération de la décharge provenant des terminaisons primaires (Kuffler et al. 1951) et leur contraction augmente en effet la sensibilité des fibres Ia à l'étirement du muscle.

Un grand nombre de faisceaux descendants et de voies afférentes périphériques convergent sur les motoneurones gamma et sont capables de modifier leur excitabilité. Au cours des mouvements volontaires, les motoneurones alpha et gamma sont fréquemment coactivés par les centres supérieurs pour empêcher que les fuseaux ne subissent une « réduction d'étirement », en maintenant une décharge de base des terminaisons primaires au cours du mouvement (Kuffler et al. 1951). Ceci permet la réalisation d'un mouvement sans heurt malgré les différentes perturbations qui peuvent s'y opposer (Burke 1981).

L'activité des motoneurones gamma n'est toutefois pas le seul facteur dont dépend le gain du réflexe d'étirement. Il dépend aussi du niveau d'excitabilité des motoneurones alpha, qui constituent le versant effecteur de cette boucle réflexe. C'est pourquoi d'autres circuits locaux de la moelle ainsi que des projections descendantes sont susceptibles d'influencer le gain du réflexe par le biais de l'excitation ou de l'inhibition des motoneurones, soit alpha, soit gamma.

Ces motoneurones gamma ont donc pour but de contrôler l'excitabilité des fuseaux neuromusculaires, donc de modifier le gain en fonction du degré d'étirement du muscle, dans le but de garder l'efficacité du fuseau quel que soit le degré d'étirement du muscle.

En cas de lésion des voies motrices descendantes, il apparaît secondairement, après la phase de paralysie hypotonique, un déséquilibre des influences supraspinales entraînant l'hyperactivité des motoneurones gamma et alpha et par conséquent les phénomènes de spasticité et d'hypertonie.

II.4.2.3.2. Les interneurones

Les interneurones sont des cellules de petite taille (15 à 20 microns) propres à la moelle épinière et qui constituent l'articulation entre l'afférence et l'efférence des arcs réflexes polysynaptiques (Bouisset et Maton 1995).

Les interneurones de la moelle épinière peuvent être excitateurs ou inhibiteurs. Ils participent à l'intégration sensorimotrice entre les commandes supraspinales et les afférences périphériques en provenance de différents segments spinaux (Meinck et Piesiur-Strehlow 1981).

En fonction de leur distribution anatomique, les interneurones projettent sur les motoneurones du même segment spinal ou sur des segments spinaux voisins (Schomburg 1990). On distingue les interneurones segmentaires, les interneurones propriospinaux et les interneurones commissuraux impliqués dans la coordination des membres droit et gauche.

- Les interneurones segmentaires :

Les interneurones segmentaires sont des neurones ayant leurs corps cellulaires, leurs projections dendritiques et leurs axones au sein de la moelle épinière. Contrairement aux interneurones propriospinaux qui s'étendent sur plusieurs segments, les interneurones segmentaires sont localisés aux mêmes niveaux segmentaires que les motoneurones et projettent leurs axones à un segment de plus, en dessous ou en dessus (Bouisset et Maton 1995).

Ces interneurones reçoivent les influences supraspinales et sont le plus souvent intercalés dans les circuits de la moelle épinière entre les afférences périphériques et les motoneurones. Pour cette raison, ces interneurones fonctionnant comme des véritables «petits centres intégrateurs» (Pierrot-Deseilligny et Mazières 1984), les interneurones peuvent contribuer à la double interaction nécessaire au cours du mouvement : contrôle des circuits réflexes par la commande centrale et modulation de la commande descendante par les décharges afférentes périphériques.

Trois catégories d'interneurones segmentaires seront abordées : les interneurones inhibiteurs Ia, les interneurones inhibiteurs Ib et les cellules de Renshaw.

Interneurones inhibiteurs Ia :

Ces interneurones, identifiés comme étant les interneurones inhibiteurs Ia transmettant l'inhibition réciproque (Eccles et Lundberg 1958 ; Jankowska et Lindstrom 1970).
La voie disynaptique d'inhibition réciproque (Fig. 10) alimentée par les afférences Ia issues du fuseau neuromusculaire et contrôlant les motoneurones du muscle antagoniste est l'une des voies les plus étudiées de la moelle épinière. Les fibres afférentes Ia se projettent sur les motoneurones du muscle d'où elles proviennent mais également sur les interneurones Ia spinaux inhibant les motoneurones du muscle antagoniste. Ainsi, la stimulation des afférences primaires Ia d'un muscle agoniste, produit l'inhibition réciproque de l'activité réflexe des motoneurones du muscle antagoniste (Lloyd 1946).

- Ces interneurones reçoivent aussi des influences supraspinales multiples. Les voies corticospinale et rubrospinale ont une influence excitatrice sur ces interneurones. Quant à la voie vestibulospinale, elle a une influence excitatrice sur les interneurones inhibiteurs couplés aux muscles extenseurs, et inhibitrice sur ceux des muscles fléchisseurs (Hultborn 1976).

- Ces interneurones Ia reçoivent l'influence segmentaire excitatrice principalement des afférences Ia (Hultborn et Udo 1972) et des afférences cutanées de bas seuil (Fedina et Hultborn 1972 ; Rossi et Mazzochio 1988). Les influences périphériques inhibitrices sur ces interneurones sont produites par les interneurones Ia alimentées par les afférences des muscles antagonistes (Hultborn et al. 1976) et par les cellules de Renshaw (Hultborn et al. 1971 ; Baret et al. 2003).

La grande convergence des afférences périphériques et des voies descendantes sur les interneurones inhibiteurs Ia fut le premier exemple révélant le potentiel d'intégration sensorimotrice au niveau spinal (Pierrot-Deseilligny et Burke 2005) et témoignerait du rôle fonctionnel de l'inhibition réciproque.

Des modifications dans l'excitabilité des interneurones Ia lors des tâches volontaires ont été considérées comme une preuve de régulation centrale de la voie. Ainsi, la contraction

volontaire d'un muscle, même si elle étire le muscle antagoniste, ne conduit pas à l'activation réflexe de ce dernier car ses motoneurones sont inhibés par les interneurones Ia. Ce mécanisme d'inhibition réciproque est mis à l'œuvre lors des mouvements volontaires : lorsqu'un muscle se contracte, l'antagoniste se relâche activement, assurant ainsi des mouvements fluides et précis (Jankowska 1992).

Interneurones inhibiteurs Ib :

Les fibres Ib issues des organes tendineux de Golgi font contact, dans la moelle, avec les neurones d'un circuit local inhibiteur (dits interneurones inhibiteurs Ib) qui à leur tour, font synapse avec les motoneurones alpha innervant le même muscle et réduisent son activité. La contraction d'un muscle peut alors produire l'inhibition de l'activité des motoneurones homonymes (Granit 1950).

La participation des afférences Ib dans cette inhibition a été montrée au niveau des muscles extenseurs chez le chat par Laporte et Lloyd en 1952. Ces afférences Ib déchargent en réponse à la stimulation des organes tendineux de Golgi. Ces derniers, ayant un seuil de sensibilité élevé et une adaptation rapide à l'étirement du muscle, répondent de manière optimale à la contraction musculaire (Jami 1992). Les influences inhibitrices disynaptiques des afférences Ib sur les motoneurones alpha homonymes et synergistes sont transmises via des interneurones inhibiteurs Ib (Eccles et al. 1957). Ces interneurones ont été identifiés anatomiquement (Jankowska 1992).

- En plus de l'influence des afférences périphériques Ib, les interneurones inhibiteurs Ib reçoivent l'excitation des afférences primaires (Jankowska et McCrea 1983), de certaines afférences cutanées et articulaires (Lundberg et al. 1978) en plus de l'influence des interneurones du groupe II (Harrison et Jankowska 1985).

- Quant aux influences supraspinales, les voies corticospinale (Lundberg et Voorhoeve 1962) et rubrospinale (Hongo et al. 1969) facilitent ces interneurones qui sont par ailleurs inhibés par la voie réticulospinale dorsale et le système réticulospinal noradrénergique (Anden et al. 1966).

Le circuit des organes tendineux de Golgi est donc un système à rétroaction négative qui régule la tension musculaire et empêche les muscles de développer des tensions excessives. Si l'on peut considérer le système des fuseaux neuromusculaires comme un mécanisme de rétroaction qui détecte la longueur du muscle et ses variations et la maintient constante, le système tendineux de Golgi apparaît comme un système qui détecte et maintient les variations de la force du muscle.

Cellules de Renshaw ou interneurones inhibiteurs de Renshaw:

La cellule de Renshaw est un neurone particulier de la corne ventrale qui reçoit une connexion monosynaptique des motoneurones assurée par la collatérale de l'axone du motoneurone lui-même. Cette collatérale projette en retour sur les motoneurones voisins.

En 1941, Renshaw fut le premier à démontrer que la stimulation de l'axone d'un motoneurone alpha peut produire une inhibition du motoneurone homonyme ou d'un motoneurone synergiste. Cette inhibition récurrente des motoneurones suite à leur activation est produite par les interneurones inhibiteurs de Renshaw activés par la décharge des projections collatérales axoniques récurrentes des motoneurones alpha (Eccles et al. 1954). Ces interneurones ont été identifiés anatomiquement (Jankowska et Lindstrom 1971). A noter que ces interneurones peuvent inhiber les motoneurones alpha des muscles synergistes agissant à la même articulation ou sur des articulations différentes (Eccles et al. 1961), en plus ils peuvent inhiber les interneurones Ia de l'inhibition réciproque (Hultborn et al. 1971 ; Jankowska et Lindstrom 1971).

Les interneurones de Renshaw reçoivent de nombreuses influences excitatrices périphériques dont celles des afférences musculaires du groupe II (Piercey et Goldfarb 1974) ainsi que les afférences cutanées (Ryall et Piercey 1971). Par ailleurs, ces interneurones sont régulés par le cortex (MacLean et Leffman 1967), les fibres de la capsule interne (Koehler et Windhorst 1985), le noyau rouge (Henatsch et al. 1986) et la formation réticulée (Haase et Van der Meulen 1961). Plus spécifiquement, le cortex moteur réduirait l'inhibition récurrente (Mazzocchio et al. 1994) et, par conséquent, faciliterait également l'inhibition réciproque.
Chez l'Homme, les projections intersegmentaires des cellules de Renshaw sont répandues au membre inférieur et auraient évolué pour contrôler l'activation parallèle des connexions hétéronymes excitatrices lors de la station debout (Meunier et al. 1990).

- Les interneurones propriospinaux :

Les interneurones propriospinaux ont leurs corps cellulaires, leurs axones et leurs dendrites confinés dans la moelle épinière et reçoivent l'influence convergente des afférences périphériques et des voies descendantes (Schomburg 1990).

Cependant, ces interneurones se distinguent des interneurones segmentaires par leurs corps cellulaires situés au-dessus des motoneurones (d'où leur nomination de pré-motoneurones) et par les projections de leurs axones caudalement vers un ou plusieurs segments spinaux, d'où leur nomination d'interneurones polysegmentaires (Baldissera et al. 1981). Il est également important de noter que les interneurones propriospinaux peuvent projeter de façon bidirectionnelle dans le plan rostrocaudal (Skinner et al. 1989).

Interneurones des fibres du groupe II:

Chez l'Homme, les fibres fusoriales afférentes du groupe II, ayant une vitesse de conduction plus faible que les fibres Ia, sont aussi sensibles à l'étirement statique mais moins sensibles à l'étirement dynamique que les afférences primaires (Schomburg 1990). Elles sont responsables des effets excitateurs sur les motoneurones homonymes et hétéronymes apparaissant avec une latence plus longue que celle du réflexe tendineux. Une partie de ces effets est modulée par les interneurones du groupe II, sur lesquels une forte modulation est exercée par les voies descendantes (Schieppati et Nardone 1995).

Les interneurones du groupe II constituent une part importante du système propriospinal ventromédial et projettent sur les motoneurones alpha et gamma ipsilatéraux lombaires (Jankowska 1992). Ces interneurones projettent également sur des motoneurones controlatéraux du membre inférieur via des projections croisées (Jankowska et al. 2002).

La majorité de ces interneurones reçoit aussi l'influence des afférences Ia et Ib (Edgley et Jankowska 1987). Il existe également une inhibition présynaptique des afférences II par leur propre activation, par la stimulation des afférences cutanées et articulaires et, dans une moindre mesure, par les afférences du groupe I (Jankowska et Riddell 1995). En plus, une inhibition mutuelle des interneurones du groupe II peut être évoquée par les volées du groupe

II et du groupe I, des afférences cutanées et articulaires. Les interneurones du groupe II sont aussi inhibés par des interneurones véhiculant l'inhibition par le groupe I (Didier 2009).

L'influence excitatrice des voies corticospinales, réticulospinales, vestibulospinales et rubrospinales converge sur ces interneurones qui reçoivent, par ailleurs, une régulation inhibitrice du tronc cérébral (Jankowska et al. 1993).

- Les interneurones commissuraux :

Chez le chat, des interneurones commissuraux, un groupe d'interneurones reliant les deux côtés du corps, ont été identifiés. Ils sont originaires des cornes dorsale et intermédiaire dans les lamina IV, V et VIII dans la région mi-lombaire de la moelle (Edgley et Jankowska 1987; Edgley et al. 2003; Jankowska et Noga 1990). Ces interneurones commissuraux projettent sur les motoneurones, les interneurones ipsilatéraux et controlatéraux localisés au même niveau. Ils projettent aussi caudalement via des voies descendantes, ou rostralement via des voies ascendantes (Bannatyne et al. 2003).

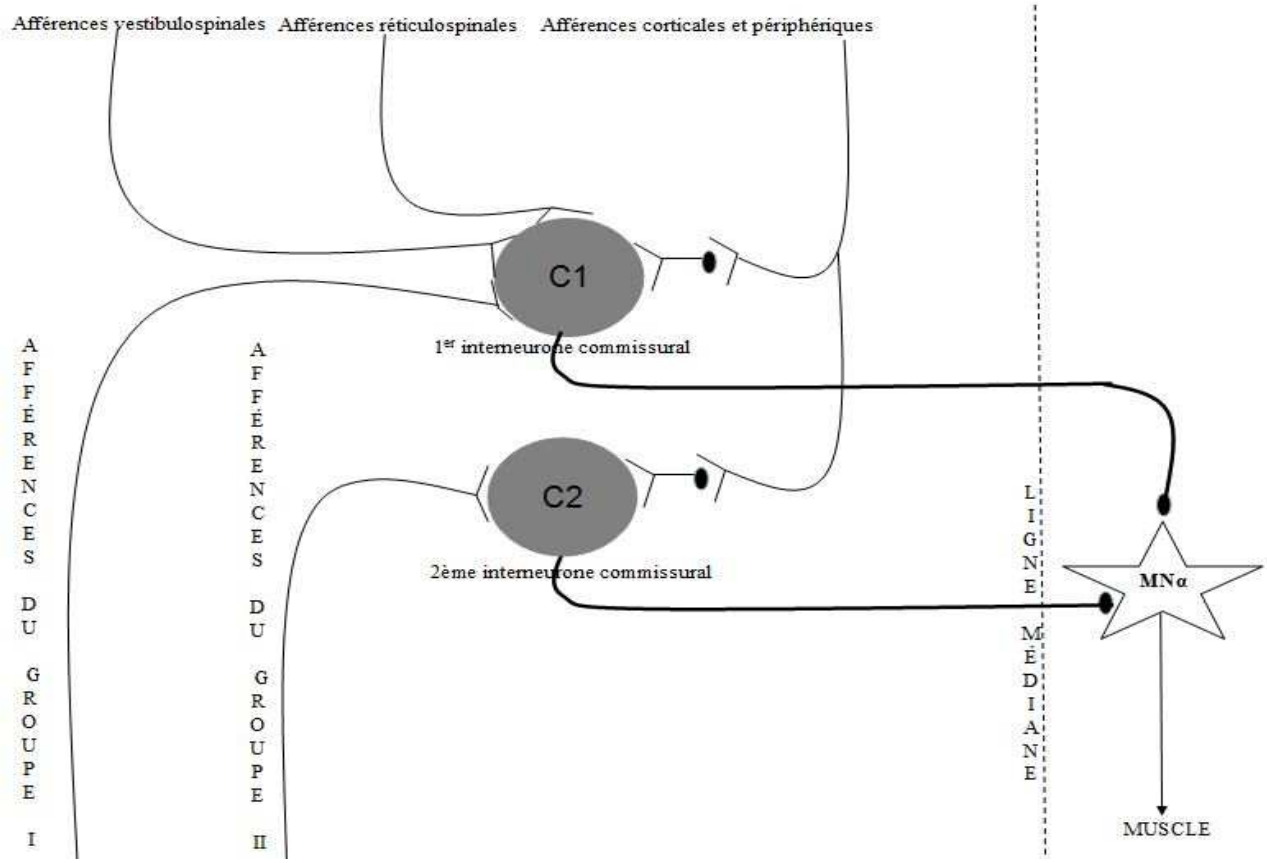


Figure 14: Les deux populations d'interneurones commissuraux chez le chat

- Les interneurones commissuraux reçoivent des influx supraspinaux directs des faisceaux rubrospinal (Stecina et al. 2008), réticulospinal et vestibulospinal (Jankowska et al. 2005a), indirects des voies pyramidales (Edgley et al. 2004), du noyau rouge (Stecina et al. 2008), du noyau cunéiforme ipsilatéral (Jankowska et Noga 1990) et de la région mésencéphalique locomotrice ipsilatérale (Matsuyama et al. 2004). En 1996, Aggelopoulos et al. ont rapporté que des potentiels inhibiteurs postsynaptiques (IPSP) véhiculés par des interneurones commissuraux étaient abolis après une section de la moelle du chat, suggérant qu'une commande tonique descendante est nécessaire pour l'activation des interneurones commissuraux.

- Les interneurones commissuraux reçoivent des entrées périphériques du groupe Ia et du groupe II (Jankowska et al. 2005a), et des afférences cutanées (Edgley et Aggelopoulos 2006). Dans plusieurs cas, les afférences Ia étaient aussi efficaces que l'ensemble des afférences du groupe I tandis que dans d'autres cas les afférences du groupe Ib semblaient être un élément important, voire l'unique source (Harrison et al. 1986).

Ainsi, deux sous-populations d'interneurones commissuraux lombaires (Fig. 14) ont été clairement distinguées chez le chat par leurs entrées afférentes monosynaptiques. Une population recevant des afférences du groupe I et des afférences réticulospinales et vestibulospinales, tandis que l'autre est directement excitée par les afférences du groupe II. Les deux sous-populations sont contrôlées par d'autres entrées descendantes et périphériques d'origines variées à travers des voies oligosynaptiques avec des interneurones intercalés. L'effet principal sur les motoneurones controlatéraux est une inhibition véhiculée par les afférences du groupe II (Jankowska et al. 2005b ; Jankowska et Edgley 2006) appelée « inhibition croisée ». Les projections périphériques et supraspinales sont importantes dans la modulation des réponses croisées (Jankowska et Edgley 2006).

Les interneurones commissuraux sont activés de façon rythmique au cours de la locomotion (Matsuyama et al. 2004) et sont considérés comme faisant partie des générateurs spinaux locomoteurs CPG (Kiehn et Butt 2003).

L'identification de ces interneurones commissuraux chez l'animal, a fourni un plan pour les études d'une circuiterie similaire chez l'Homme. Des récentes études suggèrent que des interneurones similaires existent chez l'Homme (Stubbs et Mrachacz-Kersting 2009).

II.4.3. Moelle épinière et locomotion

La locomotion est l'association de mouvements simultanés entre les extenseurs et les fléchisseurs, par le biais des automatismes locomoteurs spinaux constituant un patron de coordination inter-segmentaire (Shik et Orlovsky 1976).

II.4.3.1. Genèse spinale de la locomotion

La locomotion est un acte moteur déclenché par une commande descendante provenant des régions locomotrices localisées dans le tronc cérébral chez l'animal et ensuite réalisée sans effort conscient de façon automatique et stéréotypé grâce à l'existence des réseaux de neurones situés dans la moelle épinière à l'étage lombaire, connus sous le nom de « Central Pattern Generator » ou CPG de locomotion.

II.4.3.1.1. Mise en évidence d'un générateur central du schéma de la locomotion au niveau spinal chez l'animal

Il y a plus de 100 ans, Graham Brown (1911) rapporte une contraction alternée des fléchisseurs et extenseurs de la cheville chez le chat après section de la moelle épinière et des racines dorsales. Il est à l'origine du concept de l'existence de CPG spinaux constitués par un assemblage d'interneurones permettant d'établir une synergie musculaire aboutissant à un cycle locomoteur sans aucune influence des voies supraspinales et de la rétroaction des afférences sensorielles (Sherrington 1910). Ainsi la moelle épinière a le potentiel de générer des activités motrices réflexes stéréotypées. L'existence de ces circuits spinaux CPG est bien documentée chez de nombreux vertébrés (Grillner 1975).

Au cours de la locomotion, les CPG sont responsables de l'activation coordonnée des motoneurones qui innervent les muscles extenseurs et fléchisseurs sollicités respectivement pendant la phase d'appui et la phase d'oscillation. Ainsi, l'activité rythmique et coordonnée des CPG et des motoneurones permet de produire le pattern locomoteur, défini comme étant un schéma moteur global qui se répète d'un cycle locomoteur à l'autre.
De plus, l'activité des CPG est en permanence modulée au cours de la locomotion par les réflexes cutanés et proprioceptifs (Grillner et Wallen 1985 ; Rossignol et al. 2006) et par les

voies motrices descendantes (Armstrong 1988 ; Grillner 1985) afin d'adapter (de façon involontaire et volontaire) le patron locomoteur au milieu environnant. Ce rôle de modulateur est dévolu aux interneurones qui sont le carrefour de ces voies périphériques et supraspinales.

II.4.3.1.2. Coordination médullaire des schémas moteurs chez l'Homme

La moelle intervient dans la motricité par la mise en jeu des réflexes médullaires (réflexe myotatique, réflexe de flexion) et par la coordination médullaire des schémas moteurs de la locomotion. Les circuits spinaux participent au contrôle de la chronologie et de la coordination de schémas moteurs complexes et contribue à les ajuster pour répondre aux changements de situation.

Chez l'Homme, la participation de la moelle est moindre par rapport à l'animal car la locomotion bipède nécessite davantage l'implication des contrôles supraspinaux afin de maintenir la posture verticale. Ainsi, une plus grande participation des voies descendantes est nécessaire dans la programmation de l'activation motrice par rapport à celle des quadrupèdes (Jahn et al. 2008)

Cependant, des circuits similaires semblent exister chez l'Homme et l'animal tel le système propriospinal lombaire (Pierrot-Deseilligny 1994), bien que les structures supraspinales soient également impliquées dans la régulation de la marche (Yang et Gorassini 2006 ; Molinari 2009).

Il n'existe évidemment que des arguments indirects en faveur de l'existence de CPG chez l'Homme. Toutefois, l'importance véritable de la contribution d'un CPG spinal dans la locomotion humaine reste à prouver. Parmi ces arguments, on peut citer :

- L'existence de mouvements d'enjambement chez des patients avec lésion de la moelle épinière ou en mort cérébrale (Dietz et al. 1995 ; Hanna et Franck 1995) ou encore l'existence de mouvements ressemblant à la marche chez le nouveau-né (Thelen 1981).

- La stimulation électrique épidurale des segments spinaux lombaires chez des personnes ayant des lésions médullaires peut produire des schémas de mouvements rythmiques des membres inférieurs s'apparentant à la locomotion (Dimitrijevic et al. 1998).

- L'amélioration de la qualité du patron locomoteur lors de la réadaptation de la marche avec support de poids sur tapis roulant chez des personnes blessées médullaires et hémiplégiques. Ces patients peuvent générer des mouvements locomoteurs et des patrons d'activation musculaire comparables à ceux des sujets normaux si leur corps est soutenu (Dietz 1995).

Les CPG s'étaleraient tout le long de la moelle épinière de l'étage thoraco-lombaire à l'étage cervical (Dietz et al. 1999). La vitesse et l'organisation du système musculosquelettique lors de la marche seraient donc contrôlées par le cortex et les CPGs :

- Le cortex déterminerait une commande transmise aux structures du CPG de locomotion, dont l'intensité serait corrélée à la vitesse de la marche ;

- Le CPG déterminera la relation entre la longueur et la fréquence du pas, en accord avec l'intensité de la commande centrale et la situation périphérique afin de produire une organisation spécifique du système musculosquelettique (Zatsiorky et al. 1994).

En effet, l'amélioration de la qualité du patron locomoteur lors de la réadaptation de la marche avec support de poids sur tapis roulant chez des personnes blessées médullaires et hémiplégiques suggère le potentiel de la moelle épinière à participer à la génération du schéma locomoteur chez l'humain (Barbeau et al. 1998; Werner et al. 2007). Ce potentiel serait tributaire de circuits spinaux lombaires s'apparentant au CPG locomoteur du chat. La plasticité de ces circuits pourrait être mise à profit dans l'optique d'une réadaptation fonctionnelle de la marche dans les lésions du système nerveux central (MacKay-Lyons 2002). Ainsi, l'existence d'un générateur spinal de la locomotion chez l'Homme est un avantage pour le contrôle moteur et la récupération motrice après lésion du système nerveux central.

Enfin Bernard Bussel et al. en 1989, ont révélé un circuit spinal impliquant des interneurones spinaux alimentés par les afférences du réflexe de flexion chez des patients blessés

médullaires, comparable à celui impliqué dans le CPG observé chez les animaux spinaux. Cela a apporté une preuve expérimentale en faveur d'un générateur spinal de la locomotion chez l'Homme, mai son rôle fonctionnel reste encore à déterminer.

II.4.3.2. FRA et générateur spinal de la locomotion chez l'animal

Les FRA ou afférences du réflexe de flexion sont des afférences cutanées, articulaires, nociceptives et proprioceptives via les afférences du groupe II (toutes sauf celles du groupe I). Selon la nature du récepteur qui le déclenche, le réflexe de flexion est considéré comme un réflexe nociceptif ou non nociceptif.

Le réflexe de flexion est mis en évidence par une stimulation nociceptive (par exemple la brûlure du pied), entraîne une flexion du membre inférieur stimulé et une extension du membre controlatéral pour compenser les déficits posturaux. Ce réflexe de flexion coordonne un ensemble de segments à travers un circuit polysynaptique. Les muscles fléchisseurs du membre stimulé sont activés et les muscles extenseurs sont inhibés. Le réflexe a une action opposée sur l'autre membre.

- Du côté ipsilatéral : facilitation des fléchisseurs et inhibition des extenseurs => flexion ipsilatérale = réflexe de flexion.
- Du côté controlatéral : inhibition des fléchisseurs et facilitation des extenseurs => extension controlatérale = réflexe d'extension croisée.

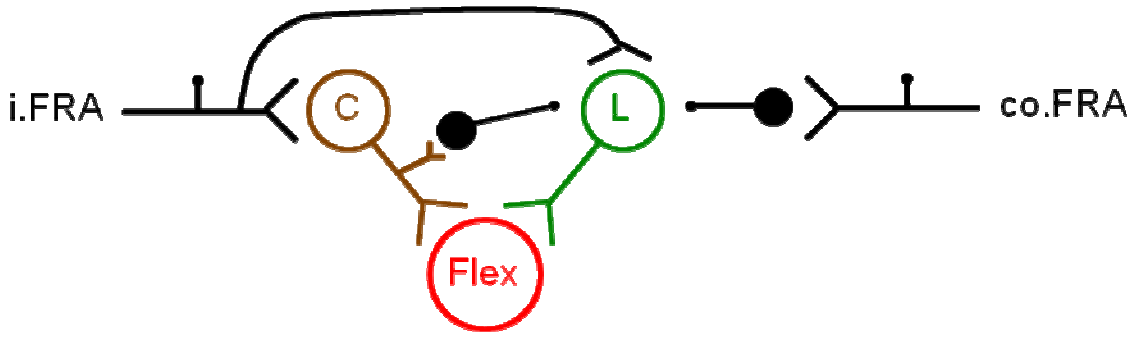


Figure 15: Les voies réflexes alimentées par les FRA

FRA ipsilatérales (i.FRA) ; Réponse réflexe de courte latence (C) ; Réponse réflexe de longue latence (L) dans les muscles fléchisseurs (Flex); FRA controlatérales (co.FRA.

Ipsilatéralement, il implique au moins deux interneurones (trois synapses ou plus) dans plusieurs segments de la moelle épinière. Plus précisément, il comprend au moins deux interneurones excitateurs (trois synapses) pour l'activation du motoneurone fléchisseur ipsilatéral, et deux interneurones (un excitateur et un inhibiteur) pour l'inhibition du motoneurone extenseur ipsilatéral (Fig. 15,16). Si le stimulus est particulièrement fort et intense, il est peut-être accompagné par une activation des voies controlatérales et, par conséquent, conduit à un réflexe d'extension croisée produisant une extension du membre controlatéral.

Des interneurones supplémentaires sont impliqués dans la médiation du réflexe d'extension croisée, dont deux interneurones excitateurs pour l'activation du motoneurone extenseur controlatéral et deux interneurones (un inhibiteur et un excitateur) pour inhibition du muscle fléchisseur controlatéral. Il a été suggéré que les interneurones correspondants feraient partie du CPG de locomotion depuis qu'il a été montré que la stimulation des FRA a réinitialisé le cycle à l'étape à la flexion (Jankowska et al. 1967a, b).

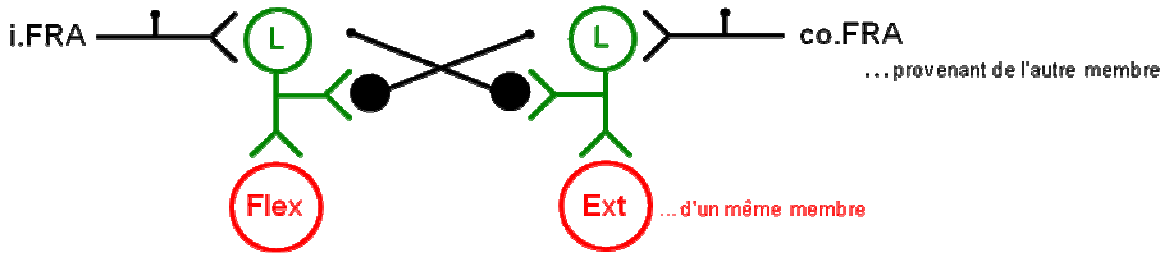


Figure 16: Inhibition mutuelle

FRA ipsilatérales (i.FRA) ; Réponse réflexe de longue latence (L) dans les muscles fléchisseurs (Flex) et les muscles extenseurs (Ext); FRA controlatérales (co.FRA.

En effet, les interneurones L activant les muscles fléchisseurs (Flex) inhibent les interneurones L activant les muscles extenseurs (Ext) et réciproquement. C'est l'inhibition mutuelle impliquant une alternance de phase entre les muscles fléchisseurs et les muscles extenseurs et caractérisant la locomotion des quadrupèdes (Notion de « Half-Center » de Graham Brown) (Fig. 16).

II.5. NEUROMODULATION IMPLIQUEE DANS LA FONCTION MOTRICE

En neuroscience, la neuromodulation est le processus par lequel plusieurs classes de neurotransmetteurs du système nerveux régulent plusieurs populations de neurones. Les neurotransmetteurs étant des composés chimiques libérés par les neurones et agissant sur d'autres neurones postsynaptiques.

Deux grandes familles de molécules sont responsables de la neurotransmission : les neurotransmetteurs dits "classiques" qui agissent essentiellement au niveau des synapses et les peptides neuromodulateurs qui diffusent largement dans les compartiments extracellulaires (Kolb et Whishaw 2002).

Dans la neuromodulation et dans la transmission synaptique, le transmetteur agit sur les récepteurs postsynaptiques locaux mais dans la neuromodulation, les récepteurs sont généralement des récepteurs couplés aux protéines G tandis que dans la neurotransmission, ils constituent des canaux ioniques ligand-dépendants.

La neurotransmission qui implique les récepteurs métabotropes (comme les récepteurs liés aux protéines G) implique indirectement des canaux ioniques voltage-dépendants, et est relativement lente. Inversement, la neurotransmission qui implique des canaux ioniques exclusivement ligand-dépendants est beaucoup plus rapide (Kolb et Whishaw 2002).

II.5.1. Les neurotransmetteurs dans la fonction motrice

Les neurotransmetteurs dans la fonction motrice assurent, au niveau des synapses, la communication chimique entre les neurones. Les principaux systèmes de neurotransmetteurs sont le système de la noradrénaline, le système de la dopamine, le système de la sérotonine et le système cholinergique. La plupart des autres neurotransmetteurs, par exemple, le glutamate, le GABA et la glycine, sont utilisés de façon très générale dans tout le système nerveux central. La clonidine et la tizanidine sont deux agonistes α2 adrénergiques ; le récepteur α2 ayant pour ligand naturel la noradrénaline.

Un neuromodulateur peut être conceptualisé comme un neurotransmetteur qui n'est pas réabsorbé par le neurone présynaptique ou décomposé en un métabolite. Il reste dans le liquide céphalo-rachidien, influençant l'activité de plusieurs autres neurones dans le cerveau.

Pour cette raison, certains neurotransmetteurs sont également considérés comme des neuromodulateurs, telles que la sérotonine et l'acétylcholine (Kolb et Whishaw 2002).

II.5.2. Les récepteurs des neurotransmetteurs

Lorsqu'un neurotransmetteur est libéré dans l'espace synaptique, il franchit la fente synaptique et se lie à des récepteurs. Ce qui arrive après dépend du type de récepteur auquel s'est lié le transmetteur.
Il existe 2 classes de récepteurs : les récepteurs ionotropes et les récepteurs métabotropes. Chacun d'eux a un effet différent sur la membrane postsynaptique.

II.5.2.1. Récepteurs ionotropes

Ce sont des protéines possédant deux composantes fonctionnelles : un site de liaison pour le neurotransmetteur et un canal qui régule les échanges ioniques. Lorsqu'un neurotransmetteur se lie au site de liaison, la configuration du récepteur se modifie, soit pour permettre l'ouverture du canal et le passage des ions, soit pour fermer le canal et bloquer le flux ionique. Parce que la liaison du neurotransmetteur au récepteur est rapidement suivie du changement de conformation de la protéine (ouverture ou fermeture du canal), et que ce changement affecte le flux ionique, l'activation des récepteurs ionotropes produit un changement très rapide du potentiel de membrane (Kolb et Whishaw 2002).

II.5.2.2. Récepteurs métabotropes

Ils ne possèdent pas de canal à travers lequel peuvent passer les ions, même s'ils comportent un site de liaison pour le neurotransmetteur.

- Un récepteur métabotrope couplé à un canal ionique possède un site de liaison et une protéine G qui lui est associée. Lorsqu'un neurotransmetteur se lie au site de liaison, la sous-unité alpha de la protéine G se détache du récepteur et se lie au canal ionique. Le canal change alors sa conformation, permettant aux ions de traverser la membrane (Kolb et Whishaw 2002).

- Un récepteur métabotrope couplé à une enzyme possède également un site de liaison et une protéine G qui lui est associée. Lorsqu'un neurotransmetteur se fixe sur le site de liaison, la sous-unité alpha de la protéine G se détache et s'accroche à l'enzyme. L'enzyme active alors un composé chimique appelé un messager secondaire. Le messager secondaire, par une cascade métabolique, active les canaux ioniques ou active d'autres processus cellulaires, y compris l'ADN (Kolb et Whishaw 2002).

En un endroit particulier du système nerveux, un neurotransmetteur particulier peut se lier à un récepteur ionotrope et produire un effet excitateur sur la cellule cible. En un autre endroit, le même neurotransmetteur peut se lier à un récepteur métabotrope et produire un effet inhibiteur (Kolb et Whishaw 2002).

II.5.3. Les entrées neuromodulatrices aux motoneurones

Elles peuvent être divisées en ionotrope et métabotrope. Des commandes motrices spécifiques des faisceaux descendants pour les mouvements volontaires ou des afférences sensorielles pour les réflexes, sont probablement ionotropes.

Il est clair que ces voies descendantes et sensorielles génèrent des courants synaptiques par des mécanismes ionotropes : ils libèrent des neurotransmetteurs qui se lient aux canaux ligand-dépendants postsynaptiques pour dépolariser le motoneurone (donnant des potentiels postsynaptiques excitateurs ou PPSE) ou l'hyperpolariser (donnant des potentiels postsynaptiques inhibiteurs ou PPSI) (Heckmann et al. 2004).

Les entrées neuromodulatrices les plus étudiées aux motoneurones sont les influx descendants du tronc cérébral qui libèrent les monoamines, la sérotonine (5HT) ou la noradrénaline. Ceux qui libèrent la sérotonine sont créés dans la partie caudale du noyau du raphé et projettent de façon dense tout au long de la moelle. Tandis que ceux qui libèrent la noradrénaline ont leur origine dans le noyau locus coeruleus et également projettent de façon dense tout au long de la moelle. A savoir que la sérotonine et la noradrénaline augmentent considérablement la réponse des motoneurones à leurs entrées synaptiques (Heckmann et al. 2004).

Plusieurs autres neuromodulateurs influencent probablement les motoneurones, comme la TRH (hormone thyroïdienne), la substance P, l'adénosine, et d'autres neuropeptides. En outre, les neurotransmetteurs classiques, le glutamate, l'acétylcholine, et le GABA peuvent également agir via des récepteurs métabotropes. Une grande variété d'interneurones spinaux et de neurones de projection est également fortement influencée par les entrées monoaminergiques à la moelle. Par exemple, le réflexe de flexion et de retrait aux stimuli douloureux est véhiculé par des récepteurs sensoriels de haut seuil et il est inhibé par la sérotonine et la noradrénaline. Cette inhibition est en contraste marquée par l'augmentation de l'excitabilité du motoneurone par ces neuromodulateurs (Heckmann et al. 2004).

II.5.4. L'intégration synaptique dans les motoneurones

Les motoneurones comprennent des dendrites très actives qui reçoivent les nombreuses informations nécessaires pour produire le mouvement. Ces dendrites contiennent des canaux sensibles au voltage qui génèrent des courants entrants persistants (PICs) pouvant stimuler les entrées synaptiques (Heckmann et al. 2005).
Toutefois, cette stimulation est proportionnelle au niveau d'activité des entrées monoaminergiques en provenance du tronc cérébral qui libèrent la sérotonine et la noradrénaline. Plus cette activité est élevée, plus les PICs dendritiques sont importants et plus le taux de décharge induit par une quantité d'entrées synaptiques donnée est élevé. De puissants PICs dendritiques étant probablement nécessaires pour que les motoneurones aient un gain suffisant pour produire de grandes forces, il se peut que les entrées monoaminergiques descendantes augmentent en proportion de la force volontaire (Heckmann et al. 2005).

L'inhibition par les entrées sensorielles a un effet suppresseur substantiel sur les PICs dendritiques : plus l'inhibition est forte, plus les PICs sont faibles. Ainsi, les entrées inhibitrices locales dans la moelle s'opposent au contrôle monoaminergique descendant des PICs. La plupart des comportements moteurs induisent un mélange d'excitation et d'inhibition (par exemple l'inhibition réciproque entres antagonistes). Ainsi, les mouvements articulaires normaux pourraient impliquer un ajustement de l'amplitude des PICs (Heckmann et al. 2005).

II.5.5. La modulation descendante des afférences du groupe II

Puisque les voies réflexes alimentées par les afférences du groupe II sont la cible d'un contrôle inhibiteur monoaminergique descendant, il est opportun de mettre l'accent sur ces afférences.

II.5.5.1. Les réponses de moyenne et de courte latence

Les réponses des muscles étirés sont classées en 2 catégories : réponse de courte latence (SLR) et réponse de moyenne latence (MLR) selon leur latence de départ respectivement inférieure ou supérieure à 60 ms. La SLR est l'équivalent d'un réflexe monosynaptique et sa latence s'explique par le parcours des impulsions responsables le long des fibres rapides Ia issues des fuseaux neuromusculaires, tandis que les fibres afférentes du groupe II à conduction lente contribuent à la MLR (Schieppati et Nardone 1995).

Chez l'Homme, les études de Schieppati et Nardone (1995 ; 1997 ; 1999) suggèrent, en outre, que les SLR et les MLR circulent à travers des voies périphériques afférentes différentes :

- En fonction de la taille du sujet, le délai des SLR et MLR est modifié. Ainsi, le fait que la latence de MLR augmente plus que la SLR en fonction de la taille traduit l'allongement de temps de parcours périphérique le long des fibres lentes.

- Le refroidissement du nerf produit un net allongement de latence de la SLR ainsi que de la MLR, avec un ralentissement nettement plus important de la MLR par rapport à la SLR, ce qui laisse supposer que la MLR circule à travers une boucle spinale alimentée par les fibres du groupe II.

- La vibration tendineuse diminue la SLR sans affecter la MLR confirmant que les 2 réponses sont transmises par des fibres afférentes différentes. Etant donné la sensibilité à la vibration des afférences primaires et l'insensibilité des afférences secondaires, on peut conclure que la SLR est transmise par les fibres du groupe Ia tandis que la MLR est transmise par les fibres du groupe II.

La vitesse de conduction des fibres du groupe II est environ moitié moins importante que celle des fibres du groupe Ia (Simonetta-Moreau et al. 1999 ; Schieppati et al. 2001).
Le délai central s'avère être inférieur à 1 ms (délai synaptique 0,6 ms entre les fibres Ia et les motoneurones) pour la SLR, et environ 7 ms pour la MLR. Ces données sont en faveur d'une voie oligosynaptique de la MLR au sein de la moelle épinière, et il semble improbable qu'un tel délai de la MLR soit le résultat d'une boucle transcérébrale (Nardone et Schieppati 1998).

II.5.5.2. La modulation descendante des SLR et MLR

L'importance de la MLR, non celle de la SLR dans les muscles de la jambe, est fortement sujette aux modifications du « schéma postural ». En fait, lorsque la posture des sujets en station debout non stabilisée par un support extérieur est perturbée, une MLR d'amplitude maximale se produit, tandis que la SLR n'est pas affectée (Nardone et al. 1990).

Ces résultats suggèrent que les modifications du schéma postural affectent l'excitabilité des interneurones alimentés par les fibres afférentes du groupe II. L'excitabilité des interneurones transmettant cet effet des fibres afférentes du groupe II aux motoneurones, est modulée par les voies monoaminergiques descendantes, de façon très semblable à ce que l'on constate chez le chat (Jankowska 1992).

II.5.6. La neuromodulation de l'excitabilité des interneurones du groupe II par les voies monoaminergiques descendantes

II.5.6.1. Chez le chat

L'injection locale de noradrénaline, de la sérotonine 5-HT ou de la tizanidine (agoniste du récepteur adrénergique α2), diminue fortement les potentiels de champ monosynaptique évoqués dans les segments L4-L5 par la stimulation des afférences du groupe II, ainsi que des réponses évoquées dans les interneurones eux-mêmes, mais n'a aucun effet sur les potentiels de champ produits par la stimulation des afférences du groupe I (Bras et al. 1989 ; 1990).

L'origine du contrôle descendant a été confortée par l'effet inhibiteur exercé par le locus coerulus et les noyaux de raphé, (respectivement centres noradrénergiques et

sérotoninergiques du tronc cérébral) au niveau des effets excitateurs transmis par les afférences du groupe II (Noga et al. 1992), les monoamines pouvant agir en présynaptique et/ou en postsynaptique.

II.5.6.2. Chez l'Homme

Il a été démontré que l'administration de tizanidine, agent agoniste α2, noradrénergique utilisé pour soulager la paralysie spasmodique, peut diminuer l'amplitude de la réponse de moyenne latence, mais non celle de courte latence (Corna et al. 1995). Ceci suggère que les centres monoaminergiques du tronc cérébral, très probablement le locus coerulus, modulent normalement l'excitabilité des voies interneuronales responsables de la transmission des afférences fusoriales aux motoneurones.

Il est possible que ces voies descendantes (coeruleo-spinale noradrénergique, raphéo-spinale sérotoninergique) exercent une action indirecte sur le contrôle postural, grâce à l'atténuation de l'effet excitateur réflexe, par le jeu d'un temps de latence plus long mais sans que cet effort soit moins puissant que celui qui est évoqué par les fibres Ia.
Les afférences fusoriales du groupe II sont responsables de la réponse de moyenne latence du réflexe d'étirement du muscle soléaire résultant d'une perturbation inattendue lors de la marche (Grey et al. 2001).

- Chez les patients présentant une paralysie cérébrale spastique, la diminution de la dépression homosynaptique a été suggérée être due à une modification de la décharge des motoneurones en réponse à la perturbation des contrôles monoaminergiques descendants (Achache et Katz 2013).

- Chez les patients victimes d'AVC, l'administration de tizanidine (un agoniste noradrénergique α2) diminue fortement l'amplitude de l'excitation du groupe II et dans une moindre mesure, l'excitation du groupe I, ce qui démontre que les fibres du groupe II sont fortement contrôlées par les monoamines (Maupas et al. 2004). Ceci pourrait apporter un élément supplémentaire en faveur de l'existence chez l'Homme d'un contrôle monoaminergique descendant inhibiteur s'exerçant préférentiellement sur les afférences du groupe II.

En plus, la tizanidine supprime l'excitation de longue latence et de haut seuil, mais pas les réponses précoces du groupe I à faible seuil chez les sujets sains (Corna et al. 1995; Simonetta-Moreau et al. 1999; Marque et al. 2005). Ces résultats confirment que la réponse tardive de haut seuil est véhiculée par une voie spinale alimentée par les afférences du groupe II. Les changements dans les réflexes, avec une forte réduction de la spasticité, et aucun changement dans l'excitabilité du motoneurone et une diminution importante des réflexes spinaux polysynaptiqyes, suggèrent que la clonidine (injectée en intrathécal) agit à un niveau prémotoneuronal, éventuellement par l'inhibition présynaptique des fibres du groupe II (Rémy-Néris et al. 1999).

II.6. FONCTION MOTRICE ET AVC

La fonction motrice peut être schématiquement assimilée à un ensemble résultant de l'association interactive de deux étages fonctionnels.

- Le premier étage, central, ou de décision, assurant la programmation, la régulation et le déclenchement de programmes moteurs, adaptés à l'idéation et aux caractéristiques de l'environnement. Son fonctionnement est soumis au métabolisme cérébral.
- Le deuxième étage, périphérique, ou d'exécution, procédant à l'activation d'un système contractile, inclus dans un ensemble de muscles reliés à des pièces mobiles ostéo-squelettiques. Il est dépendant des capacités énergétiques du métabolisme musculaire.

II.6.1. Altération de la fonction motrice post- AVC

Suite à un AVC, la fonction motrice est altérée par une atteinte centrale, associant des déficits liés à l'atteinte de la voie corticospinale et une spasticité, liée à la libération d'activités motrices réflexes. Le syndrome pyramidal désigne l'ensemble des troubles de la motricité dû à une lésion de la voie corticospinale. Les troubles de la fonction motrice peuvent s'accompagner de complications secondaires périphériques (amyotrophie, syndrome douloureux régional complexe, etc.).

Il est également possible d'observer des troubles d'intégration sensorimotrice suite à l'interruption et la modification de l'influence des voies supraspinales qui régulent les circuits

spinaux (Dietz et Berger 1984). Ces troubles siègent du côté controlatéral à la lésion cérébrale et se traduisent par une hémiparésie ou hémiplégie qui se caractérise par :

- Une faiblesse musculaire due à une diminution de la transmission de l'efférence motrice sur les interneurones et les motoneurones suite à l'atteinte diffuse des centres supraspinaux.
- Un tonus musculaire anormal se traduisant par une hypertonie.
- Un manque d'activation musculaire sélective se traduisant par une incoordination due aux changements supraspinaux dont le manque de spécificité de la commande descendante et l'élargissement des aires motrices activées lors du mouvement volontaire.
- Un trouble des réflexes tendineux se traduisant par une libération de réflexes normalement inhibés tel que le réflexe cutané plantaire en extension de Babinski, une abolition des réflexes abdominaux et une exagération des réflexes de défense et des syncinésies.

Il existe deux types d'hypertonies qu'il est intéressant de différencier :

- L'hypertonie pyramidale, également appelée hypertonie spastique ou spasticité, due à une lésion de la voie pyramidale (faisceau de fibres nerveuses commandant les mouvements volontaires). Cette spasticité, définie par Lance en 1980 comme étant une exagération vitesse dépendante du réflexe d'étirement, induit très souvent une gêne fonctionnelle à l'origine d'une perturbation des mouvements de préhension et de pointage et de la marche. Elle fait partie d'un ensemble de signes appelé syndrome pyramidal. C'est une hypertonie élastique : si le médecin essaie, par exemple, de déplier le coude du patient, une résistance s'amorce puis augmente de plus en plus et l'avant-bras revient brusquement à sa position de départ quand on le relâche. La distribution de cette hypertonie s'établit préférentiellement sur les muscles fléchisseurs au membre supérieur et sur les muscles extenseurs au membre inférieur.

- L'hypertonie extrapyramidale, ou hypertonie plastique, est due à un mauvais fonctionnement du système nerveux extrapyramidal, qui commande le tonus musculaire et les postures du corps. Elle fait partie d'un ensemble de signes appelé syndrome extrapyramidal, dont la cause typique est la maladie de Parkinson. Cette hypertonie est plastique : si le médecin essaie de déplier le coude du patient, la résistance du bras s'exerce avec une force constante et il n'y a pas de retour de l'avant-bras à la position de départ.

II.6.1.1. Altération de la locomotion post-AVC

En comparant des patients atteints d'AVC et des sujets sains, on distingue des changements dans les caractéristiques de la marche.

o *Changements spatio-temporels*

La vitesse, la cadence, la longueur du pas et la proportion des différentes phases du cycle sont les principales caractéristiques spatio-temporelles de la marche.

- Une diminution de la vitesse de marche de confort allant de 0,2 à 0,7 m/s chez des patients atteints d'AVC (Von Schroeder et al. 1995 ; Burdett et al. 1988) et de 0,8 à 1,3 m/s chez des sujets sains (Lehmann et al. 1987).
- Des différences dans les durées des phases d'appui et d'oscillation. On remarque une augmentation de la mise en charge du côté sain pour compenser la faiblesse du membre atteint (Lehmann et al. 1987).

o *Changements cinématiques*

Les caractéristiques cinématiques concernent les déplacements linéaires et angulaires des segments et des articulations dans l'espace et au travers du cycle de marche. Une augmentation de la flexion plantaire de la cheville et de la flexion du genou au moment de l'attaque du talon ainsi qu'une diminution de l'extension maximale de la hanche à la fin de la phase d'appui du côté atteint (Olney et al. 1991).

o *Changements cinétiques*

Ces changements sont en lien avec le contrôle des forces générées pour soutenir le poids du corps et déplacer le centre de masse lors de la marche.

- Une diminution de la force d'impact à l'attaque du talon et de la force de propulsion du côté atteint (Wortis et al. 1951).
- Une plus grande dépense d'énergie par distance parcourue chez les patients atteints d'AVC comparativement aux sujets sains (Iida et Yamamuro 1987).
- Une asymétrie générale en termes de puissance produite par le membre sain pour compenser les déficits du côté atteint au cours de la marche.

o *Schémas d'activation musculaire anormaux :*

Après AVC, le schéma de recrutement musculaire au membre inférieur lors de la marche est souvent altéré (Shiavi et al. 1987). Cela est dû à un manque d'activation de certains groupes musculaires en relation directe avec la faiblesse, et des changements temporels dans leur recrutement. Ainsi, l'activation prolongée du quadriceps et l'activation prématurée des gastrocnémiens au début de l'appui sont les changements temporels du recrutement musculaire les plus rapportés du côté atteint (Hirschberg et Nathanson 1952).

En plus, la coactivation des extenseurs du genou et de la cheville du côté atteint au milieu de la phase d'appui (Peat et al. 1976) alors que ces muscles sont normalement actifs au début et à la fin de cette phase, respectivement (Brandell 1977). Ces altérations du recrutement musculaire sont compatibles avec la présence de l'hyperactivité des extenseurs du membre atteint.

II.6.2. Récupération de la fonction motrice post-AVC

Après AVC ischémique, le déficit moteur initial et la récupération sont variables et liés à des facteurs connus tels que le type, la topographie et la taille des lésions corticales et sous-corticales.

La plasticité cérébrale s'avère le substrat de la récupération fonctionnelle après AVC. Ainsi, le lien entre la plasticité cérébrale et la récupération fonctionnelle est montré à travers les imageries cérébrales (IRMf et TEP), par l'existence d'une réorganisation corticale chez des patients AVC ayant une récupération partielle ou complète.

La récupération spontanée post-AVC s'effectue en 2 phases : la première s'étendant sur les 2 à 3 premiers mois puis par une deuxième, plus lente, s'étendant du 3ème au 18ème mois.

Cette récupération est dépendante de plusieurs phénomènes qui se chevauchent dans le temps. Dans les premières heures et les premiers jours, on assiste à une résorption de l'œdème cérébral et de la pénombre ischémique (Phan et al. 2002). Par la suite, la récupération serait tributaire à la fois de la neuroplasticité par laquelle les neurones modifient leur fonction, des nouveaux acquis obtenus par l'entraînement et des adaptations possibles de l'environnement (Warlow et al. 2003). Cette phase aiguë, suivant immédiatement la lésion, est marquée par une période de «silence moteur» associée au choc cérébral alliant la flaccidité et

l'hyporéflexie au niveau de l'hémicorps atteint. Cette paralysie est généralement suivie d'une période marquée par l'accroissement progressif d'une hyperréflexie associée à une spasticité. Parallèlement, une ébauche de la motricité volontaire s'installe selon des schémas spécifiques stéréotypés de recrutement musculaire au niveau de l'hémicorps atteint.

Dans les dernières étapes de la récupération motrice, les troubles de l'activation musculaire sélective peuvent subsister alors que la faiblesse et la spasticité sont grandement diminuées (Brunnstrom 1966). Ces troubles persistants se traduisent par le manque de coordination musculaire qui peut se manifester par une atteinte de l'activation réciproque des muscles agonistes-antagonistes, des synergies pathologiques de recrutement musculaire et la présence de réactions associées (Bourbonnais et al. 1992).

II.6.3. Plasticité de la fonction motrice post-AVC

La plasticité cérébrale peut se définir comme la capacité du cerveau de modifier à la fois sa structure (connexions neuronales et réseaux neuronaux à plus grande échelle) et/ou sa fonction en réponse à des contraintes et des buts (Hosp et Luft 2011).

La notion de plasticité, étendue à la fonction motrice, permet de mieux concevoir et évaluer les programmes de rééducation, car elle conduit à prendre en compte tous les points d'impact possibles, quelle que soit la localisation dans l'ensemble de la fonction.

Le processus plastique peut intervenir dans une perspective positive en réponse aux modifications et aux éventuelles déficiences touchant l'un des éléments de l'ensemble. Il suscite un remodelage de ces éléments et/ou une nouvelle structuration de l'ensemble. Dans cette éventualité, le mouvement, base d'un processus d'apprentissage ou de conditionnement, intervient comme agent thérapeutique de reformatage adapté à la fonction motrice. Il correspond à un processus de rééducation fonctionnelle.

Le processus plastique peut également intervenir dans une perspective négative, en réponse à l'absence de mouvement ou à la répétition de mouvements anormaux, imposés par l'environnement ou par les déficiences acquises, non ou mal prises en compte par la démarche de rééducation. Le reformatage suscité par le processus plastique est à l'origine de nouvelles

procédures motrices aboutissant à un apprentissage de non-utilisation ou de mauvaise utilisation, et à un déconditionnement. Il correspond à un processus de désadaptation fonctionnelle (Didier 2009).

La récupération motrice est, entre autre sous-tendue par l'activation des différents circuits neuronaux latents ou remaniés (Azari et Seitz 1999).

- A l'étage cérébral :

- Réorganisation des cartes somatotopiques corticales situées à proximité des lésions cérébrales, faisant appel à l'activation des synapses et/ou au développement de nouvelles connexions intracorticales,
- Utilisation des aires associées et plurimodales dépositaires de la mémoire perceptive et motrice dans l'hémisphère ipsilatéral et controlatéral à la lésion, de la voie pyramidale directe et réticulospinale controlatérale,
- Réorganisations thalamiques et cérébelleuses.

- A l'étage spinal :

- Réactivation des centres spinaux de la marche (CPG),
- Réorganisation des réflexes spinaux locomoteurs par bourgeonnement collatéral des voies descendantes normales.

III. CIRCUITS SPINAUX ETUDIES

Outre le fait qu'elle contient les motoneurones directement connectés aux muscles, la moelle épinière intervient dans la motricité par la mise en jeu des réflexes spinaux et par la coordination médullaire des schémas moteurs comme la locomotion. Certains réflexes spinaux sont excitateurs, d'autres inhibiteurs de l'action musculaire. L'organisation et la fonction des réflexes spinaux ont été analysées chez l'animal tels que le réflexe myotatique, le réflexe myotatique inverse, l'inhibition réciproque, et autres. Certains d'entre eux peuvent être mis en évidence chez l'Homme. A noter que le réflexe myotatique constitue la base des études menées sur les réflexes spinaux.

Les travaux contenus dans cette thèse concernent trois principaux circuits intégrateurs au niveau de la moelle épinière, impliquant l'action des interneurones intercalés entre les afférences sensorielles et les motoneurones. Et comme la nature des influences supraspinales sur ces circuits réflexes est multiple et complexe, je m'intéresserai seulement au contrôle corticospinal qui porte sur les interneurones de ces trois circuits réflexes de la moelle.
Trois circuits réflexes spinaux seront décrits: l'inhibition réciproque, l'inhibition croisée et la facilitation propriospinale au niveau des membres inférieurs. De plus, ce rappel décrira les systèmes propriospinaux et le générateur central du schéma de la locomotion (CPG).

Dans un premier temps, je documente le circuit réflexe de l'inhibition réciproque chez l'Homme entre les muscles fléchisseurs et extenseurs de la cheville, son rôle dans le mouvement et notamment dans la locomotion, ainsi que son contrôle corticospinal.

Dans un deuxième temps, je documente le circuit réflexe de l'inhibition croisée chez le chat et chez l'Homme, ses caractéristiques et sa modulation au cours de tâches motrices et notamment au cours de la locomotion.

Dans un dernier temps, je documente un réflexe propriospinal excitateur appelé CPQ (Common Peroneal-Quadriceps) entre les afférences du tibial antérieur et les motoneurones du quadriceps. Je m'intéresse à la modification de ce réflexe pendant la locomotion associée à l'écoute musicale chez les sujets sains et chez les patients atteints d'accident vasculaire cérébral.

III.1. L’INHIBITION RECIPROQUE Ia

Il a été suggéré qu’il existe un contrôle parallèle de la commande centrale sur les motoneurones mis en jeu dans la contraction volontaire, et sur les interneurones inhibiteurs Ia responsables de l’inhibition des motoneurones du muscle antagoniste, pour produire une contraction coordonnée des agonistes et un relâchement des antagonistes (Lundberg 1970). Cette hypothèse a conduit à des expériences chez l'Homme sur les changements de l'inhibition réciproque Ia entre les fléchisseurs et les extenseurs de la cheville pendant une flexion dorsale volontaire, dans le but d’étudier les changements dans la transmission dans les voies spinales pendant le mouvement (Tanaka 1974).

Chez l’Homme, l’étude de l’inhibition réciproque au membre inférieur par son observation entre le tibial antérieur et le soléaire a débuté grâce à la méthode du réflexe H monosynaptique qui est l’équivalent électriquement provoqué du réflexe myotatique ou d’étirement (Fig. 8). Comme décrite précédemment dans cette thèse, l’inhibition réciproque transmise par l’intermédiaire d’un interneurone inhibiteur Ia, est un des mécanismes spinaux qui, au cours de la contraction d’un muscle, contribue au relâchement du muscle antagoniste par l’inhibition active des motoneurones du muscle antagoniste à la contraction (Sherrington 1906).

Cette inhibition réciproque est plus marquée quand elle est dirigée du soléaire vers le tibial antérieur que si elle est dirigée du tibial antérieur vers le soléaire (Crone et al. 1987). Chez le sujet normal, le niveau d’inhibition réciproque Ia dirigée du tibial antérieur vers le soléaire est habituellement faible et de l’ordre de 15% en moyenne (Pierrot-Deseilligny et al. 1981 ; Shindo et al. 1984 ; Iles et Roberts 1986). Kotz et Zhukov (1971) ont été les premiers à décrire l’existence d’une inhibition de courte latence du réflexe H du soléaire évoquée par une stimulation électrique de faible intensité du nerf péronier commun chez les sujets sains au repos.

Cependant, cette inhibition n’a pas été retrouvée chez tous les sujets (Mizuno et al. 1971 ; Tanaka 1974). Ceci peut être dû à l’intensité de la stimulation électrique car si la stimulation du nerf péronier commun est d’intensité trop forte, la branche superficielle de ce nerf innervant les muscles court et long péroniers sera activée. Par suite, les projections

excitatrices monosynaptiques de ces deux muscles sur le soléaire seront activées et pourront masquer l'inhibition réciproque Ia dirigée du tibial antérieur vers le soléaire et ainsi expliquer que cette inhibition n'a pas été retrouvée par Mizuno (Mizuno et al. 1971) ni par Tanaka (Tanaka 1974). En tenant compte de ce phénomène et en ajustant la stimulation du nerf péronier commun, d'autres équipes ont par la suite pu mettre en évidence l'inhibition réciproque dirigée du tibial antérieur vers le soléaire au repos chez les sujets sains (Pierrot-Deseilligny et al. 1981 ; Shindo et al. 1984 ; Iles et Roberts 1986 ; Crone et al. 1987).

Depuis Sherrington, les études de l'inhibition réciproque ont été essentiellement effectuées au niveau de la moelle lombaire du chat. Toutes les caractéristiques de l'inhibition réciproque mises en évidence d'abord à la moelle lombaire du chat, sont superposables à celle observées chez l'Homme :

- Pour une intensité de stimulation électrique du nerf péronier commun ou pour une frappe tendineuse appliquée sur le tendon du tibial antérieur, l'effet inhibiteur apparaît inférieur au seuil d'activation des axones moteurs du tibial antérieur (Pierrot-Deseilligny et al. 1981; Shindo et al. 1984 ; Crone et al. 1987). Ces deux éléments indiquent que cette inhibition est véhiculée par les fibres afférentes Ia.

- Le calcul du délai central (<1ms) ainsi que la latence (intervalle de temps entre la stimulation conditionnante et la stimulation test compris entre 0 et 3 ms) sont en faveur d'une transmission disynaptique (Crone et al. 1987).

- Enfin la durée brève de cette inhibition (inférieure à 5ms) est similaire à celle observée chez l'animal.

III.1.1. Contrôles segmentaires et supra-segmentaires sur les interneurones Ia de l'inhibition réciproque

Chez l'Homme, l'inhibition réciproque se trouve modifiée du fait qu'elle est transmise par des interneurones inhibiteurs Ia qui sont soumis à des contrôles segmentaires et supra-segmentaires variées.

➢ Les effets des stimuli cutanés sur l'inhibition réciproque Ia ont été explorés entre les fléchisseurs et les extenseurs de la cheville (Rossi et al. 1988). Une stimulation cutanée de la branche superficielle du nerf péronier augmente l'inhibition réciproque Ia du réflexe H du soléaire induite par la stimulation de la branche profonde du nerf péronier. Ces auteurs ont suggéré une corrélation entre les niveaux d'inhibition réciproque Ia dans la situation contrôle et les modifications d'inhibition Ia par les afférences cutanées.

➢ Les interneurones inhibiteurs Ia transmettant l'inhibition réciproque Ia sont soumis à une inhibition récurrente, car ces interneurones reçoivent des projections inhibitrices émanant des cellules de Renshaw (Baret et al. 2003 ; Rossi et Mazzochio 1991).

➢ La stimulation vestibulaire induit une augmentation de l'inhibition réciproque Ia dirigée du tibial antérieur vers le soléaire. La stimulation vestibulaire a été induite par une inclinaison arrière d'un sujet installé dans un fauteuil à bascule (Rossi et al 1988) et par des stimulations galvaniques vestibulaires produisant une oscillation vers l'avant (Iles et Pisini 1992).

III.1.1.1. Contribution des influx corticospinaux sur l'inhibition réciproque Ia

Chez l'Homme, l'inhibition réciproque des afférences du groupe I du tibial antérieur aux motoneurones du soléaire, est observée à 50 ms avant le début de l'activité EMG du tibial antérieur (Crone et al. 1987) suggérant un contrôle descendant du cerveau. Lorsque les sujets ont tenté de fléchir leur cheville après le blocage du nerf péronier commun par un anesthésique local, une forte dépression du réflexe H du soléaire est encore évidente (Crone et Nielsen 1994), ce qui suggère que les volées corticospinales potentialisent l'activité des interneurones inhibiteurs Ia chez l'Homme (Iles et Pisini 1992).

La fonction corticospinale est évaluée au cours de la locomotion humaine grâce à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) du cortex moteur. Cette voie joue un rôle important dans la modulation des muscles des jambes, surtout lors de la phase d'oscillation du cycle de locomotion (Capaday et al. 1999), et influence les interneurones intermédiaires de l'inhibition réciproque ; l'action de ces interneurones permet d'intégrer les influences

supraspinales et périphériques pour moduler l'excitabilité des motoneurones. Cette voie est particulièrement touchée chez les patients atteints d'accident vasculaire cérébral.

Un choc unique de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) appliqué sur l'aire motrice du tibial antérieur, augmente l'inhibition réciproque Ia dirigée du tibial antérieur vers le soléaire (Kudina et al. 1993). Ces auteurs ont montré que le couplage de deux stimulations conditionnantes (centrale par l'application de la TMS sur l'aire motrice du TA et périphérique par la stimulation du nerf péronier commun) augmente le niveau de l'inhibition réciproque dirigée du tibial antérieur vers le soléaire de façon plus importante que la somme algébrique des deux niveaux d'inhibition réciproque engendrés par les stimulations conditionnantes isolées. De plus, lorsque le niveau d'inhibition réciproque Ia initial est élevé dans les situations contrôles (stimulations conditionnantes séparées), l'augmentation de l'inhibition induite par le couplage des deux stimulations est plus faible. Ces résultats suggèrent l'existence d'un phénomène d'occlusion de l'interneurone inhibiteur Ia, du fait de la convergence de la voie corticospinale et de la voie périphérique sur l'interneurone inhibiteur Ia (Iles et Pisini 1992).

III.1.2. Changements de l'inhibition réciproque Ia au cours des tâches motrices

Il est bien documenté que les circuits neuronaux spinaux sont sensibles aux influx corticospinaux. L'interaction entre les motoneurones spinaux, les interneurones inhibiteurs Ia et les volées motrices corticospinales descendantes ainsi que leur contribution relative à l'activité des motoneurones fléchisseurs plantaires de la cheville, dépend largement de la tâche motrice.

L'inhibition réciproque Ia des motoneurones actifs peut être comparée au cours de diverses tâches motrices en évaluant les changements dans la suppression de l'activité EMG en cours provoquée par une volée Ia du muscle antagoniste. Toutefois, la comparaison n'est valable que lorsque les stimuli de conditionnement sont faibles et activent seulement les afférences du groupe I contenues dans le nerf péronier profond.

III.1.2.1. Durant une contraction volontaire de l'antagoniste

Au cours d'une flexion dorsale tonique de la cheville, des résultats contradictoires ont été obtenus. Toutefois, lorsque la conduction dans les fibres afférentes Ia est interrompue par une ischémie (Nielsen et al. 1992) ou par un bloc du nerf péronier utilisant la lidocaïne (Nielsen et al. 1995a), l'inhibition réciproque Ia du réflexe H du soléaire est constamment augmentée. Ceci indique que, au cours de la flexion dorsale, la décharge naturelle Ia diminue l'efficacité de la volée péronéale dans l'activation des interneurones Ia. La post-activation depression, qui se produit au niveau de la synapse entre la fibre Ia et les interneurones Ia, est le mécanisme le plus probable responsable de l'absence de l'augmentation de l'inhibition réciproque Ia pendant les contractions toniques, car il réduit l'efficacité de la volée conditionnante artificielle dans la décharge des interneurones Ia, et empêche la facilitation centrale des interneurones Ia de se manifester (Lamy et al. 2005).

III.1.2.2. Durant une activation volontaire du muscle agoniste

L'inhibition réciproque Ia dirigée vers les motoneurones actifs est déprimée pendant les contractions volontaires du muscle correspondant, et plus forte est la contraction, plus marquée est la dépression. L'activation descendante parallèle des motoneurones actifs, et couplée des interneurones Ia produit l'inhibition des interneurones Ia opposés, dirigés vers les motoneurones actifs (inhibition mutuelle des interneurones Ia). Ceci fournit un autre exemple de la dépression de l'inhibition réciproque Ia de motoneurones activés selon un mouvement de flexion-extension afin d'empêcher leur inhibition indésirable par la décharge Ia induite par l'étirement de l'antagoniste (Hultborn et al. 1976 ; Katz et al. 1991).

III.1.2.3. Durant une co-contraction

Lors des co-contractions des muscles fléchisseurs dorsaux et plantaires de la cheville, l'inhibition réciproque est déprimée par rapport à ce qu'elle est au repos, et toujours plus petite que la somme des effets évoqués par des flexions dorsale et plantaire isolées. Ceci

indique l'existence d'un contrôle descendant spécifique à la co-contraction, différent de celui mis en jeu lors de contraction isolée (Nielsen et Kagamihara 1993).

L'inhibition réciproque Ia est au maximum déprimée même à des niveaux de co-contraction faibles, indiquant un découplage du contrôle descendant des motoneurones et les interneurones Ia (Nielsen et al. 1993 ; Hansen et al. 2002). La voie véhiculant l'inhibition réciproque Ia est activement inhibée au cours de ces contractions, lors d'une augmentation de l'inhibition présynaptique sur les terminaisons Ia et de l'inhibition récurrente. Fonctionnellement la diminution de l'inhibition réciproque Ia assure l'activation non-opposée des motoneurones antagonistes durant les co-contractions. Ceci indique que le couplage des motoneurones et des interneurones Ia est flexible et dépend de la tâche motrice.

III.1.2.4. Durant une activité posturale

Lors de l'initiation d'un mouvement rapide de marche par une jambe, il y a une réaction posturale automatique dans la jambe d'appui avec une activité EMG dans le tibial antérieur et une période de silence dans l'activité EMG tonique de soléaire due à l'augmentation de l'inhibition réciproque Ia des motoneurones du soléaire (Komiyama & Kasai 1997). Cela révèle un couplage des motoneurones et des interneurones Ia correspondants pendant les ajustements posturaux automatiques.

Il n'existe pas de différence significative de la quantité d'inhibition réciproque Ia entre les muscles de la cheville en position debout et en position assise au repos. Cependant, il y a une diminution de l'inhibition réciproque Ia, lorsque les sujets sont forcés de faire une co-contraction des fléchisseurs dorsal et plantaire afin de maintenir l'équilibre, par exemple quand ils sont debout sur une jambe ou sur une plate-forme instable (Nielsen & Kagamihara 1992). Fonctionnellement la diminution de l'inhibition réciproque assure l'activation non-opposée des motoneurones antagonistes pendant la co-contraction.

III.1.2.5. Durant la locomotion

L'inhibition réciproque Ia dirigée des fléchisseurs dorsaux aux fléchisseurs plantaires est augmentée dans la phase d'oscillation et diminuée dans la phase d'appui de la marche. Celle

dirigée des fléchisseurs plantaires aux fléchisseurs dorsaux est diminuée en phase d'oscillation. Cette modulation permettrait de s'assurer que les motoneurones antagonistes ne sont pas activées de façon inappropriée au cours du cycle de la marche. Toutefois, la modulation est moins marquée que lors des mouvements volontaires à des niveaux équivalents d'activité EMG (Petersen et al. 1999) reflétant une nécessité de stabiliser la cheville au cours de la phase d'appui de la marche.

- L'inhibition présynaptique des terminaisons Ia sur les motoneurones du soléaire est diminuée durant les contractions dynamiques volontaires du soléaire mais fortement augmentée tout au long de la phase d'appui de la marche. Compte tenu du probable contrôle parallèle de l'inhibition présynaptique des terminaisons Ia sur les motoneurones et les interneurones Ia, une inhibition présynaptique accrue qui réduit les influx Ia aux interneurones Ia, pourrait contribuer à une inhibition réciproque moindre lors de la marche que lors de la contraction volontaire.

- L'inhibition mutuelle des interneurones Ia opposés serait compatible avec la faible inhibition réciproque dirigée des fléchisseurs plantaires aux fléchisseurs dorsaux au cours de la phase d'oscillation, quand l'inhibition réciproque dirigée des fléchisseurs dorsaux aux fléchisseurs plantaires est forte. Quel que soit le mécanisme spinal, l'inhibition induite par la stimulation du nerf péronier dans l'activité EMG du soléaire, est modulée de façon similaire lorsque la conduction dans les afférences de gros diamètre est bloquée par ischémie.

Chez l'Homme, l'inhibition réciproque Ia augmente en parallèle avec l'activité EMG du soléaire pendant la phase d'appui de la locomotion (Capaday et al. 1990), mais elle est plus forte à la fin de la phase d'appui (Mummidisetty et al. 2013). Par contre, une amplitude d'inhibition réciproque absente ou diminuée pendant la fin de la phase d'appui de la locomotion, a été signalée (Petersen et al. 1999).

Dans cette première étude de ma thèse, mon but est d'étudier la contribution relative des influx corticospinaux sur l'inhibition réciproque Ia chez des sujets sains pendant la station debout et la marche. L'hypothèse est que les influx corticospinaux vont influencer différemment l'inhibition du réflexe H du soléaire véhiculée par les fibres du groupe I de l'antagoniste en position debout et pendant la marche, et que la profondeur de l'inhibition va varier à différents moments de la phase d'appui lors de la marche.

III.2. L'INHIBITION CROISEE

L'inhibition croisée est définie comme une boucle réflexe permettant la connexion des muscles des membres opposés via la projection controlatérale d'interneurones spinaux. Les voies véhiculant l'inhibition réflexe croisée sont étroitement interconnectées et incorporées dans des réseaux complexes coordonnant l'activité musculaire des deux côtés du corps (Jankowska 2008).

III.2.1. Chez le chat

Les interneurones commissuraux sont responsables des actions réflexes croisées entre les parties opposées du corps. Fonctionnellement, durant la locomotion, une réponse croisée inhibitrice de courte latence (≈ 13 ms) suivie d'une réponse excitatrice (≈ 25 ms), transmise par des interneurones commissuraux, a été observée (Frigon et Rossignol 2007). Plusieurs explications à cette réponse ont émergées. En bref, il a été montré que les afférences controlatérales du groupe I peuvent moduler les réflexes ipsilatéraux, probablement en influençant l'excitabilité des interneurones dans les voies réflexes ipsilatérales (Harrison et Zytnicki 1984).

En outre, les résultats chez le chat montrent de fortes projections inhibitrices du groupe II au côté controlatéral. Une autre explication de la dépression à courte latence est que les afférences du groupe I véhiculent la réponse dépressive initiale et que les afférences du groupe II véhiculent la composante tardive de la réponse. Comme il y a un nombre limité d'afférences du groupe Ia projetant sur les interneurones commissuraux, le rôle des afférences du groupe I dans la réponse croisée spinale serait limité (Perl 1958 ; Arya et al. 1991; Jankowska et al. 2005a).

III.2.2. Chez l'Homme

Stubbs et Mrachacz-Kersting ont rapporté en 2009, une inhibition de courte latence du muscle soléaire controlatéral quantifiée suite à une stimulation du nerf tibial ipsilatéral. C'était la

première fois que de telles réponses croisées de courte latence transmises au niveau spinal, ont été documentées chez l'Homme.

Les interneurones mis en jeu reçoivent vraisemblablement des afférences véhiculées par des fibres des groupes I et II issues des fuseaux neuromusculaires des muscles ipsilatéraux. En croisant la ligne médiane de la moelle épinière, ces interneurones transmettent une inhibition réflexe croisée aux motoneurones controlatéraux (Fig. 17).

Les latences d'apparition des réponses inhibitrices au niveau du soléaire controlatéral étaient trop courtes pour être véhiculées par des voies supraspinales. En raison des latences de la réponse croisée, il est probable que le groupe Ia, Ib ou le groupe II de la jambe ipsilatérale contribuent à la réponse croisée (Stubbs et al. 2011b). En outre, ces réponses inhibitrices ne sont pas d'origine cutanée (Stubbs et Mrachacz-Kersting 2009).

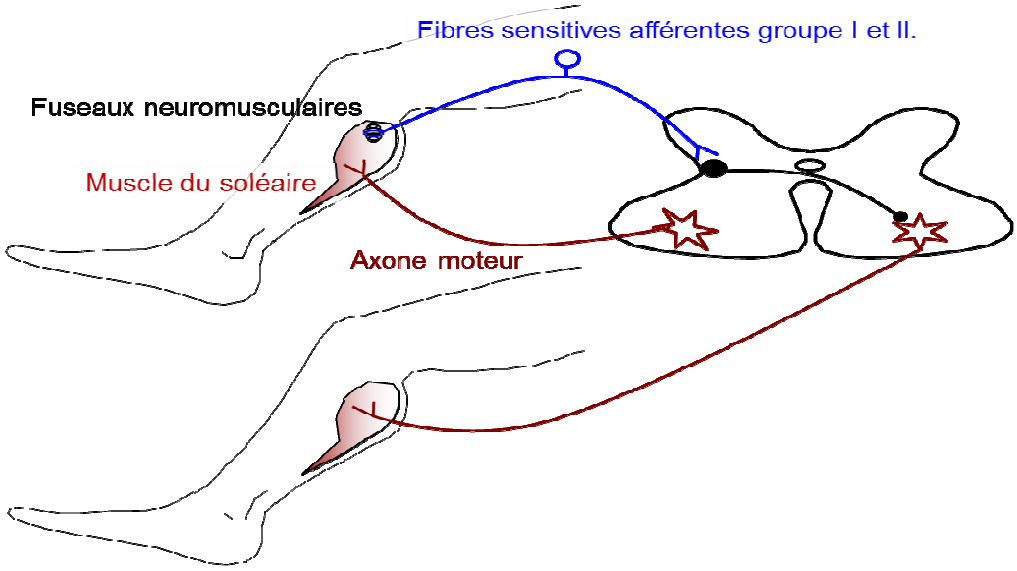


Figure 17: L'inhibition croisée entre les muscles soléaires chez l'Homme

Sinon, la réponse inhibitrice de courte latence chez l'Homme a été étudiée au cours des tâches fonctionnelles et elle a été montrée en position assise et la marche :

- En position assise, les latences de cette réponse croisée sont de 37-41 ms. Après conditionnement du réflexe H, une réponse croisée inhibitrice initiale a été identifiée à un intervalle interstimulus (ISI) de 3 ms. Puis une autre réponse tardive a été identifiée à un ISI de 15 ms. Il semble que les afférences à conduction rapide et les voies croisées

interneuronales contribuent à la réponse initiale et sont complétées par des afférences ipsilatérales à conduction plus lente ou par des voies spinales croisées polysynaptiques (Stubbs et al. 2011b). La dépression de l'EMG du soléaire controlatéral induite par le nerf tibial postérieur s'est produite avec des stimuli de conditionnement ajustés entre le seuil de M et les 25% de Mmax du soléaire ipsilatéral, qui ont été estimés correspondre à 1 et 1,2 x MT, respectivement ; chez quelques sujets, la dépression de l'EMG pourrait être évoquée avec stimuli inférieurs à 1 x MT (Stubbs et Mrachacz-Kersting 2009). Des études précédentes ont indiqué qu'à 0,6 x MT, les afférences du groupe Ia sont activées (Hultborn et al. 1987) et à 0,95 x MT, les afférences du groupe Ib sont activées (Pierrot-Deseilligny et al. 1981).

- Au cours de la marche, une modulation de cette inhibition croisée liée à la phase du cycle de locomotion, avec une inhibition plus importante se produisant avant et durant la transition de la phase d'oscillation à la phase d'appui du membre inférieur stimulé, a été détectée (Stubbs et al. 2011a). Même si les mécanismes pouvant contribuer à cette modulation ne sont pas connus, des études passées examinant les voies des réflexes spinaux ipsilatéraux et controlatéraux avaient reporté une même modulation (Duysens et al. 1990 ; Capaday et Stein 1987).

En raison d'une modulation probable des voies réflexes spinales par des aires supraspinales, le changement de ces réflexes spinaux suite à des lésions supraspinales est d'une grande importance. Par conséquent, des études faites sur des patients atteints d'AVC en phase subaigüe et en phase chronique ont montré que les réponses croisées de courte latence sont altérées chez ces patients par rapport aux sujets sains, indiquant que les projections descendantes sur ces voies véhiculant ces réponses peuvent être impliquées dans cette modulation (Stubbs et al. 2011b).
En plus, il est possible que des projections bilatérales provenant des aires supraspinales, affectent ces réponses croisées (Stubbs et al. 2012). Par conséquent, la possibilité que le cortex puisse influencer les interneurones impliqués, mérite d'être approfondie.

Tous les résultats chez l'Homme n'ont pas complètement permis de caractériser cette boucle réflexe croisée. Pour cela, il est pertinent de fournir plus de preuves sur l'origine de la boucle réflexe et étudier la possibilité que le cortex puisse influencer les interneurones impliqués.

Compte tenu des suggestions formulées par Mezzarane et al. en 2012, à savoir que les effets chez les chats et les humains ne sont pas véhiculés par un mécanisme d'inhibition présynaptique croisé, il est intéressant de vérifier si la réponse inhibitrice croisée ne dépend pas de l'inhibition présynaptique.

Dans cette deuxième étude de ma thèse, mon premier but est de mieux caractériser la boucle réflexe de l'inhibition croisée en vérifiant qu'elle ne dépend pas de l'inhibition présynaptique, et d'apporter plus de preuves sur ses origines (pré- ou postsynaptique), sur les afférences mises en jeu et sur le délai central de son apparition. Mon deuxième but est de savoir si l'excitabilité de ce réseau réflexe peut être modulée au cours des différentes tâches motrices. L'hypothèse est qu'un réseau spinal complexe impliquant des interneurones commissuraux et recevant des influx des propriocepteurs et des structures supraspinales, comme il est décrit chez le chat, persiste chez l'Homme et peut contribuer à la coordination des deux jambes au cours du mouvement.

III.3. LA FACILITATION PROPRIOSPINALE

III.3.1. Mise en évidence du réflexe CPQ (Common Peroneal-Quadriceps)

Les effets du groupe II ont été étudiés au niveau des motoneurones du quadriceps suite à une stimulation du nerf fibulaire (péronier) montrant qu'il n'y a pas de projections hétéronymes monosynaptiques Ia (Meunier et al. 1993) ni inhibition récurrente (Meunier et al. 1994).

En 1996, Marque et al. étaient les premiers à donner une preuve directe d'une excitation du groupe II chez l'Homme. Ces auteurs ont mis en évidence un circuit réflexe facilitateur au niveau de la moelle épinière de l'Homme par l'existence d'une facilitation hétéronyme non-monosynaptique des motoneurones du quadriceps, induite par une stimulation électrique du nerf fibulaire, cette facilitation étant liée à l'activation des afférences du groupe I et du groupe II. Le réflexe CPQ (common peroneal-quadriceps) constitue l'exemple parfait qui prouve ces facilitations.

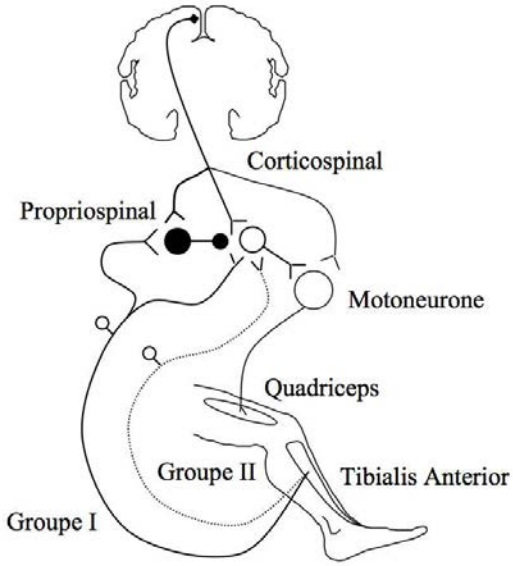


Figure 18: Représentation de la boucle réflexe entre les afférences des fléchisseurs de la cheville et les motoneurones des extenseurs du genou par des interneurones propriospinaux

La stimulation du nerf fibulaire évoque une facilitation biphasique dans les motoneurones du quadriceps avec un premier pic transmis par les afférences du groupe I et un deuxième tardif transmis par les afférences du groupe II issues du muscle tibial antérieur (Fig. 18). L'existence d'une corrélation négative entre les facilitations non-monosynaptiques induites par les afférences du groupe I et II du réflexe H du quadriceps lors de l'application des stimuli de grande intensité sur le nerf fibulaire, suggère que ces 2 effets pourraient être véhiculés via des interneurones communs probablement de type propriospinal (Chaix et al. 1997).

La stimulation de ce même circuit, combinée à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) du quadriceps, a évoqué également une facilitation biphasique du PEM (potentiel évoqué moteur) du quadriceps, avec un premier pic précoce et un deuxième tardif, séparés d'une période de dépression. La taille des effets en stimulations combinées (périphérique et corticale) sur les motoneurones du quadriceps est supérieure à la somme algébrique des effets évoqués de manière isolée. Ceci implique qu'il y a eu une convergence des 2 volées périphérique et corticale au niveau d'un interneurone propriospinal commun (résultats également prouvés par les mêmes auteurs grâce à la méthode de PSTH sur des motoneurones isolées). A noter que la période de dépression qui sépare les 2 pics de facilitation, résulte d'une convergence des afférences du groupe I et de la voie corticospinale sur des interneurones inhibant les interneurones propriospinaux, cette convergence induisant une inhibition de type feedback transmis par ces interneurones (Marchand-Pauvert et al. 1999).

- **Rôle du CPQ dans la locomotion**

Lors de la marche, et spécialement au début de la phase d'appui, une forte contraction du quadriceps permet la stabilisation du genou. L'étude effectuée par Marchand-Pauvert et Nielsen en 2002 a suggéré l'implication des afférences musculaires des fléchisseurs de la cheville « en générant un feedback positif » dans la contraction du quadriceps pendant cette phase, permettant la stabilisation du genou, en activant une boucle reflexe excitatrice (CPQ). Cette boucle reflexe est renforcée lors de la phase d'appui pendant le cycle locomoteur. Cette boucle interviendrait alors dans le maintien postural lors de la locomotion. L'augmentation de l'excitabilité réflexe est en relation notamment avec le renforcement du contrôle périphérique depuis le tibial antérieur, sur les interneurones médullaires transmettant l'excitation réflexe aux motoneurones du quadriceps (Marchand-Pauvert et Nielsen 2002).
Lorsque les sujets marchent sur tapis roulant, à une vitesse de confort, l'augmentation de l'excitabilité du CPQ représentée, est renforcée, contrairement à une marche dont la vitesse est plus lente ou rapide. Ainsi, il a donc été suggéré que cette boucle reflexe interviendrait dans l'automatisme de la marche (Iglesias et al. 2008a).

Il a été montré que le renforcement de l'activité réflexe se fait de manière indépendante du cortex moteur, et n'est donc pas dû à un renforcement du contrôle corticospinal. Il a également été montré que le cortex moteur exercerait plutôt un contrôle inhibiteur sur cette voie réflexe (Iglesias et al. 2008b). De plus, l'inhibition corticospinale de l'activité réflexe entre les fléchisseurs de la cheville et les extenseurs du genou a été mise en évidence lorsqu'il n'y a pas de besoin fonctionnel de la stabilisation du genou lors d'un contrôle volontaire du pas (Iglesias et al. 2008b).

Les muscles de la cheville et le quadriceps exercent des différents rôles lors de la locomotion. En effet, le quadriceps est particulièrement activé pendant la phase de transition de l'oscillation à l'appui, lorsque le poids du corps se déplace sur une jambe, ce qui correspond à l'instant où l'excitabilité des interneurones propriospinaux est augmentée (Marchand-Pauvert et Nielsen 2002). Ces interneurones sont également impliqués dans le contrôle de la posture (Bonnard et al. 2002 ; Marchand-Pauvert et al. 2005). Par rapport aux muscles de la cheville, qui sont impliqués dans le placement du pied lors de la locomotion pour lequel le contrôle corticospinal est crucial (Drew et al. 2002), le quadriceps peut être impliqué dans le contrôle de la posture qui pourrait être attribué aux structures sous-corticales. Cependant, la

contribution corticale à l'activité du quadriceps lors de la locomotion sur tapis roulant, sans perturbation, pourrait être renforcée lors de la commande volontaire du pas (Iglesias et al. 2008b).

III.3.2. Le système propriospinal

Puisque le circuit réflexe spinal abordé dans cette partie est suggéré être transmis par des interneurones situés dans le système propriospinal lombaire, il est pertinent de documenter ce système lombaire chez l'animal et chez l'Homme.

Depuis 1906, Sherrington a introduit le terme de fibres propriospinales et au cours des dernières années, l'intérêt pour le système propriospinal a subi une sorte de renaissance, principalement en raison d'importantes études qui ont identifié la localisation, les connexions et le rôle des neurones propriospinaux chez l'animal (Jankowska 1992 ; Bareyre et al. 2004 ; Pierrot-Deseilligny et Burke 2005…).

III.3.2.1. Système propriospinal lombaire chez l'animal :

Deux systèmes propriospinaux composés de neurones propriospinaux excitateurs et inhibiteurs, sont décrits chez l'animal : un cervical et un lombaire. Les systèmes propriospinaux cervical et lombaire transmettent, respectivement, une partie de la commande descendante aux motoneurones des membres supérieurs et inférieurs. Des similitudes existent entre ces 2 systèmes propriospinaux, mais aussi des différences importantes, qui pourraient être liées aux différents répertoires moteurs des membres supérieurs et inférieurs.

La plupart des données sur l'organisation des interneurones propriospinaux sont venus des travaux faits sur les chats. Les travaux datant des années 70 faites par Lundberg ont montré une population d'interneurones propriospinaux situés dans les segments cervicaux supérieurs (C3-C4) chez le chat grâce à des méthodes d'électrophysiologie et de marquage cellulaire.

Chez le chat, deux sous-systèmes propriospinaux lombaires qui diffèrent morphologiquement et fonctionnellement ont été identifiés :

- Un système lombaire dorsolatéral : situé dans la zone latérale des couches 4 et 7 de Rexed des segments médullaires lombaires L3-L5 (Jankowska 1992). Ce système est activé par les voies corticospinales et rubrospinales. Les projections de ses afférences périphériques sont faibles et souvent polysynaptiques, ce qui suggère qu'il est un relais pour la transmission de la voie descendante dirigée vers les muscles distaux (Vasilenko 1975). Après une excitation corticospinale, ces neurones propriospinaux montrent une longue période d'excitabilité déprimée, un phénomène probablement dû en grande partie aux interconnexions inhibitrices entre les neurones propriospinaux.

- Un système lombaire ventromédial : situé dans la zone ventromédiale des couches 7 et 8 de Rexed des segments lombaires L2-L4 et L5. Ce système est activé par les voies réticulospinales et vestibulospinales. Il reçoit des afférences périphériques importantes et notamment via des connexions monosynaptiques ce qui permet de dire qu'il se projette principalement sur les muscles proximaux. (Vasilenko et Kostyukov 1976).

Une grande majorité des interneurones propriospinaux de ce système lombaire est localisée au niveau des segments lombaires rostraux (L3-L5) et projette caudalement vers les motoneurones. Les interneurones du système propriospinal lombaire sont la cible des afférences du groupe II et, pour cette raison, sont considérés comme étant des interneurones du groupe II. Par ailleurs, ces neurones propriospinaux reçoivent des afférences périphériques du groupe I (Ia et Ib) qui peuvent être excitatrices ou inhibitrices, mais aussi des afférences cutanées et articulaires.
Concernant le contrôle suprasegmentaire de ce système propriospinal lombaire, il reçoit des projections excitatrices des voies descendantes et des projections monoaminergiques à dominante inhibitrice issues du tronc cérébral.

Fonctionnellement, les interneurones du groupe II jouent un rôle important chez le chat dans la transmission de la commande motrice descendante, l'entretien et l'assistance de la contraction musculaire au cours du mouvement (Lundberg et al. 1987), et sont impliqués dans les ajustements posturaux (Jankowska 1992). Concernant la locomotion, ces interneurones du groupe II sont impliqués dans le contrôle de la locomotion (Deliagina et al. 1983) et feraient partie du générateur spinal de la locomotion ou CPG (Jordan et Schmidt 2002 ; Langlet et al. 2005).

III.3.2.2. Système propriospinal lombaire chez l'Homme

Un système analogue au système propriospinal identifié chez le chat, a été décrit chez l'Homme. Chez l'Homme, la voie neuronale de la facilitation des motoneurones du quadriceps évoquée par la stimulation du nerf fibulaire profond a été montrée être transmise par des interneurones projetant monosynaptiquement sur les motoneurones de muscles variés. Ces interneurones reçoivent une excitation des voies descendantes durant un mouvement volontaire (Forget et al. 1989). Des parallèles peuvent être établis avec l'excitation non-monosynaptique Ia de longue latence des motoneurones des fléchisseurs du poignet récemment décrite chez l'Homme (Malmgren et Pierrot-Deseilligny 1988a,b), qui a été proposée être transmise par des interneurones similaires à ceux du système propriospinal C3-C4 du chat.

Suite à l'exploration des facilitations intersegmentaires transmises à travers des interneurones propriospinaux lombaires similaires à ceux trouvés chez le chat (Chaix et al. 1997), il a été conclu qu'il existe chez l'Homme un système propriospinal lombaire impliqué dans le relais et la transmission de la commande descendante dirigée vers les motoneurones innervant les muscles des membres inférieurs.

- Au niveau du contrôle segmentaire, le système propriospinal lombaire de l'Homme semble peu affecté par l'inhibition homonyme (Marque et al. 1996 ; Marchand-Pauvert et al. 1999) et fréquemment affectée par l'inhibition hétéronyme suggérée être due à une disfacilitation des interneurones propriospinaux et non pas à une inhibition directe des motoneurones.

- Les volées corticospinales exercent deux effets sur le système propriospinal lombaire : une facilitation des neurones propriospinaux et une facilitation des interneurones inhibiteurs projetant sur les neurones propriospinaux.

Le système propriospinal lombaire chez l'Homme, participerait à la coordination des muscles agissant à des articulations différentes du membre inférieur (Simonetta-Moreau et al. 1999). Par ailleurs, l'importance fonctionnelle de ce système est suggérée par la modulation de la transmission dans ce système en fonction du niveau d'activation volontaire (Hultborn et al.

1986), de l'activité posturale (Marchand-Pauvert et al. 2005) et des différentes phases du cycle de marche (Marchand-Pauvert et Nielsen 2002).

III.3.3. Modification du système propriospinal après un accident vasculaire cérébral

L'accident vasculaire cérébral ou (AVC) entraîne un trouble dans la transmission de l'influence des afférences périphériques et une atteinte des interneurones interposés dans des circuits intrasegmentaires et intersegmentaires. Cela se traduit par une augmentation de l'influence excitatrice monosynaptique des afférences Ia sur les motoneurones (Mazevet et al. 1995; Katz et al. 2000) et également une hyperexcitabilité des neurones du système propriospinal lombaire activés par les afférences des groupes I et II (Marque et al. 2001; Maupas al. 2004).

Le réseau neuronal de la facilitation propriospinale a été étudié chez les sujets sains et chez les patients atteints d'AVC au repos et au cours de la marche sur tapis roulant.

- Les excitations des groupes I et II du réflexe H du quadriceps induites par la stimulation du nerf fibulaire profond sont augmentées du côté spastique chez les patients atteints d'AVC en position assise. Cette excitation de la transmission dans la voie interneuronale coactivée par les afférences des groupes I et II résulte probablement d'un défaut de contrôle descendant monoaminergique inhibiteur chez les patients atteints d'AVC (Marque et al. 2001). En plus, cette même excitation du réflexe H du quadriceps du côté spastique des patients atteints d'AVC, est modulée par les agonistes alpha2 noradrénergique (Tizanidine). Cela renforce l'idée que les voies du groupe II peuvent être impliquées dans la spasticité du membre inférieur (Maupas et al. 2004).

- La modification du système propriospinal après un AVC est étudiée à travers le réflexe CPQ qui se trouve facilité chez les patients AVC au cours de la marche sur tapis roulant. L'excitation propriospinale du groupe I n'est pas modifiée chez les patients atteints d'AVC tandis que l'excitation du groupe II se trouve augmentée. L'augmentation de l'excitation du groupe II chez ces patients semble être due à une faiblesse de la modulation monoaminergique provenant du tronc cérébral ou des voies contrôlant ce système (Achache et

al. 2010a). Les résultats obtenus pendant la marche ne peuvent pas être comparables avec les résultats obtenus au repos, car les méthodes utilisées ne sont pas les mêmes (les variations d'amplitude du réflexe H du quadriceps sont prises en compte au repos, tandis qu'au cours de la marche ce sont les variations de l'EMG intégré qui sont prises en compte).

Le réflexe CPQ permet une stabilisation du genou lorsque la vitesse de marche est moyenne et confortable (Iglesias et al. 2008a). L'augmentation de l'excitabilité spinale à partir des afférences fusoriales issues des muscles fléchisseurs de la cheville sur les motoneurones innervant les muscles extenseurs du genou a été mise en évidence lors de la marche suite à un AVC. Cette augmentation probablement due aux mécanismes de plasticité, peut donc contribuer à la stabilisation du genou dès la phase précoce de récupération, lorsque les patients récupèrent la flexion dorsale de la cheville (Achache et al. 2010b).

III.3.4. Influence du contexte cognitivo-émotionnel sur les automatismes locomoteurs

La musique correspond à un contexte cognitivo-émotionnel car elle mobilise au niveau du cerveau des ressources attentionnelles (l'attention étant un concept abstrait de la cognition) et des ressources émotionnelles selon sa valence agréable-positive ou désagréable-négative.

L'étude des réponses physiologiques induites par la musique, au niveau cérébral, a montré que la musique entraîne des réponses émotionnelles qui diffèrent selon qu'elle est perçue comme plaisante ou déplaisante, ce qui crée deux dimensions bipolaires de l'effet plaisant-déplaisant entrainé par la musique (Bigand et al. 2005 ; Blood et al. 1999). La musique mobilise ainsi les ressources émotionnelles et attentionnelles de façon différente selon si elle est perçue comme plaisante ou déplaisante.

La rééducation conventionnelle associée à la musique augmente la récupération des fonctions motrices chez les patients atteints d'AVC et les parkinsoniens (Altenmüller et al. 2009 ; Schneider et al. 2010 ; De Bruin et al. 2010).
L'influence du contexte cognitivo-émotionnel sur les automatismes locomoteurs peut être étudiés à travers les paramètres biomécaniques, métaboliques et neurophysiologiques de la marche.

Effet de la musique sur les paramètres biomécaniques de la marche :

L'effet de la musique rythmique sur les paramètres de marche des patients ayant des lésions cérébrales et spinales a été largement étudié.

Les stimulations audio rythmiques améliorent la vitesse de marche, la longueur de pas, la cadence et l'équilibre debout chez les patients hémiplégiques victimes d'AVC (Schauer et al. 2003 ; Hayden et al. 2009 ; Roerdink et al. 2007 ; Chong et al. 2014). Ces auteurs ont suggéré que les effets positifs se sont produits non seulement grâce à la synchronisation de la marche avec le son rythmique de la musique, mais aussi suite à l'effet de distraction possible de cette musique qui crée un effet de double tâche, où la deuxième tâche est cognitive et est représentée par l'information auditive.

Une revue a également été dressée afin de montrer les effets positifs de la musique, qu'elle soit rythmée ou pas, sur la marche chez les sujets avec lésions cérébrales (Bradt et al. 2010).

Effet de la musique sur les paramètres métaboliques de la marche :

La musique est un stimulus multimodal très puissant qui transmet l'information visuelle et auditive au cerveau, qui à son tour est traitée dans les réseaux spécifiques composées par les régions frontale, temporale et pariétale (Soriano Uros et al. 2011). La musique traitée via ces réseaux évoque des patterns de mouvement inconscient ; l'interprétation par le cerveau du stimulus musical répond selon l'intensité et l'harmonie des sons, qui favorisent et modifient les processus comportementaux et sensoriels (Rebolledo 2006).

Chez les patients cérébro-lésés, au repos, la musique relaxante classique et la musique de détente avec sons de la nature, induisent une diminution de la fréquence respiratoire et une augmentation de la saturation en oxygène au repos (Ribeiro et al. 2014)

Chez les sujets sains, au cours d'un exercice sous-maximal, la musique réduit le coût métabolique en diminuant le rythme cardiaque et la consommation d'oxygène (Savitha et al. 2013).

Effet de la musique sur les paramètres neurophysiologiques de la marche :

Le réflexe CPQ est un réflexe très reproductible et il constitue le seul marqueur de l'activité spinale excitatrice lors de l'automatisme locomoteur car il est particulièrement impliqué dans l'automatisme de la marche et dans le contrôle postural (Iglesias et al. 2008a ; Marchand-Pauvert et Nielsen 2002). De plus, il y a une faible contribution du cortex moteur sur l'activité du quadriceps pendant la marche contrairement à l'activité des muscles de la cheville. Ceci renforce le rôle du CPQ dans la marche automatique surtout que son excitabilité est seulement renforcée pendant la marche à vitesse de confort (perçue comme automatique) (Iglesias et al. 2008a). A noter que l'amplitude du CPQ se trouve augmentée au cours de la marche après AVC (Achache et al. 2010b).

Dans cette troisième étude de ma thèse, mon but est d'explorer l'influence de la musique sur les paramètres biomécaniques, métaboliques et neurophysiologiques de la marche chez des patients présentant un AVC. L'hypothèse repose sur le fait que l'exécution de la marche en même temps que l'écoute musicale entraîne un effet de distraction qui détournera l'attention consacrée à la marche sans que celle-ci ne soit altérée, afin de parvenir à une automatisation de la marche. Cette hypothèse suppose également que l'excitabilité du réflexe CPQ sera modifiée au cours de la marche selon que les sujets écoutent une musique qui leur est perçue comme agréable ou désagréable lors de la marche.

IV. LES MÉTHODES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES UTILISÉES

Au cours du siècle dernier, plusieurs techniques électrophysiologiques ont été développées pour étudier de façon indirecte et non-invasive le comportement des réseaux neuronaux spinaux impliqués dans les fonctions motrices de l'Homme. Ces techniques sont basées sur la capacité du système neuromusculaire à générer de l'électricité, et en particulier l'émission de potentiels d'action. De plus, étant donné que les motoneurones spinaux représentent le dernier « maillon » activé dans la chaîne aboutissant à la contraction musculaire, toute modification de leur excitabilité reflètera celle de l'activité des réseaux neuronaux placés en amont, au niveau spinal ou supraspinal.

Par ailleurs, l'activité EMG induite, soit par l'activité motrice volontaire, soit par une stimulation des structures supraspinales (cortex, voies vestibulaires…), soit par une stimulation des troncs nerveux périphériques (réflexes mono ou oligosynaptiques), peut être conditionnée par des stimulations de diverses origines qui permettent d'apprécier l'effet de l'activation des faisceaux descendants ou des afférences périphériques sur l'activité des motoneurones et donc en définitive, sur la commande motrice.

Notons que nos études ont été effectuées sur des sujets sains et/ou sur des patients hémiplégiques qui ont tous donné leur consentement écrit pour les procédures expérimentales qui ont été approuvées par le comité d'éthique de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (CPP île de France VI). Nos études sont également conformes aux normes établies par la dernière révision de la Déclaration d'Helsinki.

Dans ce chapitre, les méthodes électrophysiologiques décrites en détails sont : l'électromyographie (EMG), les stimulations électriques des nerfs périphériques, le réflexe de Hoffmann (réflexe H) et la stimulation magnétique transcrânienne (TMS).

Les particularités méthodologiques utilisées pour aboutir aux résultats présentés dans chacune des 3 études de cette thèse, seront spécifiées dans le « Chapitre 4 » dans la partie « Méthode » relative à chaque étude.

IV.1. L’électromyographie (EMG)

IV.1.1. Description

L'EMG permet d’étudier la fonction du muscle au travers de l’analyse du signal électrique émanant de celui-ci quand il se contracte. Elle permet d'enregistrer les courants électriques accompagnant l'activité musculaire, grâce à des électrodes de surface positionnées en regard du corps musculaire.

Dans nos études, le système d’EMG utilisé est le Wifi ZeroWire EMG (Aurion Srl, Milan, Italie) totalement sans fil et permettant une acquisition de données EMG fiables et précises tout en laissant au sujet une liberté maximale de mouvement. Les électrodes EMG sont de petites dimensions, ultralégères et incorporent chacune un circuit de transmission Wifi émettant jusqu’à une distance d’opération de 10 mètres de l’unité principale.

L’activité EMG est enregistrée au cours des contractions toniques volontaires d’une force égale à 10-20 % de la force maximale. Cet enregistrement (Fig. 19) n’a été effectué que sur les muscles des membres inférieurs lors de différentes tâches motrices, comme la position assise, la position debout ou la marche. Sur le muscle soléaire, les électrodes sont placées en position médiane sur la face postérieure de la jambe, 2 à 3 cm en dessous des muscles gastrocnémiens. Pour le muscle tibial antérieur, les électrodes sont placées sur la face antérieure de la jambe, 17 à 22 cm en dessous de la rotule.

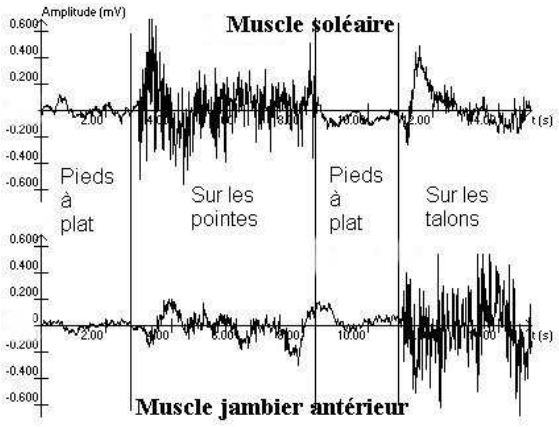


Figure 19: EMG de deux muscles antagonistes (Soléaire et Tibial antérieur) enregistrés simultanément au cours de mouvements d'extension puis de flexion du pied sur la jambe.

Ensuite, cette activité EMG a été filtrée (EMG bandwith 10-500 Hz), amplifiée (x 1000), redressée et moyennée avant d'être stockée numériquement (taux d'échantillonnage de 2-kHz) sur un ordinateur personnel pour une analyse a posteriori (Power 1401 & signal software, CED, Cambridge, Royaume uni). L'EMG redressé a permis d'analyser de façon quantitative les modulations induites par une ou plusieurs stimulations conditionnantes. Afin de filtrer le bruit du signal, une électrode appelée « Terre » est posée sur la jambe du sujet et reliée à un oscilloscope utilisé pour visualiser les EMG intégrés.

IV.1.2. Principes d'utilisation

Lors d'une contraction, le muscle émet des potentiels électriques reflétant l'activation des unités motrices recrutées par la commande motrice volontaire, notamment par les volées corticospinales.

La méthode d'EMG redressé et moyenné consiste à comparer l'activité EMG en absence de stimulation (EMG contrôle) à celle enregistrée en réponse à un stimulus périphérique ou supraspinal (EMG conditionné), dans le but d'explorer comment les projections afférentes activées (périphériques ou corticospinales) modifient l'excitabilité des motoneurones étudiés.

IV.1.3. Limites et intérêts

Les enregistrements EMG ne permettent pas d'étudier les modulations induites par une stimulation conditionnante, ni au repos, ni au niveau d'une seule unité motrice. Ces limites sont surmontées avec la méthode du réflexe H décrite ultérieurement et avec la technique du post-stimulus time histogram (PSTH).
En plus, l'EMG est une méthode à faible résolution temporelle pour deux raisons :

- D'une part, les effets de la stimulation conditionnante sont étudiés sur une population de motoneurones dont l'hétérogénéité des vitesses de conduction rend le calcul de latences peu précis.
- D'autre part, les motoneurones mobilisés par la contraction volontaire ne répondent pas tous à la stimulation conditionnante car ils sont en phase d'hyperpolarisation.

Par contre, l'intérêt de cette technique est qu'elle est facile à mettre en œuvre. Elle peut être utilisée chez les patients à condition qu'ils aient toujours une commande motrice.

IV.1.4. Conditionnement de l'activité EMG

Dans nos études, l'activité EMG a été conditionnée par des stimulations appliquées au niveau des nerfs périphériques et/ou au niveau du cortex cérébral.

Prenons l'exemple suivant de conditionnement de l'EMG :
En partant du principe de Hoffmann, suite à une stimulation électrique d'un nerf périphérique, on obtient une réponse musculaire synchronisée dans l'EMG.

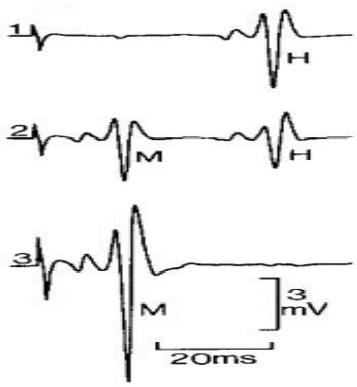


Figure 20: Illustration des tracés EMG représentant la réponse motrice directe (M) et le réflexe de Hoffmann (H) enregistrés recueillis en fonction de l'augmentation de l'intensité de stimulation (de 1 à 3 mV).

- Ainsi, sur l'EMG du muscle activé par la stimulation électrique, on voit apparaître deux réponses : une réponse motrice M induite par stimulation directe des axones moteurs, et une réponse réflexe H induite par la stimulation des fibres afférentes du groupe Ia (Fig. 20). Le réflexe H est transmis par la boucle réflexe myotatique (connexions monosynaptiques entre les fibres afférentes Ia et les motoneurones).

- D'autre part, l'un des moyens d'évaluer les changements d'excitabilité corticale est sans doute de tester l'effet d'une stimulation magnétique transcrânienne (TMS) sur l'amplitude du réflexe H générée par stimulation électrique périphérique.

Les caractéristiques de ces 2 types de conditionnement de l'EMG (stimulation électrique ou TMS), ainsi que du réflexe H, feront l'objet des parties spécifiques suivantes de ce chapitre.

IV.2. Les stimulations électriques des nerfs périphériques

IV.2.1. Description

Dans nos études, le tissu neuromusculaire a été stimulé artificiellement par application d'un courant électrique externe, via des chocs rectangulaires, et d'une durée de 1 ms délivrés par des stimulateurs à courant constant (DS7A, Digitimer Ltd, Hertfordshire, Royaume Uni). Ces stimulations sont appliquées par l'intermédiaire d'électrodes de surface transcutanées constituées de plaques de laiton recouvertes de tissu éponge humidifié, placées en regard des trajets des différents nerfs mixtes des membres inférieurs.

IV.2.2. Principes d'utilisation

Quand on stimule un nerf périphérique, la dépolarisation de la membrane des axones induit un mouvement de charge comparable à un potentiel d'action qui se propage le long de l'axone dans le sens physiologique « orthodromique » ou dans le sens inverse « antidromique ». En dépassant l'intensité du seuil moteur, on peut avoir sur l'EMG une contraction du muscle correspondant au nerf stimulé. Notons que, pour déterminer le seuil moteur, l'intensité du stimulus est progressivement diminuée et l'intensité retenue comme seuil moteur est, celle à laquelle des stimuli n'ont produit aucune réponse M dans l'EMG du muscle ciblée.

IV.2.3. Particularités dues au paradigme expérimental

En stimulation percutanée, l'intensité de stimulation est évaluée en pourcentage du seuil moteur et elle varie selon le type de fibres étudiées (plus les fibres sont de gros diamètre, moins l'intensité est forte pour les activer).

- Ainsi, dans certains paradigmes expérimentaux présentés dans cette thèse, l'objectif est d'activer les afférences proprioceptives du groupe I et/ou du groupe II :
  - Dans le cas où la stimulation conditionnante doit activer sélectivement les afférences du groupe I, l'intensité de la stimulation conditionnante est basse et juste inférieure au seuil moteur afin de ne pas évoquer de volées dans les collatérales récurrentes.

- En revanche, il est impossible chez l'Homme de stimuler sélectivement les fibres du groupe II ayant un seuil d'activation plus élevé, sans activer les fibres du groupe I et les axones moteurs.

Il est donc nécessaire que la stimulation conditionnante n'évoque pas d'inhibition récurrente dans les motoneurones innervant le muscle cible car dès que le motoneurone s'active, sa collatérale va exciter les interneurones de l'inhibition récurrente, entraînant une inhibition de longue durée qui peut masquer les effets facilitateurs tardifs.

➢ Afin de s'assurer que l'emplacement des électrodes de stimulation est dans la bonne position, plusieurs contrôles ont été effectués :

- Il a été vérifié que la stimulation du nerf provoque une contraction sélective du muscle cible choisi. Ainsi, l'augmentation de l'intensité de stimulation au-dessus du seuil moteur, niveau d'intensité à partir duquel les axones moteurs sont recrutés, doit impérativement s'accompagner cliniquement d'une contraction sélective du muscle étudié, déterminée à la palpation tendineuse.

- En plus, la stimulation devrait évoquer une réponse de courte latence dans l'EMG du muscle innervé par le nerf stimulé, correspondant à l'activation orthodromique des axones moteurs (réponse M) et une paresthésie dans le champ récepteur cutané du nerf stimulé.

➢ Pour comparer l'effet d'une même stimulation au cours de différentes tâches motrices, il a été important de se placer à des intensités comparables d'une tâche motrice à l'autre, de façon à produire une décharge afférente proportionnellement similaire. Le seuil de la réponse M était donc calculé pour chaque situation expérimentale et l'intensité de la stimulation conditionnante était ajustée en fonction.

Au cours de la marche, la stimulation du nerf peut être déclenchée au début de la phase d'appui du cycle locomoteur, grâce à un capteur sensible à la pression, localisé sous le talon du pied de la jambe étudiée, ce qui permet de détecter le moment du contact du pied avec le sol. La stimulation peut être délivrée avec un délai qui dépend des protocoles après le contact du pied avec le sol, au moment de la bouffée d'activité du muscle cible.

IV.2.4. Types de stimulations électriques

Afin d'explorer l'organisation de certains circuits neuronaux et leur implication dans le contrôle moteur, plusieurs types de stimulations mono ou bipolaires visant à conditionner une réponse contrôle peuvent être utilisées.

IV.2.4.1. Stimulations bipolaires

Les nerfs mixtes chez l'Homme peuvent être stimulés de façon bipolaire (Fig. 21). Les électrodes sont positionnées le long du trajet nerveux.

- *Exemple de stimulation du nerf fibulaire profond :*

Le nerf fibulaire profond innerve le muscle tibial antérieur qui est fléchisseur du pied sur la jambe. Les électrodes de stimulation sont placées en regard de la branche profonde du nerf fibulaire à proximité de la tête de la fibula afin d'obtenir une contraction dans le muscle tibial antérieur.

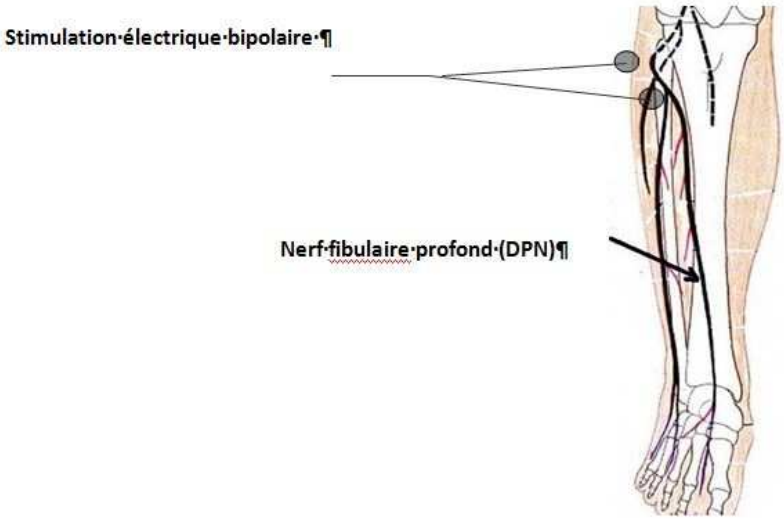


Figure 21 : Stimulation électrique bipolaire de la branche profonde du nerf fibulaire.

Pour les sujets chez lesquels il est possible d'évoquer un réflexe monosynaptique dans le tibial antérieur, il est systématiquement vérifié que l'amplitude du réflexe monosynaptique

croît au cours d'une flexion de la cheville et non au cours d'une extension des orteils ou d'une éversion du pied.

En effet, les fibres afférentes du groupe Ia issues du court péronier ont des projections monosynaptiques sur le muscle soléaire (Pierrot-Deseilligny et Burke 2005). Ainsi, l'activation de ces fibres Ia pourrait être à l'origine d'une augmentation de l'excitabilité des motoneurones du soléaire et masquer l'inhibition réciproque du tibial antérieur vers le soléaire. Il est donc impératif de vérifier que la contraction musculaire induite par la stimulation prédomine dans le muscle tibial antérieur et non dans les muscles court et long péroniers.

IV.2.4.2. Stimulations monopolaires

Certains autres nerfs mixtes situés plus profondément dans les corps musculaires sont difficilement accessibles à la stimulation par l'utilisation d'électrodes bipolaires (Fig. 22). Toutefois, le recours aux stimulations unipolaires permet d'activer la plupart de ces troncs nerveux ; les électrodes sont positionnées de part et d'autre du segment du membre où passe le nerf.

- *Exemple de stimulation du nerf tibial postérieur :*

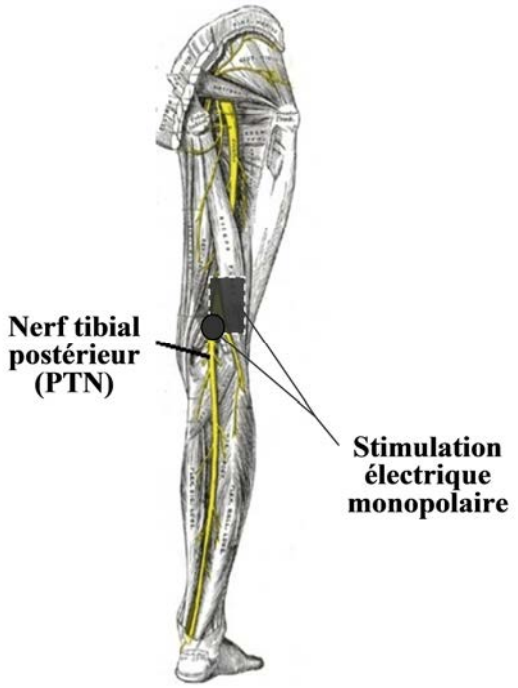


Figure 22 : Stimulation électrique monopolaire du nerf tibial postérieur

Le nerf tibial postérieur assure l'innervation de la loge postérieure de la jambe et de la plante du pied. Une électrode hémisphérique de 7 cm^2 est positionnée dans la partie proximale du creux poplité (la cathode) alors qu'une autre électrode en forme de plaque de 21cm^2 est placée en regard de la rotule (l'anode). Une contraction sélective du triceps sural est ainsi recherchée, et plus particulièrement au niveau du soléaire, qui se traduit par une extension de la cheville accompagnée d'un territoire sensitif correspondant au tendon achilléen.

IV.2.4.3. Stimulations tests

Dans nos expériences, on a utilisé les stimulations tests pour provoquer des réflexes H dans le soléaire (voir stimulations monopolaires ci-dessus).

- L'intensité des stimulations tests est ajustée de manière à obtenir un réflexe monosynaptique égal à Hmax/2, Hmax correspondant à l'amplitude maximale du réflexe H. De cette façon, la taille du réflexe se trouve dans la partie ascendante de la courbe de recrutement du réflexe H. Cet ajustement de l'intensité à Hmax permet alors d'observer des augmentations et/ou des diminutions d'amplitude du réflexe H sous l'influence de la stimulation conditionnante (Crone et al. 1990).
- La fréquence de stimulation utilisée pour l'étude des circuits neuronaux spinaux est de 0,33 Hz, un compromis optimal permettant de ne pas mettre en jeu la dépression homosynaptique trop intensément, sans pour autant prolonger les enregistrements (Crone et Nielsen 1989).

IV.2.4.4. Stimulations conditionnantes

L'intensité de la stimulation conditionnante est, selon le type d'expérience, exprimée en fonction du seuil moteur ou en pourcentage de la réponse motrice maximale (Mmax, nombre maximum de motoneurones activés).

L'intervalle de temps entre une stimulation test et une stimulation conditionnante est réglée en fonction du circuit neuronal étudié, de façon à ce que le temps 0 coïncide au moment où les 2 volées test et conditionnante arrivent en même temps au niveau de la moelle épinière.

Le décours temporel de l'effet du circuit est étudié en augmentant progressivement l'intervalle de temps entre les stimulations. Les intervalles de temps entre les 2 stimulations seront précisés ultérieurement, dans le chapitre exposant les différents réseaux neuronaux étudiés. Les stimulations tests seules, ou couplées aux stimulations conditionnantes, sont alternées de façon aléatoire.

IV.3. Le réflexe de Hoffmann

IV.3.1. Description

En 1918, Hoffmann a décrit chez l'Homme, le réflexe H monosynaptique comme étant une première méthode d'étude des circuits neuronaux spinaux. Il a montré que la stimulation électrique monopolaire percutanée du nerf tibial postérieur au niveau du creux poplité, produit une réponse musculaire synchrone dans le soléaire, équivalente à la réponse physiologique produite lors du réflexe myotatique. N'étant pas un réflexe physiologique, il ne se manifeste donc que lors d'une stimulation électrique transcutanée inframaximale d'un nerf périphérique, lorsque le muscle est relâché (Fig. 23).

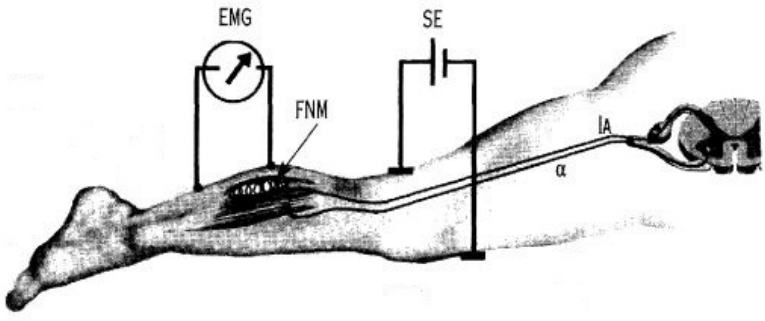


Figure 23: Cas du réflexe H dans le muscle soléaire.

Dispositif expérimental permettant la stimulation électrique du nerf tibial postérieur (PTN) et l'enregistrement électromyographique des réponses H et M au niveau du soléaire.

Enfin, chez l'Homme, l'excitabilité spinale peut être évaluée à partir de l'analyse du réflexe H (Schieppati 1987 ; Pierrot-Deseilligny et Burke 2005) dans le but d'estimer le degré

d’excitabilité du pool de motoneurones et l'efficacité de la transmission synaptique entre les fibres Ia et les motoneurones.

IV.3.2. Principe de fonctionnement

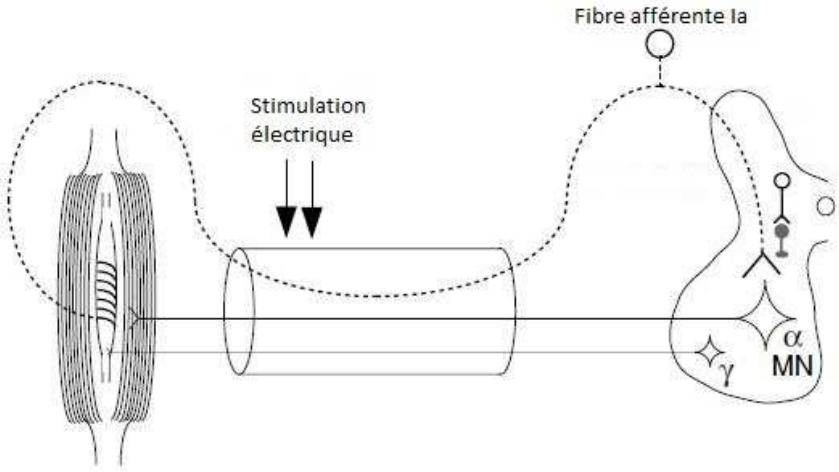


Figure 24: Stimulation électrique d’un nerf mixte (Pierrot-Deseilligny et Burke 2005)

Cette technique du réflexe H permet d’explorer le réflexe myotatique électriquement provoqué et de recueillir sa réponse musculaire réflexe évoquée sur l’EMG. Le but recherché est d’activer directement les fibres Ia issues des fuseaux neuromusculaires, exactement comme le fait de l’étirement des fuseaux neuromusculaires pour entraîner une contraction musculaire (Fig. 24). La différence majeure avec le réflexe ostéo-tendineux est que cette réponse court-circuite les fuseaux neuromusculaires et que son amplitude est, par conséquent, indépendante du niveau d’excitabilité des motoneurones gamma.

Puisque la plupart des nerfs périphériques contiennent à la fois des fibres afférentes (sensorielles) et efférentes (motrices), leur stimulation électrique entraîne au sein du muscle deux réponses d’origine différente :

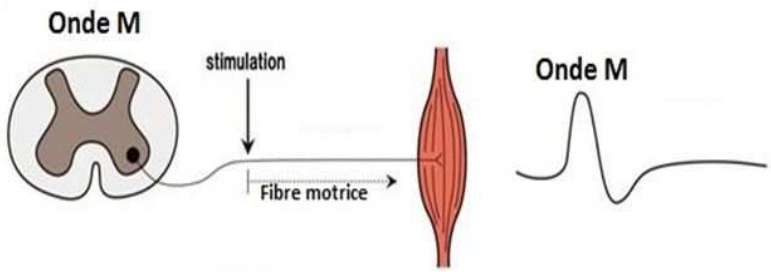


Figure 25: Onde M, excitation conduite à l'efférent

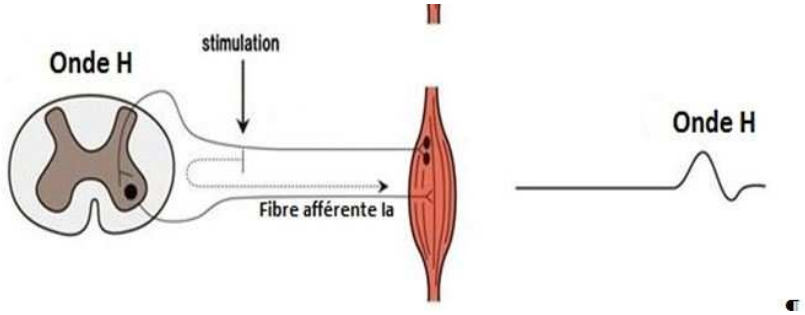


Figure 26 : Onde H, excitation effectuée via le réflexe monosynaptique

- Une première réponse précoce de courte latence (environ 3-5 ms), la réponse M (Fig. 25), correspond à la réponse directe des fibres motrices périphériques (activation directe des axones moteurs).

- Une seconde réponse tardive de plus longue latence (environ 30-35 ms), le réflexe H (Fig. 26), correspond à la réponse réflexe véhiculée par les fibres afférentes Ia qui proviennent des fuseaux neuromusculaires (décharge réflexe des motoneurones par la volée afférente Ia induite par la stimulation électrique).

La différence de latence entre les réponses H et M traduit la différence de distances parcourues par les influx nerveux. La latence étant le temps de trajectoire vers la moelle épinière et le retour jusqu'au soléaire et le délai central étant le temps requis pour que l'activité réflexe traverse la moelle épinière.

IV.3.3. Courbe de recrutement du réflexe H et de la réponse M

Il est possible de suivre l'évolution de l'amplitude de ces deux potentiels évoqués en fonction de l'intensité de stimulation classiquement représentée sous forme d'un graphique appelé courbe de recrutement des réponses H et M.

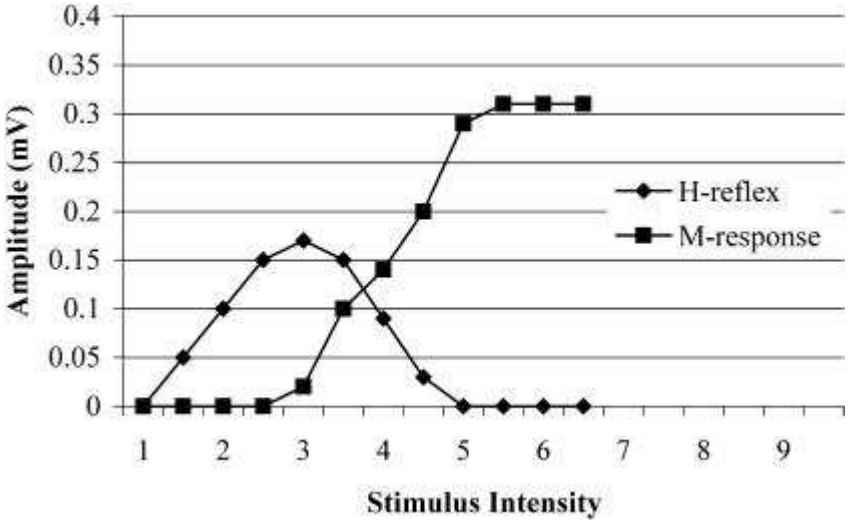


Figure 27 : Courbes de recrutement du réflexe H et de la réponse M, enregistrées sur le muscle soléaire par stimulation du nerf tibial postérieur dans le creux poplité.

(En abscisse : intensité de stimulation en mA ; En ordonnée : amplitude de la réponse en mV)

Sur le graphique des courbes de recrutement (Fig. 27), l'intensité du stimulus est fixé à 0 et augmente progressivement jusqu'à ce qu'une amplitude maximale du réflexe de Hoffmann et de la réponse musculaire est atteinte.

La réponse H apparaît à des faibles intensités de stimulation avant la réponse M car le seuil d'excitabilité des fibres sensitives Ia est plus bas que celui des fibres motrices (les axones des motoneurones ayant un diamètre plus petit que les fibres Ia). Etant donné que le seuil du réflexe H est plus bas que celui de la réponse M, son enregistrement nécessite une stimulation inframaximale.

Par ailleurs, lors de la stimulation d'un nerf, ce sont les fibres de plus gros diamètre qui sont recrutées pour les plus faibles intensités de courant donnant lieu à la réponse H. À noter que le recrutement des motoneurones suit le principe inverse : les petits motoneurones sont recrutés

avant les grands. C'est le « principe de la taille de Henneman », énoncé par Henneman en 1965.

De plus, selon une augmentation croissante de l'intensité de stimulation, une réponse tardive H apparaît, atteint son maximum (Hmax), puis décroît. Parallèlement une réponse M apparaît. On peut ainsi incrémenter l'intensité de stimulation jusqu'à ce que la réponse M atteigne un plateau (Mmax), alors que la réponse H est abolie. Une réponse M max indiquerait que 100 % des motoneurones seraient recrutés.

Ainsi, deux phénomènes peuvent expliquer l'extinction de la réponse H en fonction de l'accroissement de l'intensité de la stimulation :

- D'une part, « la collision » entre la volée antidromique présente au sein des axones des motoneurones et la réponse évoquée par la stimulation des fibres Ia qui parcourt dans le sens orthodromique les axones des motoneurones.

- D'autre part, « l'état réfractaire » dans lequel les motoneurones et leurs axones sont placés suite à leur activation antidromique. Par conséquent, la volée afférente Ia (évoquée par stimulation orthodromique des fibres Ia) ne va plus pouvoir générer un potentiel d'action au sein des motoneurones ayant participé à la réponse M car le nombre de motoneurones disponibles diminue au fur et à mesure que l'intensité de la stimulation électrique augmente. Dès que la réponse Mmax est atteinte, tous les axones des motoneurones seront activés par la stimulation électrique et seront en période réfractaire, la réponse H disparaît complètement.

IV.3.4. Utilisation

Dans nos expériences, nous avons quantifié les modifications de l'amplitude du réflexe H test induites par la volée afférente générée par une stimulation conditionnante et séparée d'un intervalle de temps tel que la stimulation conditionnante atteigne la moelle épinière avant la première stimulation test évoquée isolément. Ainsi, une stimulation engendre des potentiels d'action dans certains motoneurones et également des potentiels postsynaptiques excitateurs sous-liminaires dans d'autres motoneurones du pool, qui n'atteignent pas le seuil de décharge, mais qui pourront décharger par l'arrivée d'une seconde volée.

- Si la volée conditionnante est excitatrice, elle induira des potentiels postsynaptiques excitateurs par sommation spatio-temporelle des volées test et conditionnante, aboutissant à l'augmentation de la taille du réflexe H qui se traduit par une facilitation.

- Si la volée conditionnante était inhibitrice, elle induirait des potentiels postsynaptiques inhibiteurs qui empêcheraient les derniers motoneurones de la volée test de décharger et aboutirait à une diminution de la taille du réflexe qui se traduirait par une inhibition.

De cette façon, les variations d'amplitude du réflexe H reflètent les modifications d'excitabilité des motoneurones induites par la stimulation conditionnante.

IV.3.5. Analyses des données

Différents paramètres de l'onde H peuvent être utilisées pour l'analyse des données tels que l'amplitude pic à pic des réflexes (tests et conditionnés), la surface, la durée et la latence.
Nous avons utilisé l'amplitude pic à pic pour le test H, la surface pour le test EMG redressé et moyenné, et les latences des réponses du réflexe H et du réflexe CPQ pour dater les événements synaptiques.

A la fin de chaque série d'enregistrement des réflexes H, l'amplitude moyenne et les écart-types à la moyenne des réflexes contrôles et des réflexes conditionnés sont calculés. A noter que l'amplitude moyenne des réflexes H conditionnés sera exprimée en pourcentage de celle des réflexes H contrôles.
Une précaution à prendre en compte, permettant d'apprécier la proportion des motoneurones susceptibles d'être activés par voie réflexe, est la normalisation de l'amplitude du réflexe H par rapport à Mmax. Le rapport H/M est considéré comme un indice du niveau d'excitabilité réflexe du pool de motoneurone : il dépend de la facilitation des transmissions entre les fibres Ia et les motoneurones alpha (Burke et al. 1984 ; Schieppati 1987).

Pour chaque tâche motrice, la réponse Mmax a été calculée et la taille du réflexe H a été ajustée à Hmax/2 ce qui correspond à 20 et 30 % de cette réponse, le réflexe H étant évoqué au cours de contractions volontaires toniques (équivalent à 10 % d'une contraction maximale) pour être dans les mêmes conditions d'activation des motoneurones de l'EMG.

IV.3.6. Inconvénients

On sait aujourd'hui que la validité de l'amplitude du réflexe H comme mesure de l'excitabilité des motoneurones, peut dépendre de divers facteurs situés à un niveau présynaptique et/ou postsynaptique. Ces facteurs constituent des inconvénients inhérents à la méthode limitant les interprétations physiologiques (Zehr 2002 ; Misiaszek 2003). Il est très intéressant de connaître la totalité de ces facteurs car en les contrôlant, leurs effets seront limités.

Ainsi un mauvais placement des électrodes de stimulation et d'enregistrement, la mauvaise résolution temporelle de la méthode, des paramètres de stimulus inadéquats et des changements posturaux, constituent des facteurs influençants.

En outre, certains facteurs nécessitent d'être détaillés comme :

IV.3.6.1. L'activation des afférences cutanées

Plusieurs études ont montré que les afférences cutanées affectent l'excitabilité des motoneurones du soléaire et qu'une stimulation tactile abaisse le seuil d'excitabilité du réflexe H (Pierrot-Deseilligny et al. 1973; Fung et Barbeau 1994).

IV.3.6.2. L'état général de la personne

L'amplitude du réflexe H augmente chez une personne en situation d'alerte, diminue significativement pendant le sommeil et disparaît durant le sommeil paradoxal (Paillard 1959; Hodes et Dement 1964; Bathien et Hugelin 1969).

IV.3.6.3. Les influx du système vestibulaire

Les influx du système vestibulaire de même que ceux du cou influencent le réflexe H. Chan et Kearney (1982) ont montré qu'en tournant des sujets dans le plan sagittal, l'amplitude du réflexe H du soléaire était minimale en position verticale, et qu'elle augmentait en fonction du mouvement vers l'avant dans ce plan. D'où l'importance, autant que possible, de garder la tête dans la même direction lors de la mesure du réflexe H (Traccis et al. 1987).

IV.3.6.4. La contribution des circuits réflexes oligosynaptiques

Le potentiel postsynaptique excitateur composite résultant de la stimulation du nerf périphérique à l'origine du réflexe H a une phase de dépolarisation assez longue pour que la réponse des motoneurones ayant des seuils d'excitabilité plus élevés soit contaminée par l'influence des circuits oligosynaptiques. Pour cela il est probable que les interneurones Ib influencent la réponse des motoneurones recrutés tardivement et donc la taille du réflexe H.

IV.3.6.5. La taille du réflexe test

La limitation de la taille du réflexe H est provoquée par des potentiels postsynaptiques inhibiteurs. Les effets induits par la stimulation conditionnante constante varient avec l'amplitude du réflexe contrôle. Ils convient donc d'ajuster l'intensité de stimulation test de manière à ce que l'amplitude du réflexe contrôle soit dans la zone de plateau où sa sensibilité vis-à-vis d'une stimulation conditionnante est indépendante de sa taille (Fig. 28).

IV.3.6.6. L'hétérogénéité de la population motoneuronale

L'ordre de recrutement des motoneurones par la volée afférente Ia monosynaptique (des motoneurones les plus lents vers les plus rapides) peut être inversé quand on stimule d'autres afférences périphériques (cutanées) et descendantes (vestibulospinales). Par conséquent, un effet inhibiteur conditionnant, uniquement distribué aux motoneurones rapides, passera inaperçu si le réflexe contrôle ne recrute pas ces motoneurones. Il en sera de même pour un effet excitateur si, dans la frange sous-liminaire d'excitation du réflexe, le seuil d'excitabilité des motoneurones les plus rapides est abaissé de façon insuffisante pour que la sommation des potentiels postsynaptiques excitateurs conditionnés et tests ne fasse décharger ces motoneurones.

IV.3.6.7. Les modifications du gain de recrutement dans la population de motoneurones

Le gain de recrutement des motoneurones est défini comme la facilité avec laquelle la variation d'une volée afférente excitatrice ou inhibitrice modifie le nombre de motoneurones

qui déchargent. Il s'agit d'une fonction linéaire dont la pente varie au cours d'une contraction musculaire ou sous l'effet d'une stimulation conditionnante (Kernell et Hultborn 1990). Dans ce cas, les modifications observées seront liées à des modifications du gain dans le pool. Pour éliminer ce biais, il faut vérifier les résultats obtenus avec ceux obtenus par la méthode de PSTH (post-stimulus time histogram).

IV.3.6.8. Les inhibitions récurrentes et réciproques

L'inhibition réciproque allant du muscle tibial antérieur vers le soléaire est souvent faible. Si on tente d'augmenter l'intensité de la stimulation conditionnante, on risque d'activer les afférences des fibres Ia du muscle court péronier qui se projettent sur le soléaire monosynaptiquement. Ceci implique une augmentation de l'excitabilité des motoneurones du soléaire et masque l'inhibition réciproque du tibial antérieur vers le soléaire. D'autre part, on risque également d'activer les cellules de Renshaw qui inhibent les motoneurones du tibial antérieur et l'interneurone Ia dirigé du tibial antérieur vers le soléaire, impliquant une diminution de l'effet inhibiteur.

IV.3.6.9. La non-linéarité de l'effet de la stimulation conditionnante sur une population donnée de motoneurones

L'effet d'une stimulation conditionnante sur un réflexe H test dépend de l'intensité de cette stimulation conditionnante et aussi de l'amplitude du réflexe test lui-même. Cette sensibilité aux stimulations conditionnantes croît avec la taille du réflexe H, atteint un maximum puis décroît (Fig. 28). Ainsi le réflexe H du soléaire possède une sensibilité maximale pour une amplitude du réflexe test comprise entre 20 et 50 % de Mmax. Au repos, l'amplitude du réflexe H du soléaire est choisie pour être égale à Hmax/2 car il a été vérifié en fonction de Mmax que la valeur Hmax/2 du réflexe H correspondait toujours à la gamme de sensibilité maximale du réflexe H test (Crone et Nielsen 1989).

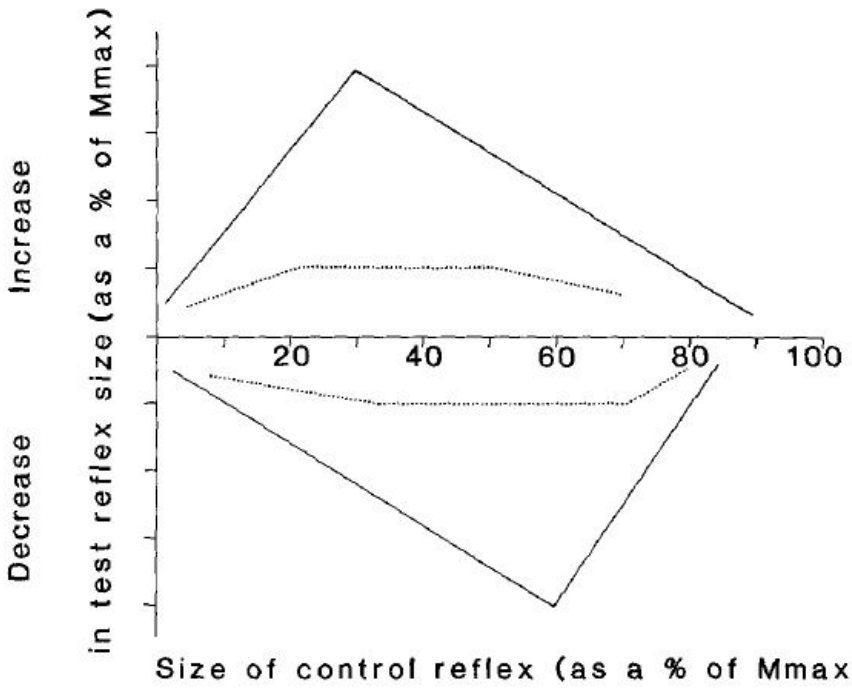


Figure 28 : Diagramme montrant la sensibilité des réflexes tests monosynaptiques à la facilitation (forte facilitation en ligne continue en haut; faible facilitation en ligne pointillée) et à l'inhibition (forte inhibition avec la ligne continue en bas; faible inhibition en ligne pointillée), en fonction de la taille de réflexe contrôle (Crone et al. 1990).

IV.3.6.10. L'inhibition présynaptique se projetant sur les fibres Ia afférentes

La transmission des volées monosynaptiques Ia aux motoneurones est modulée par un réseau d'interneurones entraînant une dépolarisation des afférences primaires et une réduction de la taille des potentiels postsynaptiques excitateurs dans les motoneurones. Ainsi, si la stimulation conditionnante agit sur ce réseau d'interneurones, la taille des potentiels postsynaptiques excitateurs monosynaptiques, à l'origine de la réponse réflexe, sera modifiée ce qui entraînera une modification de la taille du réflexe H. Il convient donc de vérifier si la même stimulation conditionnante n'a pas d'effet sur la partie initiale (0,6 premières ms) du pic de facilitation précoce (reflétant exclusivement la taille des potentiels postsynaptiques excitateurs Ia monosynaptiques) évoqué par la stimulation du nerf homonyme dans le PSTH (post-stimulus time histogram) d'unités motrices isolées (Meunier et Pierrot-Deseilligny 1998). En plus, il convient de comparer la taille du H avec le PEM sachant que le PEM ne dépend pas de l'inhibition présynaptique (Nielsen et al. 1995b).

IV.3.6.11. La contraction musculaire

L'amplitude du réflexe H change avant et pendant une contraction musculaire volontaire. Par exemple, en présence d'un signal d'avertissement anticipé, l'amplitude de ce réflexe augmente, dans les deux jambes, peu avant la réponse motrice (Schieppati et al. 1986). Cependant, juste avant la contraction musculaire, l'amplitude du réflexe H demeure la même dans la jambe controlatérale, alors qu'elle baisse dans la jambe ipsilatérale. Ce phénomène a été considéré comme une composante négative du processus préparatoire, dont la fonction pourrait être de protéger les motoneurones agonistes contre des influences indésirables. Il est suggéré que ce mécanisme est une inhibition présynaptique des afférences Ia du muscle agoniste (Brunia et al. 1979; Sullivan 1980).

IV.3.7. Avantages

Chez l'Homme, la méthode du réflexe H s'avère un outil utile dans les études de neurophysiologie et de neuropathologie de la moelle épinière. En dépit de ses inconvénients, il est souligné que cette méthode permet d'explorer les modifications de la transmission dans les circuits spinaux au cours du mouvement.

Le principal avantage de cette méthode est de tester les modifications de l'excitabilité des motoneurones sous l'influence d'une stimulation conditionnante, alors que le sujet est au repos. C'est un avantage primordial quand on explore l'organisation d'un circuit spinal, car la transmission dans tous les circuits spinaux est modifiée au cours d'une contraction volontaire même si celle-ci est très faible. Ainsi, la comparaison entre les effets observés au repos et lors d'une activité motrice permet d'étudier les modifications de la transmission dans un circuit donné survenant au cours de cette activité.

Par ailleurs, chez certains sujets et sur certains muscles, il est possible d'étudier les effets distribués aux motoneurones les plus rapides en augmentant la stimulation, de façon à évoquer un grand réflexe contrôle recrutant ces motoneurones rapides.

IV.4. La stimulation magnétique transcrânienne (TMS)

IV.4.1. Description et principe de fonctionnement

Pour la réalisation des études de cette thèse, nous avons utilisé le stimulateur Magstim Rapid (Whitland, Royaume Uni). Il se présente sous la forme d'une bobine de fil métallique appliquée sur le scalp et reliée à un condensateur. Lors de la décharge du condensateur, des courants électriques traversent la bobine et induisent un champ magnétique perpendiculaire à la bobine de stimulation (sans stimulation des récepteurs de douleur à la surface de la peau). Le courant électrique intracrânien est induit dans le même plan que celui de la position de la bobine mais il est de sens opposé à la direction du courant électrique se déplaçant à l'intérieur de la bobine.

La TMS est une méthode de stimulation plus confortable mais moins focale que la stimulation électrique. Suite à la stimulation, des potentiels moteurs PEM sont évoqués dans le muscle ciblé controlatéral et il est possible de les détecter à l'aide d'électrodes d'enregistrement EMG. Le PEM étant lié à la modification de l'activité électrique du système nerveux en réponse à une stimulation extérieure, il renseigne sur le fonctionnement de la voie stimulée entre les régions corticales cérébrales et les membres supérieurs ou inférieurs. Ainsi, la TMS du cortex moteur peut évoquer deux types d'onde différents, soit l'onde D, qui résulte de la stimulation directe de l'axe corticospinal, ou l'onde I, qui stimule les neurones pyramidaux via des interneurones corticaux (Rothwell 1997). Le PEM est donc une combinaison des ondes D et I.

Par ailleurs, il existe différents types de machines de TMS, qui peuvent produire des chocs uniques, doubles ou répétitifs. Il existe également différents types de bobines :

- Bobines de forme circulaire : elles sont apparues les premières et induisent un champ électrique circulaire et diffus les rendant peu focales avec une difficulté à déterminer exactement la position de la bobine au-dessus du site de stimulation.
- Bobines en forme de double cône et en figure de 8 : elles contiennent deux bobines circulaires et permettant une stimulation plus focale puisqu'il y a une sommation à l'endroit du croisement des deux champs magnétiques induits par chaque bobine circulaire.

IV.4.2. Atténuation des courants induits

Du fait de l'impédance faible du crâne par rapport au champ magnétique, les courants électriques induits par la TMS diffusent dans toutes les structures conductrices avoisinantes et excitent les neurones corticaux.

En effet, la force du champ magnétique dépend de la distance entre la structure conductrice de la bobine et la profondeur de la cible à stimuler. Ainsi, le champ magnétique est diminué de moitié à 5 cm et pratiquement nul à 15-20 cm du centre de la bobine (Hess et al. 1987). De ce fait, lorsque la bobine est posée sur le scalp, le champ magnétique atteint le cortex cérébral sans atténuation, et génère un courant électrique dans celui-ci. La pénétration n'est donc que d'environ 3 cm à partir de la bobine et ne permet de stimuler que les circuits neuronaux localisés dans les couches superficielles du cortex. De plus, comme la résistance de la substance blanche est plus grande que celle de la substance grise, les courants induits dans les tissus sous-corticaux sont relativement faibles par rapport à ceux induits dans les couches corticales superficielles.

En conséquence, les résultats sont les plus souvent obtenus au cours de contractions toniques du muscle exploré facilitant l'enregistrement des PEM et permettant de focaliser facilement la réponse corticospinale dans le muscle ciblé grâce à une pré-excitation de la volée descendante corticospinale (Rossini et al. 1988 ; Rothwell 1997).

IV.4.3. Applications cliniques

Depuis les années 80, la TMS est devenue la méthode élective pour l'exploration non invasive du cortex cérébral. La TMS permet d'investiguer l'excitabilité du cortex moteur et des voies corticospinales provenant du cortex moteur primaire et se connectant aux motoneurones spinaux qui innervent les muscles périphériques. Elle est également une méthode de cartographie fonctionnelle du cortex.

En recherche, la TMS est aujourd'hui largement utilisée dans l'étude des aspects de la physiologie cérébrale humaine incluant les fonctions motrices en permettant de tester le lien

entre le cortex moteur et la fonction motrice alors que l'imagerie par résonance magnétique (IRMf) permet seulement d'examiner le niveau d'activation cérébrale.

De nombreuses études utilisent la TMS comme stimulation conditionnante. Elle permet d'activer les fibres corticospinales et d'étudier les projections de ces fibres sur différents circuits spinaux et d'émettre des hypothèses concernant le contrôle cortical de l'excitabilité spinale. 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 la 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 générée par TMS, donc, à une augmentation de l'excitabilité corticale.

IV.4.4. Sites d'activation et recrutement

Lors de l'utilisation de la TMS, le choix du site de stimulation sur le crâne se base sur l'homonculus (Fig. 29) puisque chaque muscle est représenté dans une zone différente du cortex moteur.

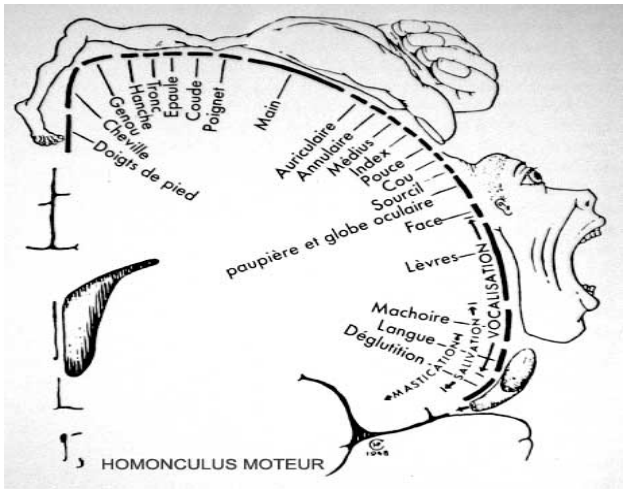


Figure 29: Homonculus, représentation de l'organisation de la commande motrice des muscles du corps humain à la surface du cortex moteur

Cependant, le recrutement du cortex moteur n'est pas identique selon la zone testée. Il existe donc une différence entre le recrutement de la zone de la main et celui de la zone du pied, qui est principalement due à leur organisation neuroanatomique respective, et à l'orientation des axones par rapport au champ magnétique. Par exemple, en stimulant à baisse intensité juste en dessous du seuil moteur, on recrute de façon transsynaptique les neurones corticaux du membre supérieur. Si on augmente l'intensité, la TMS recrute alors directement les neurones du cortex moteur. La situation est inversée au membre inférieur puisque la TMS à plus haute intensité recrute les neurones corticospinaux indirectement (ondes I) alors qu'à basse intensité de stimulation, il est toujours incertain de savoir si ce sont des ondes D ou des ondes I qui sont obtenues (Di Lazzaro et al. 2001).

Ces différences de recrutement pourraient être expliquées par l'orientation de la bobine et la direction du courant circulant dans celle-ci influençant le type de cellules recrutées. Ainsi, les neurones situés dans le plan horizontal, donc dans le même plan que le courant électrique, sont les plus activés. Par exemple, dans la zone du cortex moteur associée au membre supérieur, les interneurones sont dépolarisés avant les neurones corticospinaux car ils sont orientés parallèlement au courant électrique. La situation est inversée dans la zone du cortex moteur associée au membre inférieur, les neurones corticospinaux sont recrutés directement par la stimulation car ils sont orientés parallèlement au courant (Abbruzzese et Trompetto 2002).
Ceci prouve que les volées produites par la TMS sont fortement dépendantes de l'orientation de la bobine et des axones, et prouve également que le point de stimulation optimal doit être le plus stable possible afin de ne pas varier les réponses induites dans l'activité EMG, et d'obtenir un niveau de reproductibilité satisfaisant. Pour cela dans nos expériences, on a fixé la sonde à un bras articulé relié à une potence, et on a fait une marque sur le scalp afin de la stabiliser et remédier à ce problème pendant la marche sur tapis roulant.

A noter aussi que dans nos expériences, les PEM évoqués par la TMS dans l'activité EMG du muscle ciblé, sont conditionnés par la stimulation des nerfs périphériques. Et puisqu'il a été montré que la relation entre l'intensité de la stimulation corticale et la taille du PEM est une courbe sigmoïde (Fig. 30), il convient d'ajuster l'intensité de stimulation de façon à ne pas se trouver dans la zone du plateau où le potentiel a atteint sa valeur maximale et donc moins sensible à toutes les modulations venant notamment de la périphérie. Dans ces conditions, après avoir vérifié la position de la sonde par la palpation tendineuse du muscle cible,

l'intensité de la TMS est ajustée de manière à évoquer un PEM d'une taille environ 10 à 15 % de Mmax dans la phase linéaire de la courbe appelée « pente » (Fig. 30).

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont suggéré que, pour une intensité de stimulation donnée et un niveau d'activité d'EMG initial donné, l'amplitude du PEM était influencée par le niveau d'excitabilité corticale (Nielsen et al. 1993) et le niveau de l'excitabilité du pool de motoneurones au moment de la stimulation (Thompson et al. 1991). Afin de mettre en évidence le site d'activation exact des neurones corticaux par la TMS, de nombreux travaux ont principalement montré que les PEM sont sous-tendus par une excitation transsynaptique des cellules corticospinales et sont influencés de manière importante par l'excitabilité du cortex moteur (Mazzocchio et al. 1994; Edgley et al. 1997; Di Lazzaro et al. 1998).

IV.4.5. Courbe de recrutement

Chez l'Homme, la TMS s'utilise pour connaître l'état d'excitabilité corticospinale par les courbes de recrutement (Fig. 30) obtenues en enregistrant les PEM à différentes intensités de stimulation et en les exprimant en fonction de l'intensité de stimulation.

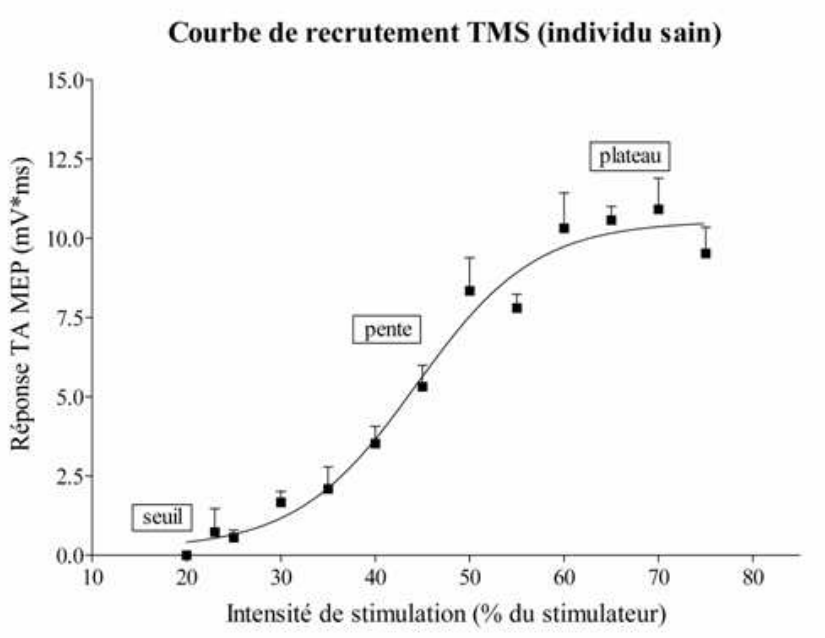


Figure 30: Courbe de recrutement, augmentation de l'intensité de stimulation (en abscisse) en fonction des réponses (PEM) (en ordonnée) du muscle tibial antérieur (TA) chez un sujet sain.

Certains chercheurs choisissent un pourcentage en fonction de l'intensité maximale du stimulateur alors que d'autres optent pour une stimulation exprimée en fonction du seuil moteur préalablement déterminé :

- Le seuil moteur n'étant pas le même pour toutes les personnes, l'utilisation d'une stimulation relative permet d'avoir une intensité de stimulation semblable pour tous, puisque correspondant à un paramètre commun interne (le seuil) plutôt qu'externe (le stimulateur). Elle présente moins de limitations puisqu'elle tient compte de la variabilité interindividuelle.
- Lorsqu'un pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur (MSO, maximal stimulator output) est choisi comme intensité de stimulation, ce pourcentage peut représenter une intensité correspondant au plateau de la courbe de recrutement pour certaines personnes alors que pour d'autres, les réponses peuvent être au niveau de la pente. À une même intensité de stimulation, le niveau de recrutement corticospinal est alors différent entre les personnes.

IV.4.6. Paramètres de stimulation

La TMS est une méthode électromagnétique qui, en fonction des paramètres de stimulation utilisés, peut inhiber ou exciter une zone cérébrale. Pour cela, il faut tenir compte de plusieurs mesures importantes dans l'élaboration d'un protocole expérimental comme :

IV.4.6.1. Le potentiel moteur évoqué (PEM)

Il est mesuré soit par l'amplitude d'un pic à l'autre soit par le calcul de l'aire sous la courbe du signal redressé. L'amplitude du PEM nous renseigne sur l'excitabilité de la voie corticospinale, c'est-à-dire sur les changements combinés d'excitabilité au niveau cortical et spinal. Ainsi, à une intensité de stimulation fixe, une variation dans l'amplitude des réponses observées témoigne d'une augmentation ou d'une diminution de l'excitabilité corticospinale.

IV.4.6.2. La latence du PEM

C'est le temps écoulé entre la TMS sur le crâne et le début du PEM détecté sur l'EMG, et représente le temps de conduction centrale (neurones corticospinaux-motoneurones) *plus* le

temps de conduction périphérique (motoneurones-muscles). Par conséquent, une augmentation de la latence peut s'expliquer, soit par une diminution de la vitesse de conduction, soit par une réponse empruntant une voie comprenant un plus grand nombre de synapses. Elle varie selon le muscle à l'étude (par exemple, elle est de 29 à 32 ms pour le muscle tibial antérieur). Elle augmente avec la taille de la personne et avec l'éloignement du point optimal, et diminue avec une facilitation (contraction musculaire) et avec l'augmentation de l'intensité de stimulation lorsque le muscle est au repos.

IV.4.6.3. La période de silence

Elle correspond à la suppression de l'EMG suite au PEM. 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 motoneurones spinaux et à l'inhibition récurrente (Inghilleri et al. 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 al. 1999). Elle est affectée par le diamètre de la fibre et l'épaisseur de la gaine de myéline, ainsi que par le nombre de synapses que l'impulsion doit traverser.

IV.4.6.4. Le seuil moteur

Il représente le niveau d'excitabilité minimal du cortex moteur et il est mesuré sur un muscle au repos ou lors d'une contraction isométrique stable. Généralement son calcul se fait en déterminant l'intensité de stimulation à laquelle il est possible d'évoquer des réponses d'une intensité $\geq$ 50 μV dans un muscle au repos ou $\geq$ 100 μV dans un muscle activé pour 5/10 stimulations. Il reflète l'excitabilité globale de la voie motrice.

IV.4.6.5. La pente de la courbe de recrutement

Elle témoigne de la force des projections corticospinales (gain du recrutement corticospinal). Plus la pente est élevée, plus le lien est fort entre les neurones corticospinaux et les motoneurones, et plus le plateau sera atteint rapidement.

IV.4.6.6. Le plateau de la courbe de recrutement

Il représente le recrutement maximal des neurones corticospinaux. Ainsi, lorsque le plateau est atteint, les PEMs restent stables même avec une augmentation de l'intensité de stimulation.

IV.4.6.7. Le point optimal ou « hot spot »

C'est le site où il est possible d'enregistrer des PEMs à la plus petite intensité de stimulation et surtout les PEMs les plus grands, les plus stables et reproductibles. Il est spécifique à chaque individu et doit être déterminé individuellement pour chaque expérimentation.

IV.4.6.8. Le niveau de contraction musculaire

- La stimulation peut s'effectuer sur un muscle au repos ou en contraction. Par contre, plusieurs auteurs ont mentionné l'influence du niveau de contraction musculaire sur les différents paramètres associés à la TMS. La variation de ces paramètres peut être expliquée par la variation d'excitabilité spinale, celle-ci étant modifiée selon l'état de repos ou d'activation du muscle. Par exemple, Devanne et al. (1997) ont observé qu'avec l'augmentation du niveau de contraction musculaire, la pente de la courbe de recrutement augmente et le seuil moteur diminue jusqu'à un seuil minimum obtenu à 10-20 % de la MVC (maximum voluntary contraction).

- Les voies corticospinales ont plusieurs composantes et le signal peut effectuer plusieurs relais avant de parvenir au muscle. L'excitabilité des motoneurones peut varier selon les afférences périphériques et les contrôles descendants, et par conséquent influencer la réponse enregistrée dans le muscle. Afin de contrôler le niveau d'activité et d'excitabilité de la moelle épinière, le niveau de contraction musculaire doit être maintenu constant tout au long de l'expérimentation. Ceci permettra d'isoler la composante supraspinale de la réponse motrice évoquée, en d'autres termes permettra de préciser si le déficit d'activation potentiel a une composante supraspinale. Ainsi, lors d'une modification dans les PEMs obtenus, il est

possible d'affirmer que le changement est d'origine corticale puisque l'excitabilité des motoneurones est demeurée constante.

IV.4.7. Avantages, inconvénients et contre-indications

Le grand intérêt de la TMS est qu'elle est indolore et donc plus confortable que la stimulation électrique pour le sujet. Elle a la capacité de pénétrer toutes les structures du corps sans atténuation et elle est moins affectée par la distance que la stimulation électrique.

Sous contraction, la TMS permet de comparer les effets des stimulations conditionnées sur le PEM et sur le réflexe H puisque c'est seulement dans ces conditions, que la séquence de recrutement des motoneurones par la voie corticospinale et la volée Ia est la même pour les 2 réponses (Morita et al. 2000).

En revanche, la TMS est moins focale mais induit des courants diffus dans le tissu nerveux, ce qui active ou dépolarise d'autres régions voisines. En plus, la résolution temporelle de cette méthode s'avère faible du fait qu'elle produit plusieurs volées corticospinales, et on ne peut pas savoir quelle volée est responsable des effets observés.

Les principales contre-indications de la TMS sont la présence de matériel métallique en contact étroit avec la bobine de décharge ou de tout dispositif électronique (comme un pacemaker) car il y a un risque d'entraîner un dysfonctionnement au niveau du dispositif ou matériel implanté. Il est cependant déconseillé de pratiquer la TMS sur des patients épileptiques ou ayant des électrodes cérébrales implantées, sur les femmes enceintes, sur les personnes ayant une cicatrice de craniotomie ou ayant une maladie cardiaque grave ou récente.

V. RESULTATS

Cette thèse de doctorat présente les résultats de trois études. Deux sont présentées sous forme d'articles dans la partie « ANNEXES ».

L'étude « 1 » intitulée « Influence combinée des entrées corticospinales et de l'inhibition réciproque sur l'activité des motoneurones des fléchisseurs plantaires de la cheville au cours de la marche » a été réalisée avec la collaboration de Maria Knikou, Sina Sangari, Louis-Solal Giboin, Mohamed-Mounir El Mendili, Alexandra Lackmy-Vallée, et le directeur de thèse Véronique Marchand-Pauvert (chercheur et chef d'équipe). Je suis le premier auteur de l'étude. Cette étude a été soumise dans « Experimental Brain Research ».

L'étude « 2 » intitulée « Modulation liée à la tâche de l'inhibition spinale croisée entre les membres inférieurs chez l'Homme » a été réalisée avec la collaboration de Sina Sangari, Aliye Karasu, Louis-Solal Giboin, et le directeur de thèse Véronique Marchand-Pauvert (chercheur et chef d'équipe). Je suis le premier auteur de l'étude. Cette étude a été publiée dans « Journal of Neurophysiology ».

L'étude « 3 » intitulée « Influence de la musique sur les automatismes locomoteurs après un Accident Vasculaire Cérébral » a été réalisée avec la collaboration de Kaouthar Lagrini, Gabrielle Gratecap, Kelly Ceyzeriat, Claire Kemlin, Pascale Pradat-Diehl, et le directeur de thèse Véronique Marchand-Pauvert (chercheur et chef d'équipe). Je serai premier auteur du papier en préparation.

Ces trois études sont abordées chacune à part. Les deux premières études sont rédigées de façon résumée du fait que les détails sont présentés dans les deux articles correspondants attachés dans la partie « ANNEXES ». La troisième étude est détaillée et débute par un résumé. Ensuite, la méthodologie, les résultats et la discussion sont présentés avant la conclusion contenant un bref bilan des idées présentées dans l'étude.

Finalement, une discussion générale présente les limites des trois études, les implications fonctionnelles potentielles des résultats ainsi que des propositions quant à l'orientation des recherches futures en lien avec cette thèse.

V.1. INFLUENCE COMBINEE DES ENTREES CORTICOSPINALES ET DE L'INHIBITION RECIPROQUE SUR L'ACTIVITE DES MOTONEURONES DES FLECHISSEURS PLANTAIRES DE LA CHEVILLE AU COURS DE LA MARCHE

Il est bien documenté chez l'Homme que la voie corticospinale influence les interneurones intermédiaires de l'inhibition réciproque et que l'action de ces interneurones permet d'intégrer les influences supraspinales et périphériques pour moduler l'excitabilité des motoneurones (Iles et Pisini 1992 ; Kudina et al. 1993).

De plus, il a été montré que l'activité corticale est directement impliquée dans le contrôle des muscles de la cheville et que l'inhibition réciproque Ia augmente en parallèle avec l'activité EMG du soléaire au cours de la phase d'appui de la marche (Capaday et al. 1990), mais est plus forte à la fin de la phase d'appui (Mummidisetty et al. 2013). Une inhibition réciproque absente ou petite en amplitude à la fin de la phase d'appui de la marche a également été signalée (Petersen et al. 1999).

L'hypothèse de l'étude repose sur le fait que les influx corticospinaux vont influencer différemment l'inhibition du réflexe H du soléaire, véhiculée par les fibres du groupe I de l'antagoniste en position debout et pendant la marche, et que la profondeur de l'inhibition va varier à différents moments de la phase d'appui lors de la marche.

L'objectif de cette étude est de savoir si les effets corticospinaux sur les interneurones intermédiaires de l'inhibition réciproque varient selon la tâche motrice.

V.1.1. Protocole expérimental

Pour atteindre notre but, la modulation corticale du réflexe H du soléaire et de l'inhibition réciproque a été étudiée chez 15 sujets sains (dont 11 femmes, tous âgés en moyenne de 28,5 ± 1,8 ans, entre 22-44 ans) en position debout et lors la marche sur tapis roulant.

L'activité électromyographique (EMG) des muscles soléaire et tibial antérieur du membre inférieur droit a été enregistrée avec des électrodes de surface bipolaires pendant l'expérimentation.

Le réflexe H du soléaire, évoqué par une stimulation électrique percutanée du nerf tibial postérieur (PTN), a été conditionné par des stimuli isolés ou combinés, appliqués au nerf fibulaire profond ipsilatéral (DPN) et la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) du cortex moteur primaire controlatéral. Les stimuli appliqués au niveau du nerf tibial postérieur ont permis d'évoquer le réflexe H dans le soléaire, conditionné par la TMS et/ou la stimulation du nerf fibulaire profond chez des sujets en position debout et au début et la fin de la phase d'appui du cycle du pas (Fig. 31).

Pour chaque tâche motrice (debout, marche), nous avons établi les effets séparés de la stimulation du nerf fibulaire profond et de la TMS, et l'effet de stimuli combinés (nerf fibulaire profond + TMS) sur le réflexe H du soléaire.

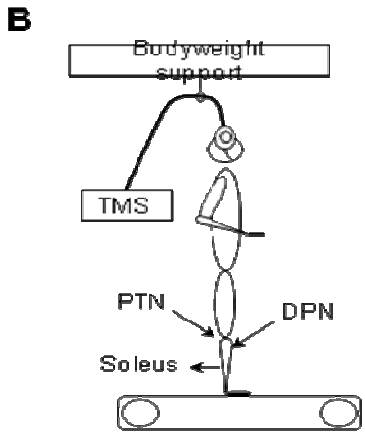


Figure 31 : Modèle expérimental de l'étude « 1 »

Ainsi, pour chaque sujet, la session d'enregistrement comportait quatre situations de stimulation différentes, alternées de façon aléatoire avec une situation contrôle et trois situations conditionnées :

- Dans la situation contrôle, 20 stimuli du nerf tibial postérieur droit (PTN) ont été délivrés afin d'évoquer un réflexe H test dans l'EMG du soléaire d'environ 25-35 % de Mmax des sujets en position debout ou pendant la marche.

- Dans la situation conditionnée, on a effectué :

o 20 stimuli du nerf tibial postérieur précédés par la stimulation du nerf fibulaire profond (DPN) délivrée à une intensité fixée à 1,1-1,2 fois du seuil moteur afin d'activer les afférences du groupe Ia des fuseaux neuromusculaires du tibial antérieur et produire une inhibition significative des motoneurones du soléaire pendant la marche (Petersen et al. 1999).
o 20 stimuli du nerf tibial postérieur suivis par la TMS délivrée à une intensité de 0.95 x MT à travers une bobine à double cône, et appliquée sur le cortex moteur primaire controlatéral contrôlant le soléaire, pour produire des volées corticospinales.
o 20 stimuli du nerf tibial postérieur combinés à des stimuli du nerf fibulaire profond et à la TMS, pour examiner dans quelle mesure les afférences périphériques des antagonistes et les entrées corticospinales interagissent et influencent la taille du réflexe H du soléaire.

Les intervalles interstimulus (Fig. 32) testés en position debout et durant la marche sont compris entre 1 et 3 ms entre le (DPN) et le (PTN), et -4 à -2 ms entre la TMS et le PTN.

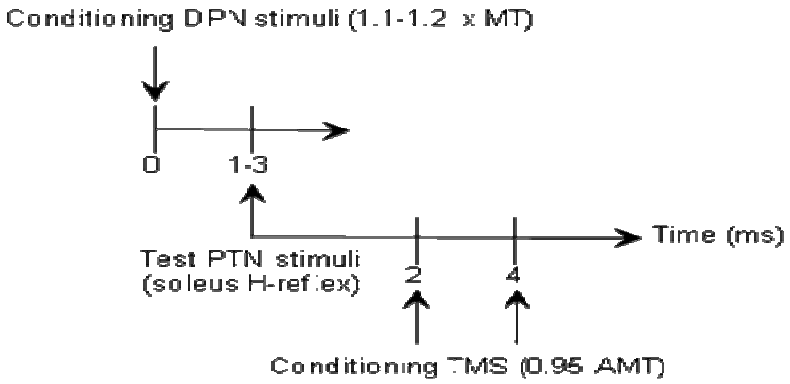


Figure 32 : Les intervalles interstimulus (ISI) entre la stimulation magnétique transcrânienne conditionnante (TMS) et l'inhibition réciproque du réflexe H du soléaire (paradigme de triple stimulation).

Ensuite, chaque sujet a marché sur le tapis roulant (Biodex Medical Systems Inc., Shirley, New York, USA) pendant 5-10 minutes avant les enregistrements, pour s'habituer à la marche

sur tapis roulant et pour déterminer la vitesse du tapis roulant préférée (gamme 2,8-4,2 km/h; 3,6 ± 0,1 km/h).

Un capteur de pression a été placé sous le talon afin de détecter le temps de contact du talon avec le sol et déclencher les stimuli tests (réflexe H du soléaire) et conditionnants (nerf fibulaire profond et / ou TMS), en se basant sur l'activité EMG lors de la marche.

Un délai correspondant au début de la phase d'appui (début d'activité du soléaire) et à la fin de la phase d'appui (désactivation du soléaire) à des niveaux similaires d'activité EMG, a été déterminé.

V.1.2. Résultats

Les différences entre les réflexes H conditionnés et les réflexes H tests ont été utilisées pour évaluer le niveau de l'inhibition réciproque, les effets des entrées corticospinales et les effets de stimuli combinés. La somme algébrique des effets des stimuli conditionnants isolés a également été estimée.
Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

- *Concernant la suppression du réflexe H produite par la stimulation du nerf fibulaire profond*, les résultats ont montré qu'elle ne varie pas en position debout et pendant la marche.

- *Concernant les modifications du réflexe H évoquées par la TMS sur le cortex moteur primaire,* les résultats ont montré que la facilitation du réflexe H induite par la TMS était plus grande en début d'appui par rapport à la fin d'appui ou la position debout.

- *Concernant les modifications du réflexe H après les stimuli combinés,* la Figure 33 montre la différence entre le réflexe H test moyen et conditionné (en % du réflexe H test moyen) durant la marche (début et fin des phases d'appui) et debout chez les 15 sujets testés. Les colonnes blanches illustrent la somme algébrique des effets de stimuli séparés et les colonnes noires illustrent l'effet des stimuli combinés.

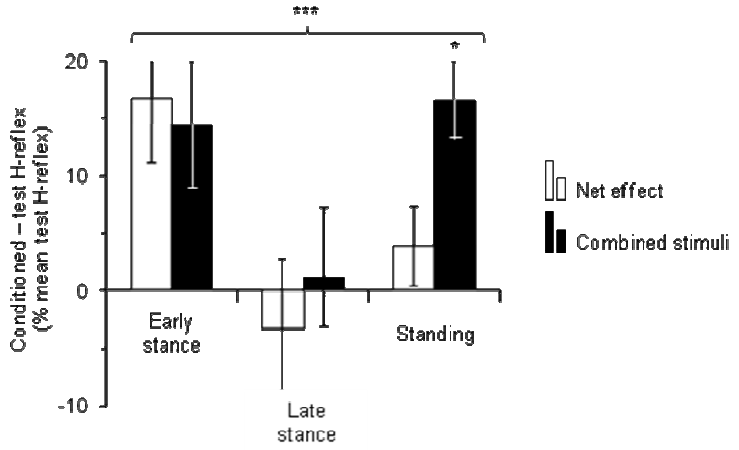


Figure 33 : Comparaison entre l'effet net et l'effet des stimuli combinés.

*Les barres verticales sont à ±1 SEM. *** $p < 0.001$, * $p < 0.05$.*

Ces résultats montrent que la TMS combinée avec la stimulation du nerf fibulaire profond a augmenté la taille du réflexe H du soléaire en début d'appui, mais n'a pas produit de changements significatifs en fin d'appui. Pendant la station debout, on s'attendait à ce que la somme des entrées corticospinales et périphériques n'induise aucun changement significatif, mais les stimuli combinés ont augmenté de manière significative la taille du réflexe H du soléaire. Plus précisément, aucune différence significative n'a été trouvée entre l'effet net et l'effet de stimuli combinés en début et en fin d'appui mais une augmentation significative du réflexe H du soléaire a été trouvée en position debout avec les stimuli combinés, par rapport à la somme algébrique des deux entrées.

V.1.3. Discussion

Tout d'abord, nos résultats ont montré que l'inhibition réciproque dans les motoneurones du soléaire n'a pas varié entre la marche et la position debout, ce qui est conforme aux résultats de la littérature (Capaday et al. 1990). En revanche, cette inhibition était petite et pas significative en début d'appui. La faible diminution de l'inhibition réciproque en début d'appui peut être expliquée par l'effet de l'inhibition du groupe Ib qui se trouve déprimée, et même inversée en une excitation, au cours de la phase d'appui de la marche en utilisant des stimuli à 1-1,2 x MT (Stephens et Yang 1996; Marchand-Pauvert et Nielsen 2002; Faist et al. 2006).

Ensuite, nos résultats ont montré que la facilitation corticospinale du réflexe H dans les motoneurones du soléaire est plus grande lors de la marche, surtout en début de la phase d'appui, liée à l'activité des motoneurones du soléaire. En plus, il a été montré que cette facilitation plus grande pendant la marche, a un seuil plus bas que lors de la flexion plantaire tonique (Petersen et al. 1998). Ces résultats ont été attribués à une plus grande excitation corticospinale des motoneurones du soléaire, due à une excitabilité corticale augmentée, indiquant que la commande du cortex moteur est particulièrement impliquée dans l'activité du soléaire pendant la marche.

Finalement, le principal résultat de cette étude est que, en fonction de la tâche motrice, les effets des stimulations périphériques et corticales combinées sur les motoneurones du soléaire sont différents de ceux prévus lorsqu'on additionne les effets produits par les mêmes entrées synaptiques délivrées séparément.

Lors de la marche, il n'y a pas eu d'inhibition en fin de la phase d'appui comme prévu sur la base de la somme algébrique. Ceci peut être dû au phénomène de saturation qui se met en place en cas de stimulation combinée de deux stimulations supraliminaires pour l'inhibition engendrant une moindre inhibition (Kudina et al. 1993). Cependant, la TMS a modifié à peine le réflexe H du soléaire en fin d'appui de la marche, et l'inhibition aurait pu être plus grande. Ceci suggère qu'il n'y a pas eu d'interaction significative entre les entrées corticospinales et les interneurones inhibiteurs Ia lors de la marche et que la stimulation combinée n'a produit aucun effet supplémentaire sur le réflexe H du soléaire. L'inhibition réciproque est restée stable et la facilitation corticospinale des motoneurones du soléaire a augmenté (Capaday et al. 1990; Petersen et al, 1998).

En position debout, la stimulation combinée a augmenté la facilitation du réflexe H plus que ce que nous attendions s'il y avait eu une sommation linéaire. Ceci suggère que les entrées périphériques et descendantes ont interagi pour produire cette extra-facilitation sur les motoneurones du soléaire. Cette interaction peut être expliquée par deux phénomènes :

- La première possibilité est que les entrées descendantes corticospinales produites par la TMS ont déprimé les interneurones Ia menant à une moindre inhibition réciproque et à une excitabilité des motoneurones du soléaire augmentée.

- La deuxième possibilité est que le fait que l'inhibition présynaptique de terminaisons afférentes Ia véhiculant l'excitation monosynaptique aux motoneurones, est augmentée pendant la position debout (Katz et al. 1988), l'extra-facilitation pourrait être due à un contrôle présynaptique augmenté des interneurones inhibiteurs Ia.

Considérations fonctionnelles

L'augmentation de la facilitation du réflexe H du soléaire au début de la phase d'appui de la marche, et en position debout, est liée à l'activité des motoneurones du soléaire entre les tâches motrices différentes.

Pendant la marche, l'excitabilité corticale est augmentée par rapport à la position debout, et l'excitation corticospinale directe des motoneurones du soléaire est renforcée (Petersen et al. 1998), ce qui permet le recrutement des motoneurones de haut seuil pour la contraction rapide, dynamique et puissante du muscle soléaire.

Pendant la position debout, la facilitation corticospinale des motoneurones est plus faible mais suffisante pour activer les motoneurones de bas seuil requis, pour maintenir la contraction faible et de longue durée du soléaire, nécessaire au maintien de la posture. En position debout, le contrôle de l'équilibre pourrait être différent de celui de la marche stabilisée, et peut nécessiter des ajustements constants de l'activité synergique entre les antagonistes. Le contrôle corticospinal sur les interneurones Ia et les motoneurones permet un tel contrôle précis entre les muscles de la cheville.

V.1.4. Conclusion

Nos résultats suggèrent que l'interaction entre les motoneurones spinaux, les interneurones inhibiteurs Ia et les volées motrices corticospinales descendantes ainsi que leur contribution relative à l'activité des motoneurones des fléchisseurs plantaires de la cheville dépendent largement de la tâche motrice. Il y aurait plus d'interactions entre les volées descendantes et les interneurones Ia en position debout, probablement pour renforcer l'activation tonique des motoneurones du soléaire.

V.2. MODULATION LIEE A LA TACHE DE L'INHIBITION SPINALE CROISEE ENTRE LES MEMBRES INFERIEURS CHEZ L'HOMME

Récemment, l'action des réflexes croisés véhiculée par des afférences proprioceptives, probablement d'origine du groupe I et du groupe II, a été révélée chez l'Homme (Stubbs et Mrachacz-Kersting 2009 ; Stubbs et al. 2011a). Cependant, l'origine de la voie spinale véhiculant l'inhibition croisée reste incertaine et sa latence centrale a été estimée à 7 ms chez l'Homme (Stubbs et Mrachacz-Kersting 2009) tandis qu'une latence centrale de 3-5 ms a été retrouvée chez le chat (Arya et al. 1991).

De plus, cette courte latence d'inhibition croisée est modulée en fonction de la phase de locomotion (Stubbs et al. 2011b) et les résultats sur les patients atteints d'AVC suggèrent une influence descendante bilatérale impliquant le cortex moteur ipsi et controlatéral (Stubbs et al. 2012), tout comme chez le chat (Edgley et al. 2004 ; Jankowska et Edgley 2006 ; Stecina et al. 2008).

Notre hypothèse est que la transmission neurale au niveau des interneurones commissuraux peut être particulièrement modulée durant la marche humaine pour la coordination entre les jambes, par rapport à d'autres tâches motrices.

Notre premier objectif est de mieux caractériser l'origine de l'inhibition croisée (inhibition présynaptique ou postsynaptique), les afférences mises en jeu et le délai de son apparition. Notre second objectif est de savoir si les entrées corticospinales du cortex moteur ipsi et controlatéral, influencent la transmission nerveuse à ce niveau et si les inhibitions croisées sont différemment modulées selon les tâches motrices.

V.2.1. Procédure expérimentale

Pour atteindre notre but, nous avons effectué sur 15 sujets sains (dont 10 femmes, tous âgés en moyenne de 27,9 ± 1,6 ans, entre 22-40 ans) trois séries d'expériences.

Les expériences « 1 » et « 2 » ont permis d'évaluer, respectivement, l'origine et le contrôle corticospinal de l'inhibition croisée en position assise au repos et pendant une flexion plantaire tonique.

L'expérience « 3 » a permis d'étudier la modulation de cette inhibition pendant différentes tâches motrices (assis, debout et marche) au repos et pendant une flexion plantaire tonique.

L'activité électromyographique (EMG) des muscles soléaires a été enregistrée avec des électrodes de surface bipolaires pendant nos expériences.

La stimulation électrique a été appliquée au nerf tibial postérieur gauche ipsilatéral (iPTN) et au niveau du nerf tibial postérieur droit controlatéral (cPTN) pendant nos expériences (Fig. 38). L'intensité de la stimulation du cPTN (les stimuli tests) a été ajustée de manière à évoquer un réflexe H test dans le soléaire droit entre 20-30 % de Mmax, dans la phase ascendante de sa courbe de recrutement (réponse M était inférieure au réflexe). L'intensité des stimuli conditionnés de l'iPTN, a été ajustée en fonction de l'intensité seuil (MT) pour une réponse motrice directe dans l'EMG du soléaire et elle a varié de 2 à 2,5 x MT.

La TMS a été délivrée :

- Dans l'expérience « 1 », à travers une bobine en forme de double cône à une intensité moyenne de 64 ± 2 % de la MSO (Maximal Stimulation Output) sur la fissure longitudinale.

- Dans l'expérience « 2 », à travers une bobine en figure de 8 à une intensité de 95 % de MSO sur les cortex moteurs primaires droit et gauche successivement.

Les bobines ont été placées dans les deux expériences de façon à évoquer des PEMs seulement dans le soléaire droit (cSOL) en contraction tonique (Fig. 34).

A noter que dans ce qui suit « controlatéral » et « ipsilatéral » sont utilisés par rapport à la moelle épinière gauche.

V.2.2. Expérience 1 : Origine de l'inhibition induite par le nerf tibial postérieur dans le soléaire controlatéral (sujets assis)

V.2.2.1. Protocole expérimental (Expérience 1)

En position assise au repos, nous avons tout d'abord stimulé les nerfs iPTN et cPTN, pour examiner les effets produits par la stimulation de l'iPTN sur le réflexe H du cSOL au repos (Fig. 34).

- Le décours temporel de l'inhibition croisée dans le cSOL a été effectué avec des intervalles interstimulus (ISI) entre l'iPTN et le cPTN allant de 0 à 40 ms. L'ISI optimal auquel le cSOL était le plus déprimé, a été déterminé pour les inhibitions à court et à long ISI (Fig. 35 à gauche).
- La courbe d'intensité de l'inhibition induite par l'iPTN sur le cSOL a été étudiée en variant l'intensité de l'iPTN de 0,4 à 2,5 x MT (0,1 x MT par étape). L'intensité seuil de l'inhibition croisée et les intensités correspondantes à court et long ISI ont été déterminées.

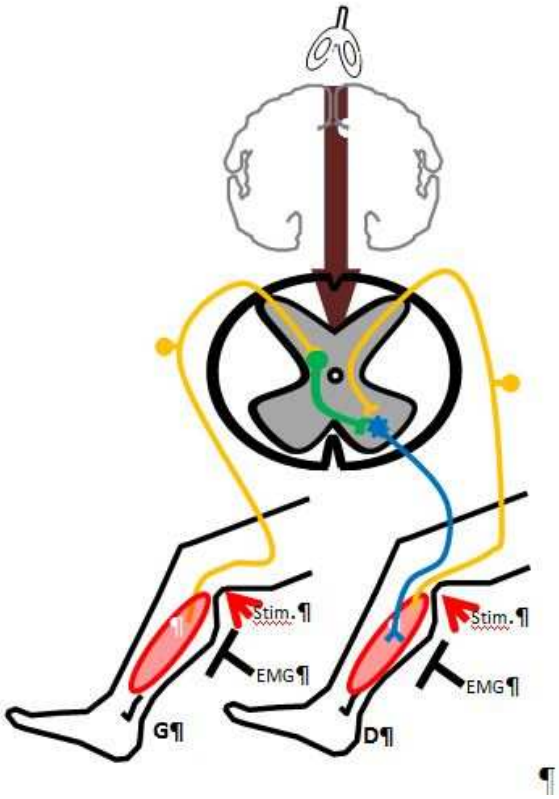


Figure 34 : Schéma du protocole expérimental de l'expérience « 1 » de l'étude « 2 »

En position assise avec flexion plantaire tonique de la cheville droite, nous avons ensuite associé la stimulation des nerfs iPTN et cPTN à la TMS appliquée sur la fissure longitudinale à travers une bobine à double cône. Le but est d'examiner les effets produits par la stimulation de l'iPTN sur le réflexe H et le PEM du cSOL en flexion plantaire tonique.
L'ISI entre l'iPTN et le cPTN était de 3-7 ms et de 12-15 ms, et les ISI entre l'iPTN et la TMS étaient de 1-10 ms et de 11-17 ms (Fig. 35).

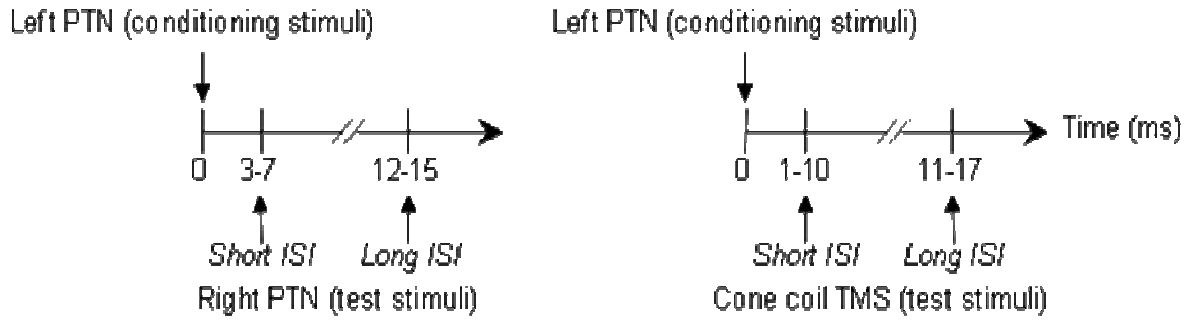


Figure 35 : Schéma de la procédure de stimulation de l'expérience « 1 » de l'étude « 2 »

(A gauche sans TMS et à droite avec TMS)

V.2.2.2. Résultats (Expérience 1)

Caractéristiques de l'inhibition induite par le nerf tibial postérieur gauche du réflexe H du soléaire controlatéral

En moyenne, le décours temporel de l'inhibition croisée (Fig. 36,A) a montré une latence centrale de (2,9 ± 0,7), avec deux phases (Fig. 36,B) se produisant à court (2-7 ms) et long ISI (>10 ms). Ceci est compatible avec une transmission spinale impliquant des interneurones commissuraux.

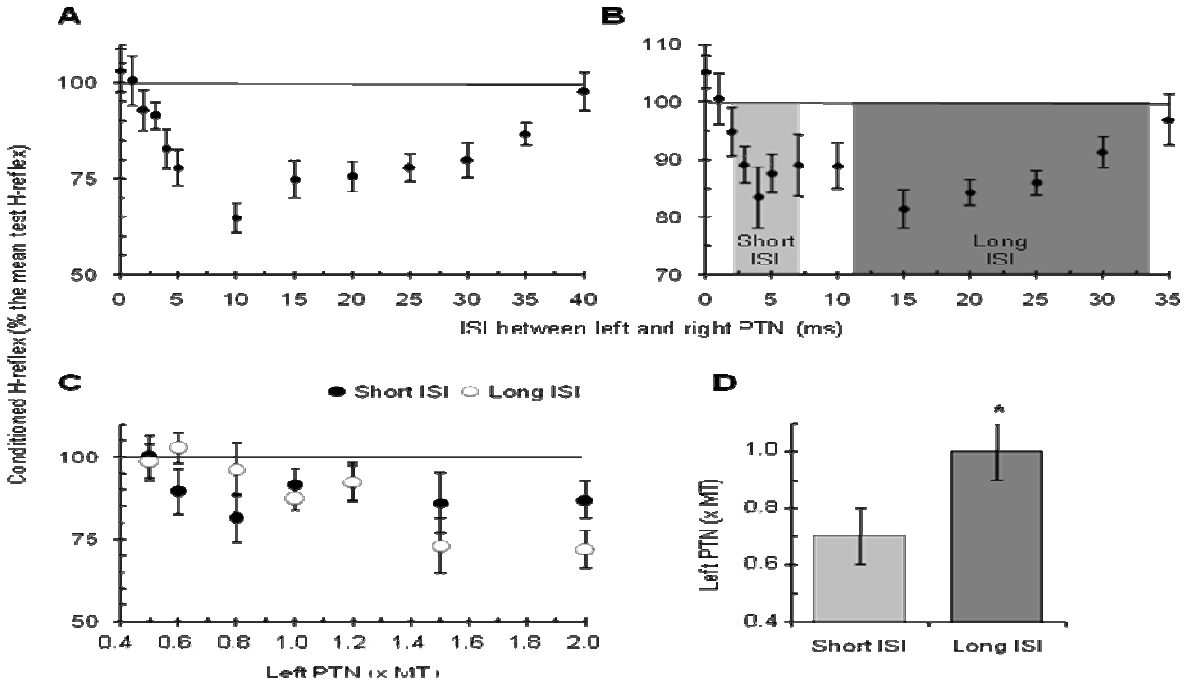


Figure 36 : Caractéristiques de l'inhibition croisée.

AB : Décours temporel de l'inhibition croisée chez un sujet (A) et chez les 9 sujets (B).
C: Le réflexe H conditionné moyen du cSol (% réflexe H test moyen) produit à un ISI court (5 ms ; cercles pleins) et long (15 m s; cercles ouverts) entre les stimulations du nerf tibial postérieur gauche et du nerf tibial postérieur droit controlatéral, à une intensité du nerf tibial postérieur gauche (x MT), chez un autre sujet.
*D: Intensité seuil moyenne de l'inhibition croisée à court ISI (colonne gauche) et long ISI (colonne droite) dans un groupe de sujets. Les barres verticales sont à ±1 s.e.m. *p < 0.05.*

En moyenne, la courbe d'intensité (Fig. 36,C) a montré que l'inhibition croisée est produite à une plus forte intensité du stimulus à l'ISI long (15 ms; 1,0 ± 0,1 x MT) qu'à l'ISI court (3-7 ms ; 0,7 ± 0,1 x MT), suggérant une médiation par les afférences du groupe II et du groupe I, respectivement (Fig. 36,D)

A l'ISI court, l'inhibition croisée était similaire entre le réflexe H et le PEM. D'autre part, à l'ISI long, l'inhibition du PEM du soléaire était significativement inférieure à celle du réflexe H (Fig. 37). Puisque les stimuli conditionnés peuvent réduire à la fois le réflexe H et la taille du PEM, et que le PEM est inhibé de façon significative, on donne la preuve de son origine postsynaptique.

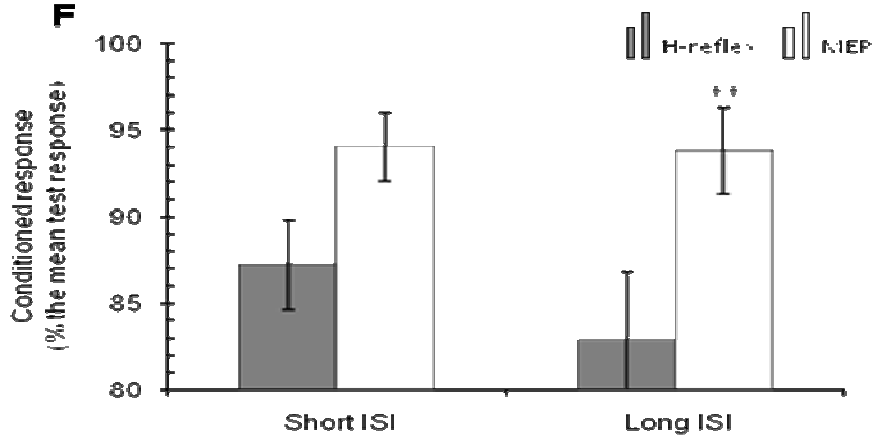


Figure 37 : Effets de la stimulation du nerf tibial postérieur gauche sur le PEM (colonnes vides) et le réflexe H (colonnes pleines) du soléaire controlatéral dans le groupe des sujets, à l'ISI court (colonnes gauches) et long (colonnes droites).

En effet, l'inhibition croisée tient compte de la taille du réflexe H test et il y a une corrélation entre les deux. Les résultats de l'analyse de la covariance ANCOVA ont montré que l'inhibition du PEM est significativement moindre que celle du réflexe H à l'ISI long en dehors de cette corrélation. En plus, cette inhibition croisée a diminué quand la taille de la réponse test a augmenté à l'ISI long. Par contre, l'inhibition croisée tient compte de la taille du réflexe H test à l'ISI court.

V.2.3. Expérience 2 : Contrôle corticospinal de l'inhibition induite par le nerf tibial postérieur dans le soléaire controlatéral (sujets assis).

V.2.3.1. Protocole expérimental (Expérience 2)

En position assise au repos, les stimuli de l'iPTN (2-2,5 xMT) ont été délivrés à 5ms (court ISI) et 15ms (long ISI) avant les stimuli du cPTN. La TMS (bobine en figure de 8) a été appliquée sur les hémisphères droit et gauche successivement (Fig. 38).

Le contrôle corticospinal des deux hémisphères sur l'inhibition croisée a été évalué en testant les effets de la TMS sur le réflexe H du cSOL, sur l'ISI court et l'ISI long de l'inhibition croisée.

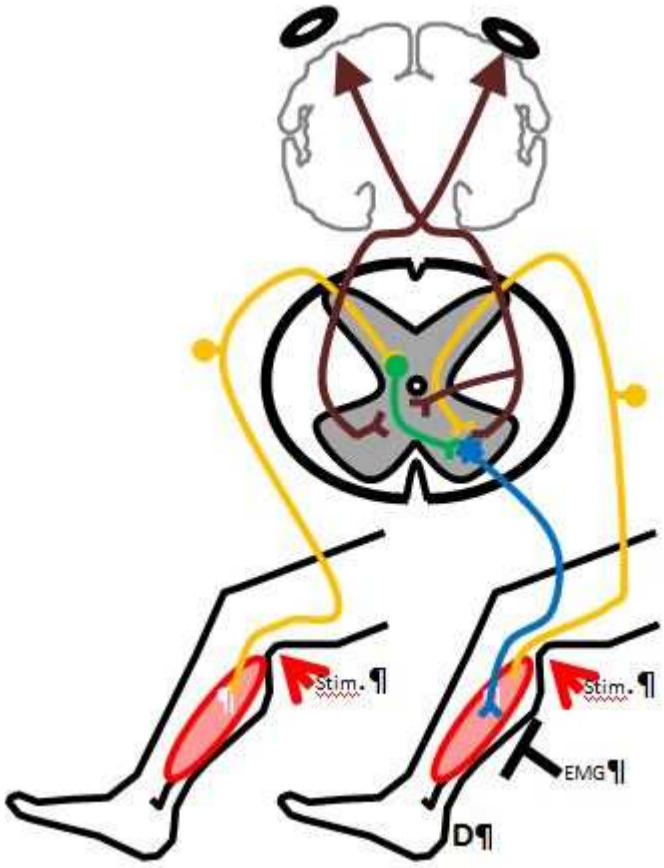


Figure 38 : Schéma du protocole expérimental de l'expérience « 2 » de l'étude « 1 ».

La TMS a été délivrée après [-6, -4, -2 ms] ou en même temps [0 ms] que le cPTN pour déterminer chez chaque individu l'ISI optimal pour la convergence des entrées périphériques et corticospinales au niveau des motoneurones (voir schéma du protocole sur la Fig. 39).

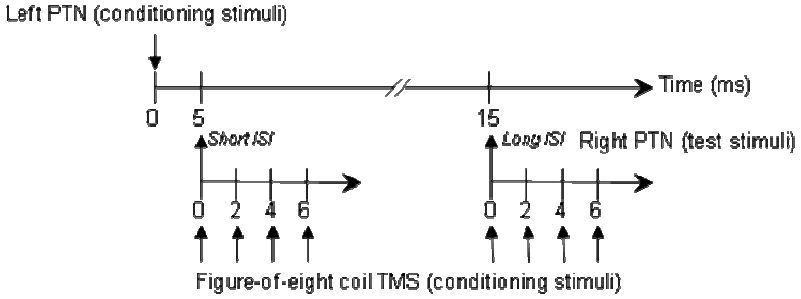


Figure 39 : Contrôle corticospinal controlatéral et ipsilatéral.

V.2.3.2. Résultats (Expérience 2)

Contrôle corticospinal de l'inhibition croisée

La somme algébrique des effets séparés de la TMS sous-liminaire et des stimuli de l'iPTN sur le réflexe H du soléaire controlatéral, a été comparée aux effets des stimuli combinés.
En moyenne, les inhibitions croisées aux ISIs court et long (Fig. 40,AB respectivement) ont été significativement déprimées par la TMS lorsqu'elle est appliquée ipsilatéralement (iTMS) ou controlatéralement (cTMS) à la moelle épinière gauche (où se trouvent les interneurones commissuraux ciblés; test t apparié, * p <0,05, ** p < 0,01).

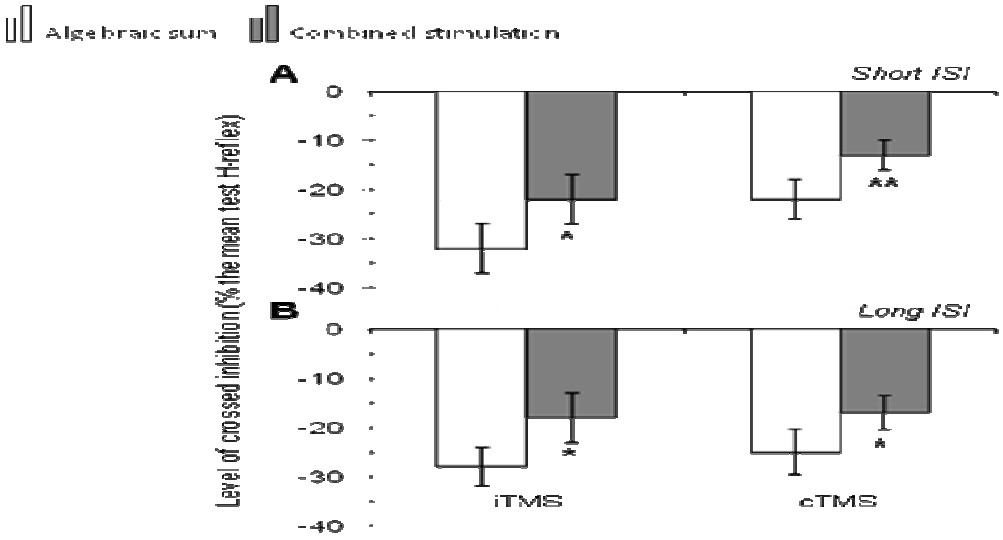


Figure 40 : Contrôle corticospinal controlatéral et ipsilatéral.

(AB): Niveau moyen d'inhibition croisée (en % du réflexe H test moyen) dans le groupe des sujets, résultant de la somme algébrique des effets séparés (colonnes ouvertes) ou produit par des stimuli combinés (colonnes pleines) à court (A) et à long ISI (B). Les données sont groupées selon l'ISI (entre la TMS et les stimuli périphériques) auquel la TMS a renforcé l'inhibition croisée. Cet ISI a varié d'un sujet à l'autre entre 0 et -6 ms.

Le niveau de la dépression (7-10 % en moyenne) a été comparé pour les deux hémisphères, et aucune différence significative n'a été trouvée.

V.2.4. Expérience 3 : Modulation de l'inhibition induite par le nerf tibial postérieur dans le soléaire controlatéral durant les tâches motrices (sujets assis, debout et marche).

V.2.4.1. Protocole expérimental (Expérience 3)

Nous avons examiné l'effet de la stimulation de l'iPTN (2-2,5 xMT) sur le cSOL :

- En position assise, au repos et au cours de la flexion plantaire tonique (assise calme et en assise tonique, respectivement),
- En position debout, au repos ou légèrement sur la pointe des orteils (debout calme et debout tonique, respectivement),
- En marchant sur tapis roulant pendant la phase d'appui de la jambe droite.

Les sujets marchaient d'abord sur le tapis roulant à leur vitesse de marche préférée (moyenne de 3,6 ± 0,1 km/h, gamme 3-4).

Un capteur de pression a été placé sur le talon droit en vue de détecter le moment de l'attaque du talon et de déclencher des stimulations dans l'iPTN dans la partie ascendante (cSOL+) et descendante (cSOL-) de l'EMG du soléaire controlatéral (Fig. 41).

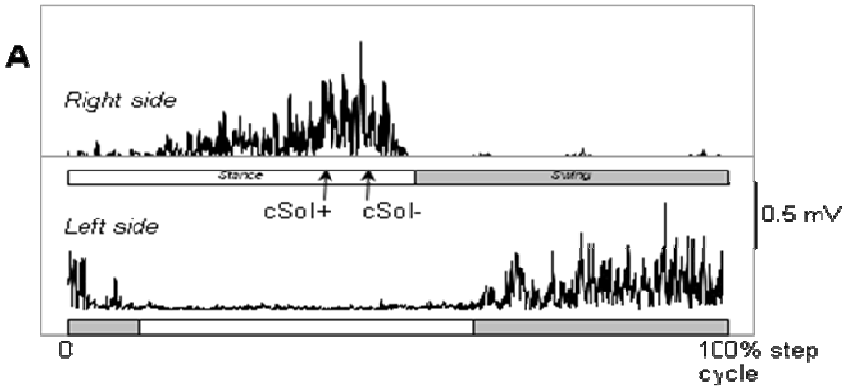


Figure 41 : Activité EMG moyenne du soléaire du côté droit (traces hautes) et du côté gauche (traces basses) durant le cycle de pas, chez un sujet.

V.2.4.2. Résultats (Expérience 3)

Modulation de l'inhibition croisée selon la tâche motrice

Nous avons vérifié si l'EMG de base a influencé le niveau d'inhibition croisée aux ISIs court et long, quelle que soit la tâche motrice. Les analyses n'ont révélé aucune relation entre le niveau d'EMG de base et l'inhibition croisée.

Nous avons également testé si la taille du réflexe H test a influencé le niveau d'inhibition croisée, quelle que soit la tâche motrice, puisque nous avons trouvé une influence significative de la taille de la réponse test dans l'expérience 1 (Réflexe H vs PEM, voir ci-dessus). Les analyses n'ont révélé aucune relation avec le niveau d'inhibition à l'ISI court, mais à l'ISI l'inhibition a augmenté avec la taille du réflexe H test ($p < 0,05$, $r^2 = 0,06$).

A noter que l'intensité des stimuli du cPTN a été ajustée pour évoquer un réflexe H test dans le soléaire droit controlatéral de taille similaire à travers les tâches motrices (avec une réponse M petite).

Finalement, nous avons testé si le niveau d'inhibition croisée est modifié en fonction de la tâche motrice dans le groupe. Les analyses n'ont révélé aucune modulation significative de l'inhibition à l'ISI court (3-7 ms) pendant les tâches motrices, mais le niveau d'inhibition a été modifié à l'ISI long (15 ms) en tenant compte de sa relation avec la taille du réflexe H test (Fig. 42).

Pour résumer, les analyses ont révélé que l'inhibition croisée était plus grande en position assise tranquille, et était plus petite et même absente pendant l'appui, quand le soléaire controlatéral était activé (cSOL+), par rapport à d'autres tâches motrices (Fig. 42).

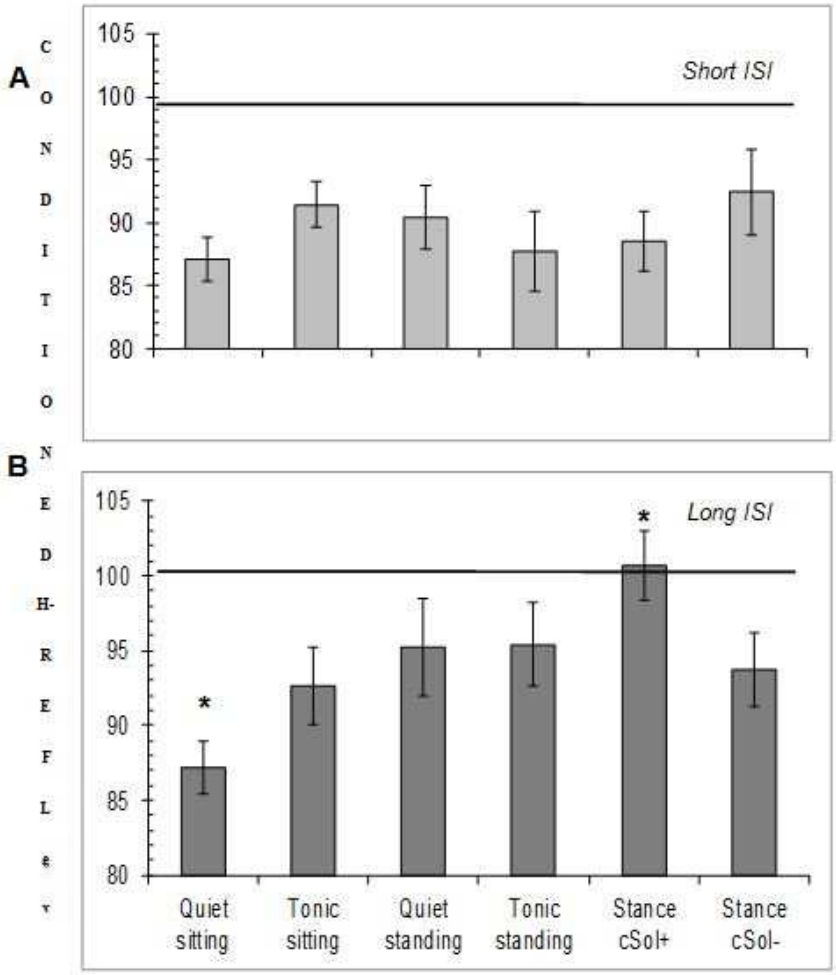


Figure 42 : Modulation liée à la tâche de l'inhibition croisée. Réflexe H conditionné moyen du soléaire controlatéral (en % du réflexe H test moyen) dans le groupe des sujets, à court (A) et à long (B) ISI, tracé selon la tâche motrice.

V.2.5. Discussion

Cette étude a montré que les stimuli conditionnés du nerf tibial postérieur réduisent la taille du réflexe H du soléaire controlatéral et du PEM, avec une latence centrale moyenne d'environ 3 ms. La phase précoce d'inhibition croisée a été produite avec une intensité du stimulus plus faible que la phase tardive. Bien que les deux phases aient été réduites par des entrées corticospinales ipsilatérales et controlatérales à la moelle épinière gauche, seule la phase tardive était déprimée pendant les tâches motrices, surtout quand le soléaire controlatéral était activé au cours de la phase d'appui de la marche.

Origine de l'inhibition croisée

Parce que les stimuli du nerf tibial postérieur réduisent la taille du PEM du soléaire controlatéral, dans la même mesure que celle du réflexe H à court ISI, mais dans une moindre mesure à long ISI, nos résultats confirment l'origine postsynaptique de l'inhibition croisée.

Dans la présente étude, nous avons pu calculer, avec plus de précision par rapport aux études précédentes basées sur la modulation de l'EMG redressé (Stubbs et Mrachacz-Kersting 2009) ou du réflexe H (Stubbs et al. 2011a), la latence centrale qui était d'environ 3 ms. Ceci est compatible avec les données animales (3-5 ms ; Arya et al. 1991) et soutient l'origine spinale de l'inhibition croisée et sa médiation par des voies oligosynaptiques via des interneurones commissuraux (Fig. 43).

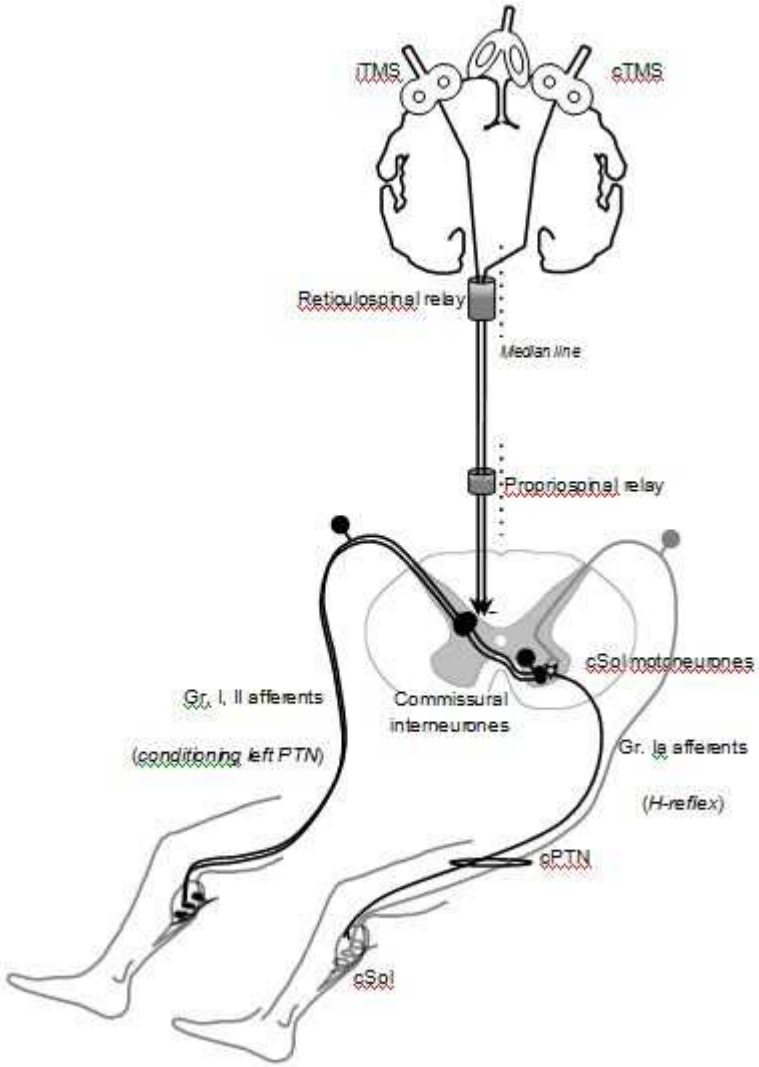


Figure 43: Schéma des connexions corticospinales.

L'étoile représente les motoneurones spinaux innervant le soléaire controlatéral. La ligne grise sur le même côté représente les afférences du groupe Ia du nerf tibial postérieur droit cPTN : stimulus test produisant un réflexe H dans l'EMG du soléaire. Les cercles pleins représentent les interneurones commissuraux activés respectivement par les afférences du groupe I et du groupe II du nerf tibial postérieur gauche (stimuli conditionnés). Les interneurones commissuraux reçoivent des influences descendantes produites par la TMS appliquée sur le cortex moteur ipsi et controlatéral, véhiculées par les voies réticulospinales et propriospinales.

Nous avons ainsi pu déterminer plus précisément l'intensité seuil de l'inhibition croisée et nous avons constaté que les phases précoces et tardives ont été produites respectivement à 0,7 et 1,0 x MT de l'intensité du stimulus. Ces intensités sont compatibles avec l'activation des afférences du groupe I et du groupe II, respectivement, quelle que soit la technique utilisée (EMG ou réflexe H ; Marchand-Pauvert et al 2005; Pierrot-Deseilligny et Burke 2012).

Contrôle corticospinal

Les stimuli du nerf tibial postérieur ont pu réduire la taille du PEM à la fois aux ISIs court et long, correspondant à l'inhibition croisée du groupe I et du groupe II. Cependant, les résultats de l'expérience « 1 » ont montré, qu'à l'ISI long, l'inhibition du PEM du cSOL était significativement faible par rapport au réflexe H, donc en testant l'inhibition croisée du groupe II. Ceci suggère que les entrées corticospinales du cortex moteur primaire ont déprimé la transmission de l'inhibition croisée des motoneurones spinaux, surtout celle transmise par les afférences du groupe II.

Les résultats des expériences avec la TMS suggèrent que la transmission neuronale au niveau des interneurones commissuraux est contrôlée par les neurones des faisceaux pyramidaux probablement des deux côtés chez l'Homme, comme chez les chats (Stecina et al. 2008).
Bien que la différence n'ait pas atteint la signification statistique, nous avons trouvé de nouveau que l'inhibition croisée du groupe II est plus déprimée que celle du groupe I, en particulier lors de la stimulation du cortex moteur controlatéral.

Modulation durant les tâches motrices

La phase précoce de l'inhibition croisée, probablement véhiculée par les afférences du groupe I n'a pas changé en fonction des tâches motrices, alors que la phase tardive, probablement véhiculée par les afférences du groupe II, a été déprimée pendant le mouvement volontaire, par rapport à la position assise tranquille, en particulier au cours de la phase d'appui de la marche, quand le soléaire controlatéral a été activé

Les modifications de l'inhibition croisée sont donc dépendantes de la tâche. Ce résultat confirme en outre que les entrées descendantes, qu'elles soient produites volontairement ou artificiellement en utilisant la TMS, ont déprimé l'inhibition croisée. Cependant, pendant le mouvement, nous avons observé une dépression spécifique de l'inhibition du groupe II, ce qui corrobore les résultats de nos expériences avec la TMS montrant que la dépression de l'inhibition croisée du groupe II, par les entrées descendantes, semblait être plus marquée que celle produite par le groupe I. Ceci pourrait être lié à la plus grande sensibilité des entrées spinales du groupe II à la neuromodulation par les monoamines (structures du mésencéphale relayant les sorties du cortex moteur).

L'inhibition croisée du groupe II a été supprimée au cours de la phase d'appui de la marche, lorsque le soléaire controlatéral a été activé. Ce résultat confirme l'hypothèse selon laquelle les entrées afférentes du groupe II sont particulièrement impliquées dans le contrôle de l'excitabilité spinale pendant la marche stabilisée chez les humains (Marchand-Pauvert et Nielsen 2002; Mazzaro et al. 2006).

Mécanismes possibles et implications fonctionnelles

L'inhibition croisée du groupe II était déprimée pendant la contraction volontaire tonique et lorsque les sujets étaient debout. En position debout, l'équilibre était plutôt stable parce qu'on a demandé aux sujets de se tenir sur leurs jambes avec un polygone de support suffisant pour limiter le balancement du corps. La dépression était plus forte, conduisant à son élimination, au cours de la phase d'appui de la marche quand le soléaire controlatéral était activé et le soléaire ipsilatéral était silencieux.

L’inhibition croisée a donc été testée pendant la phase à support unique, lorsque l'équilibre est particulièrement instable.

- Compte tenu du puissant contrôle vestibulospinal sur les interneurones commissuraux (Krutki et al. 2003; Jankowska 2008), la dépression supplémentaire de l'action croisée lors de la marche pourrait être due à des entrées vestibulospinales pour aider la posture debout pendant la locomotion. Cependant, à une vitesse confortable, le contrôle vestibulospinal est plus faible qu’à vitesse lente ou rapide (Hirasaki et al. 1999; Jahn et al. 2000).
- Compte tenu du puissant contrôle cortical sur les muscles de la cheville lors de la marche (Petersen et al. 1998 ; 2001), il se peut que l'activation des structures du mésencéphale par le cortex moteur primaire contribue à la dépression de l’action croisée du groupe II.

Nous n'avons pas observé une inversion de l'inhibition croisée dans notre étude, mais cet effet a récemment été observé lors de la marche (Gervasio et al. 2013). Quel que soit le mécanisme de contrôle, nos résultats soutiennent en outre que les réseaux de neurones spinaux interagissent pour la coordination entre les jambes, en particulier lors de la marche.

V.2.6. Conclusion

Nos résultats révèlent que l’inhibition croisée est véhiculée par une voie oligosynaptique chez l’Homme, et ils confirment que les afférences musculaires du groupe I et du groupe II pourraient prendre part dans la transmission de l'inhibition croisée (Stubbs et Mrachacz-Kersting 2009), comme chez les animaux (Jankowska et al 2005; Jankowska et Edgley 2006). Nous avons également montré que l'inhibition croisée est déprimée par les entrées descendantes bilatérales du cortex moteur. Et puisque nous n'avons pas révélé d’excitation aux motoneurones controlatéraux, ceci suggère que l'action spinale croisée principale chez l'Homme est inhibitrice, comme chez les chats (Arya et al. 1991).

Chez l'Homme, il est difficile de déterminer avec certitude les voies véhiculant l’inhibition croisée des groupes I et II en utilisant des outils électrophysiologiques indirects. Cependant, la présente étude soutient l’idée que les voies spinales contribuent à la coordination entre les jambes lors de la marche humaine.

Le mécanisme sous-tendant la dépression corticospinale de l'action croisée n'est pas clair, soit impliquant le contrôle de l'excitabilité d’interneurones commissuraux et/ou l'activation d'autres interneurones supplantant l'inhibition croisée (Stecina et al. 2008).

V.3. INFLUENCE D'UN CONTEXTE COGNITIVO-ÉMOTIONNEL SUR LES AUTOMATISMES LOCOMOTEURS CHEZ LES PATIENTS HÉMIPLEGIQUES APRÈS UN AVC.

L'augmentation de l'excitabilité spinale à partir des afférences fusoriales issues des muscles fléchisseurs dorsaux de la cheville sur les motoneurones innervant les muscles extenseurs du genou a été mise en évidence lors de la marche suite à un AVC (Achache et al. 2010b) impliquant une excitation des motoneurones du quadriceps aidant à la stabilisation du genou. De même, cette boucle réflexe appelée CPQ se trouve renforcée lors de la phase d'appui pendant le cycle locomoteur chez les sujets sains (Marchand-Pauvert et Nielsen. 2002) et interviendrait alors dans le maintien postural lors de la locomotion.

La recherche en neurosciences a montré que la stimulation rythmique auditive facilite les mouvements qui sont biologiquement rythmiques en soi, y compris la locomotion chez les personnes qui ont subi un AVC. Elle agit en améliorant la posture, l'équilibre debout, la longueur des pas, la vitesse et la cadence de la locomotion chez ces patients (Hayden et al. 2009 ; Roerdink et al. 2009). D'autre part, il a été documenté que lors d'une locomotion automatique à vitesse de confort, le coût énergétique est diminué chez les sujets sains (Inman et al. 1981 ; Waters et al. 1988; Holt et al. 1995).

Notre hypothèse repose sur le fait que l'exécution de la marche en même temps que l'écoute musicale entraîne un effet de distraction tout en conservant les performances de la marche, du fait que la musique, considérée comme distraction, est supposée puiser dans les ressources attentionnelles qui sont entièrement réservées à la marche des patients post-AVC (Lesley Brown et al. 2009). Ainsi, notre but est de détourner cette attention de la marche sans que celle-ci ne soit altérée, afin de parvenir à une automatisation de la marche et de ce fait, obtenir de meilleurs résultats concernant la récupération de la marche post-AVC.

Nous pensons que la musique, en modifiant les influx descendants, pourrait agir sur l'excitabilité du réflexe CPQ, les paramètres spatiotemporels et le coût énergétique de la marche ; ces trois paramètres étant considérés comme des marqueurs d'une marche automatique (Iglesias et al. 2008a).

Notre objectif était de vérifier si la musique influence les paramètres neurophysiologiques (réflexe CPQ), biomécaniques (paramètres spatio-temporels) et physiologiques (rythmes cardiaques et respiratoires) au cours de la locomotion, chez l'Homme sain et chez des patients présentant un AVC.

V.3.1. Matériels et méthodes

Sujets

Onze sujets témoins âgés de 41 à 56 ans (moyenne 50,6 ± 1,7) et 6 patients hémiplégiques présentant un AVC âgés de 33 à 70 ans (moyenne 57,8 ± 5,6) ont participé aux enregistrements. Les 6 patients (2 femmes, 4 hommes) ont présenté une hémiplégie droite avec spasticité modérée pour la plupart, suite à une lésion ischémique ou hémorragique.
Les données générales et les caractéristiques cliniques des patients sont exposées dans le tableau 1.

Tableau 1: Données générales et caractéristiques cliniques des patients de l'étude « 3 »

Patients	1	2	3	4	5	6
Age	68	70	66	55	55	33
Sexe	F	M	M	M	M	F
Type de lésion	I	H	I	I	H	I
Vitesse de marche (m/s)	0.11	0.21	0.27	0.33	0.25	0.22
Aide technique	Canne tripode	Canne tripode	Canne simple	-	-	Canne tripode
Spasticité	TA= 0 SOL= 1 Quad= 0	TA= 0 SOL= 4 Quad= 1	TA= 3 SOL= 3 Quad= 2	TA= 0 SOL= 1+ Quad= 0	TA= 1+ SOL= 1+ Quad1	TA= 1 SOL= 1 Quad= 1
Iasta 1	48	50	46	52	48	39
Iasta 2	47	46	49	57	39	44
Date de l'accident	11/2013	07/2012	12/2012	2/2014	01/1989	03/2013
Date de l'expérimentation	04/2014	04/2013	05/2014	04/2014	04/2014	04/2013

Les critères d'inclusion des patients hémiplégiques étaient les suivants:

- Ayant une hémiplégie droite suite à un AVC avec atteinte du membre inférieur (les hémiplégiques gauche ont été exclus afin d'éviter les effets d'hémi-négligence).
- Etant capables de marcher au moins 20 mètres avec ou sans aide technique pendant les tests.
- Ne présentant pas de pathologie entravant l'effort à la marche ou de trouble cognitif (démence, troubles attentionnels) entravant la compréhension des consignes.
- Ayant récupéré leur marche de manière + ou – autonome.
- N'ayant pas eu de traitement contre la spasticité depuis plus de 3 mois (toxine botulique) dans le quadriceps et le tibial antérieur.

La marche sur tapis roulant a été réalisée en s'assurant des précautions de stabilisation et de sécurisation des patients en position verticale par des barres parallèles.

Evaluation clinique

Les patients ont tous eu un examen clinique avant de participer aux enregistrements. Le niveau de spasticité a été évalué le jour de l'expérience, à l'aide de l'échelle d'Ashworth modifiée (Bohannon et Smith 1987) (Voir ANNEXE n° 1). Tous les patients ne présentaient pas de clonus et avaient une commande musculaire au niveau des membres inférieurs qui leur permettaient d'exécuter la marche. La commande musculaire a été évaluée avec l'échelle internationale MRC (Medical research council of Great Britain). (Voir ANNEXE n° 2)

Deux questionnaires IASTA (IASTA-Y A et B ; Gauthier & Bouchard, 1993) d'autoévaluation en psychologie ont été remplis par chaque sujet. Le but de leur utilisation est de savoir si la dimension psychologique a un impact sur les résultats de l'étude (cf. expérience de Maki 1997).

Chacun des questionnaires est une adaptation franco-canadienne de la version révisée du State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y; Spielberger et al. 1983) et comporte deux échelles:

- Une échelle d'anxiété situationnelle STAY forme Y-A (anxiété état) qui est définie comme un état émotionnel transitoire qui varie en intensité d'une situation à une autre. Le sujet indique comment il se sent présentement, c'est-à-dire à ce moment précis. (Voir ANNEXE n°3)

- Une échelle de trait d'anxiété STAY forme Y-B (anxiété trait) qui renvoie plutôt à des différences individuelles relativement stables dans la prédisposition à percevoir son environnement comme dangereux ou menaçant et à y répondre avec un niveau élevé d'anxiété (Spielberger et al. 1983). Le sujet indique comment il se sent en général. (Voir ANNEXE n°4)

Chacune de ces échelles comprend 20 questions sur lesquelles le sujet doit répondre. Chaque question a un score allant de 1 à 4 (4 étant le degré le plus fort d'anxiété). Le score total étant la somme des scores des 20 questions.

Enregistrements

L'activité électromyographique EMG du muscle tibial antérieur et du muscle vaste latéral du membre inférieur droit a été enregistrée avec des électrodes bipolaires de surface. (Voir Méthodologie, Electromyographie). Les enregistrements EMG ont été faits pendant la marche sur tapis roulant.

Un capteur de pression a été placé sous le talon du côté étudié afin de détecter le début de la phase d'appui et déclencher les stimulations. En raison de la chute du pied du côté parétique et la vitesse lente, les patients inclus dans cette étude n'ont pas touché le sol avec leur talon, mais avec leur avant-pied car ils présentaient plus ou moins un steppage. Pour cette raison, le capteur de pression a été placé sur la partie centrale et externe de la semelle, du côté étudié.

Au début de l'expérience, les sujets ont marché sur le tapis roulant pendant 5 à 10 minutes avant les enregistrements, pour s'habituer à la marche stabilisée, et pour déterminer leur vitesse confortable: 0,11-0,33 m/s chez les patients et 0,68-1,31 m/s chez les témoins. En moyenne, la vitesse confortable a été plus lente chez les patients (0,2 m/s) que chez les témoins (1 ± 0,1 m/s). A cette vitesse, ce qui n'était pas leur vitesse maximale, les patients se sentaient en sécurité et étaient capables de marcher pendant 3 à 5 minutes (~ durée d'enregistrement) sans fatigue. Il n'était pas possible d'étudier les patients à des vitesses de marche plus élevées en raison de la fatigue et parce que le pattern de marche devient moins stable. Tous les patients ont marché sans allègement du poids corporel et certains se sont servis des barres parallèles du tapis.

Le tapis de marche, muni de capteurs, fournissait des paramètres spatiotemporels de la marche, nécessaires pour une réalisation d'une analyse biomécanique. Les données rapportées étaient : le temps total et la distance totale de l'exercice, la vitesse de marche moyenne, le cycle de pas moyen, la longueur moyenne du pas à droite et à gauche, le coefficient d'écart ainsi que la distribution du temps entre les deux jambes et l'indice de déambulation. Un rapport général de ces données a été imprimé pour être analysé ensuite avec les autres données (voir ANNEXE n°5).

Une ceinture thoracique (BioHarness Telemetry System trademark of Zephyr Technology Limited) munie de capteurs était placée au niveau du thorax afin de collecter le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire pendant la marche. Les données étaient transmises sans fil à un ordinateur.

Stimulations des nerfs périphériques

La stimulation de la branche profonde du nerf fibulaire droit a été délivrée par deux électrodes de surface placées au niveau de la tête du péroné. Des impulsions électriques rectangulaires (durée de 1 ms) ont été délivrées avec une intensité équivalente à 2.5 le seuil moteur c'est à dire au dessus du seuil d'activation des afférences du groupe I et du groupe II (Simonetta-Moreau et al. 1999). Les stimulations électriques étaient indolores.

Le site de stimulation optimal permettait d'évoquer une réponse motrice dans le tibial antérieur en premier, sans provoquer une activation des muscles péroniers au seuil moteur (vérification par palpation du tendon). La stimulation du nerf fibulaire profond est alors plus efficace pour provoquer une excitation biphasique dans les motoneurones du vaste latéral. Les stimuli ont été délivrés au début de la phase d'appui (sans perturber la marche), avec un délai après le signal provenant du capteur de pression, après le contact avec le sol. Le délai a été déterminé de manière à ce que la stimulation du nerf fibulaire profond produise la plus grande réponse réflexe dans l'EMG du vaste latéral (délai optimal). Le délai optimal moyen était de (28 ±20 ms) chez les témoins et de (104± 97ms) chez les patients.
Les sujets ont été étudiés lors de la marche à vitesse confortable et la stimulation du nerf fibulaire profond a été délivrée au début de la phase d'appui de la marche, dans la phase ascendante de l'EMG burst du vaste latéral.

L'effet de la stimulation du nerf fibulaire profond dans les motoneurones du quadriceps a été évalué chez chaque sujet en utilisant l'activité EMG moyennée et rectifiée du vaste latéral. Dans chaque session d'enregistrement, 100 contacts de pieds déclenchés par l'ordinateur pour délivrer au hasard 50 stimulations du nerf fibulaire profond (EMG conditionné) ou non (EMG contrôle). A la fin de chaque session d'enregistrement, l'EMG conditionné moyenné a été obtenu en calculant la moyenne des 50 traces d'EMG redressés, et l'EMG moyenné contrôle a été obtenu de manière similaire en utilisant les 50 déclenchements sans stimulation.

Procédures expérimentales

Les sujets ont d'abord répondu aux questionnaires IASTA. Le protocole a comporté ensuite des investigations EMG des muscles tibial antérieur et vaste latéral, conditionnées par des stimulations électriques du nerf fibulaire profond au cours de la marche stabilisée à vitesse de confort.

Les paramètres spatiotemporels, neurophysiologiques et cardio-respiratoires relatifs, ont été enregistrés au cours de l'expérience. La seule instruction que nous l'avons demandée aux participants était de bien écouter la musique.

Nous avons tout simplement demandé à chaque sujet de marcher sur le tapis roulant afin de faire des enregistrements de son activité musculaire (pattern de marche). Nous avons étudié la marche sur tapis roulant sans musique, puis avec une musique agréable et une musique désagréable, introduites de manière aléatoire. Le protocole d'écoute musicale a été discuté avec l'équipe clinique du Pr. Pradat-Diehl. Les musiques ont été choisies de manière à ce qu'il n'y ait pas d'interférence avec la rythmicité locomotrice. Ces musiques avaient des rythmes variables avec une sonorité plus ou moins harmonieuse. L'objectif n'étant pas de travailler sur la synchronie du rythme musical et celui locomoteur. Elles étaient donc composées sans contenir un rythme précis induisant un effet sur la rythmicité de la marche. Elles étaient de type piano, et ne contenaient pas de voix. Un appareil iPod est utilisé pour diffuser les musiques pendant l'expérimentation.
Trois séquences de marche sur tapis roulant à vitesse de confort ont été enregistrées dont une sans musique, une avec musique agréable et une avec musique désagréable. Les musiques agréable et désagréable ont été passées de manière aléatoire, et en indiquant aux participants de bien écouter la musique.

Analyse

L'extraction des données neurophysiologiques a été réalisée par le logiciel « Signal », qui permet d'obtenir des EMG non redressés du vaste latéral et du tibial antérieur et de les redresser (voir figure 44).

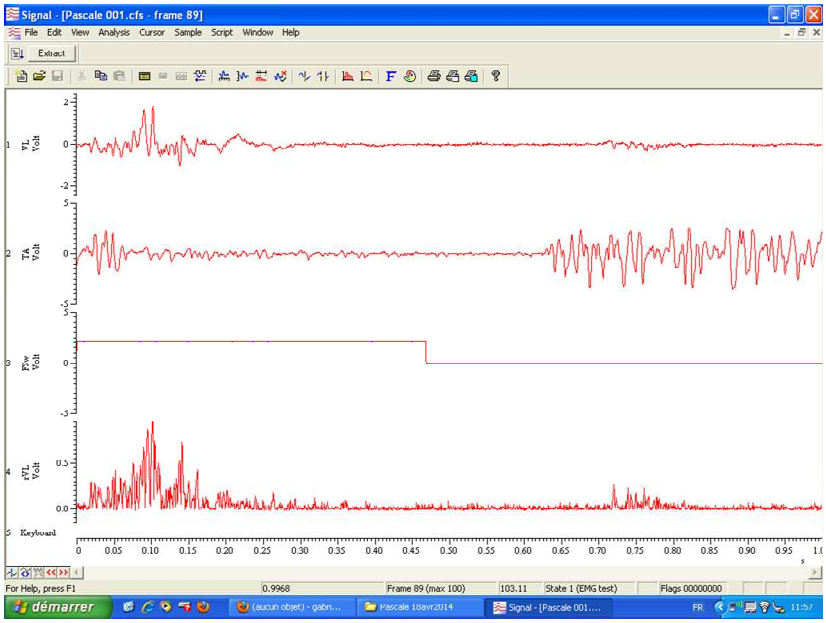


Figure 44 : Données neurophysiologiques des muscles tibial antérieur et vaste latéral, capturées à partir de l'outil d'analyse des signaux « signal ».

Le réflexe CPQ (Common peroneal-quadriceps) reflétant la facilitation propriospinale du quadriceps au cours de la marche stabilisée, a été étudié par les variations de l'EMG du vaste latéral induites par la stimulation conditionnante du nerf fibulaire profond.

Le RSD (relative standard deviation) a été défini comme la valeur absolue du coefficient de variation et est souvent exprimé en pourcentage. Le % RSD est égal à l'écart-type rapporté à la moyenne et multiplié par 100.

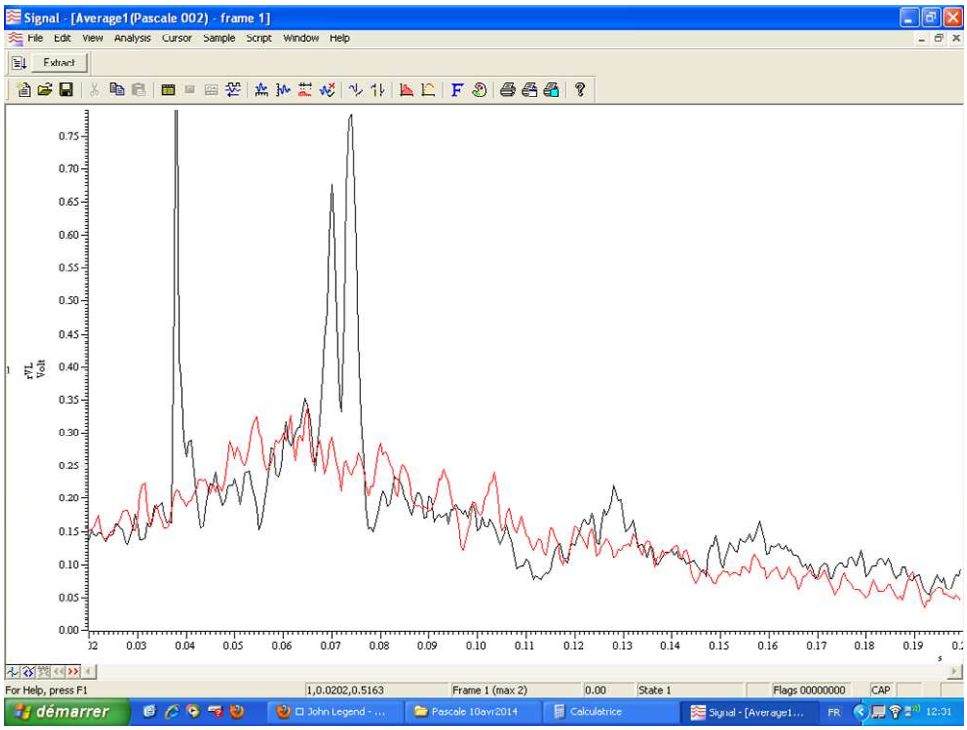


Figure 45 : EMG contrôle (en rouge) et conditionné (en noir) du vaste latéral superposés, capturés à partir de l'outil d'analyse « Signal », montrant les deux pics de facilitation propriospinale du vaste latéral suite à une stimulation conditionnante du nerf fibulaire profond.

Les EMG contrôle et conditionné ont été superposés (Fig. 45) afin de déterminer visuellement la latence de l'effet facilitateur et la durée des pics de facilitation. Le calcul de la différence entre les EMG contrôles et les EMG conditionnés exprimés en pourcentage de l'EMG contrôle, a permis d'estimer les niveaux de facilitation pour les 2 pics de facilitation.

L'EMG a été moyenné et la surface a été calculée dans une fenêtre d'analyse déterminée par la latence d'apparition du réflexe et de sa durée (entre 30ms à 45ms après la stimulation du nerf fibulaire, selon les sujets). Les données ont ainsi été reportées en valeurs chiffrées quantifiables que nous avons ensuite rapportées sur des feuilles de calcul Excel pour moyenner les données. Nous avons par la suite obtenu la moyenne et l'écart type des moyennes de chaque essai sur les 3 conditions expérimentales (sans musique, avec musique agréable et avec musique désagréable) que nous avons ensuite organisé dans des tableaux et représentés sur des graphiques.

Pour les données physiologiques, un logiciel de recueil des fréquences cardiaques et respiratoires, connecté sans fil à la ceinture thoracique équipée de capteurs, a permis d'obtenir ces données sous forme de graphe et de les convertir en données chiffrées pour chaque essai.

Nous avons ensuite placé ces données sur feuille de calcul Excel pour calculer la moyenne des essais réalisés pour chaque condition expérimentale, puis nous les avons représentées sur des graphiques.

Pour les données biomécaniques, les paramètres de marche ont été reportés sur ordinateur sur fichier Excel et nous avons procédé de la même manière, pour le calcul des moyennes de chaque essai et leur représentation graphique.

Statistiques

En regardant les principaux paramètres de statistiques descriptives (moyenne et écart-type), nous n'avons pas observé de différence au niveau des longueurs de pas moyennes et des fréquences cardiaques et respiratoires moyennes.
Une analyse statistique a été effectuée sur les moyennes qui s'écartaient telles que les moyennes relatives au réflexe CPQ. De même, les coefficients de variabilité (% RSD) de la fréquence cardiaque et de la longueur des pas moyennes ont été testés.

Concernant la variabilité de la longueur de pas, une analyse de régression multilinéaire a été effectuée pour tester trois facteurs (groupe versus musique versus côté).

- Le facteur « groupe » a représenté deux modalités : les témoins et les patients.
- Le facteur « musique » a représenté trois modalités : sans musique, avec musique agréable et avec musique désagréable.
- Le facteur « côté » a représenté deux modalités : côté droit et côté gauche.

Concernant la fréquence cardiaque, une analyse de la variance ANOVA à deux facteurs (groupe versus musique) a été effectuée pour comparer les variations de la fréquence cardiaque.

Concernant le réflexe CPQ, une analyse de la variance ANOVA à deux facteurs (groupe versus musique) a été effectuée pour comparer les variations de la taille du réflexe CPQ.

V.3.2. Résultats

Les résultats présentés sont relatifs à l'effet de la musique sur les paramètres neurophysiologiques, biomécaniques et physiologiques de la marche chez les sujets témoins et les patients présentant un AVC.

Les résultats relatifs aux questionnaires IASTA ont montré des normes moyennes correspondant à des scores normaux allant de 46 à 55.

Comparaison des données électrophysiologiques

Amplitude de facilitation en % de l'EMG conditionné: CPQ individuel

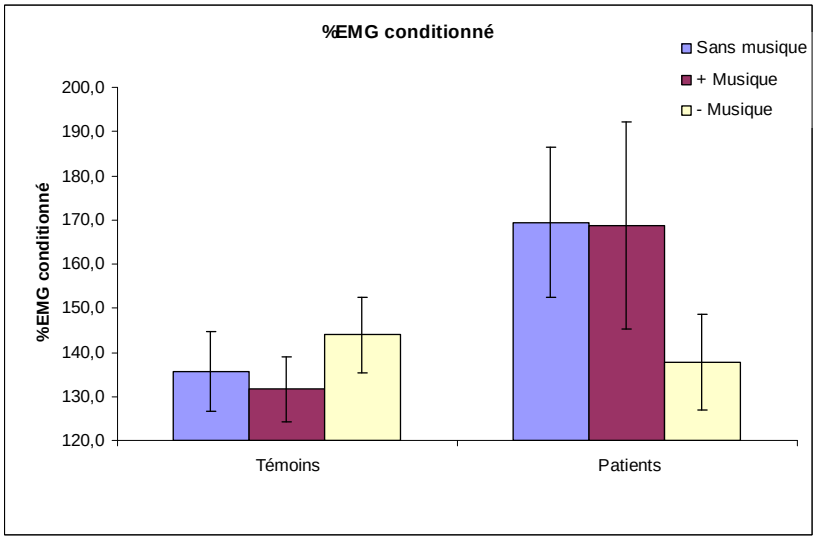


Figure 46 : EMG conditionné suite à la stimulation du nerf fibulaire chez les sujets témoins et chez les patients

La Figure 46 montre les valeurs moyennes et les écarts types de la moyenne des EMG moyennés et redressés du vaste latéral suite à la stimulation du nerf fibulaire. Ces valeurs représentent la taille du réflexe CPQ pour le groupe de témoins et pour le groupe de patients dans chacune des 3 conditions expérimentales : sans musique, avec musique agréable et avec musique désagréable. Les valeurs relatives à l'écoute de la musique agréable sont représentées sous « musique + » et celles relatives à la musique désagréable sont représentées sous « musique - ».

On remarque du premier coup que les surfaces dépassent la normale « 100 » indiquant que cette boucle réflexe est facilitatrice lors de la locomotion chez les témoins ainsi que chez les patients. Chez les témoins, l'amplitude du réflexe CPQ varie entre 131,6 ± 7,3 et 143 ± 8,7 en % de l'EMG contrôle, tandis qu'elle varie entre 137,7 ± 10,8 et 169,4 ± 16,9 en % de l'EMG contrôle chez les patients témoignant que ce réflexe est plus grand chez les patients par rapport aux témoins.

Cependant, nos résultats ne montrent pas de différence significative entre les moyennes et les écarts types des valeurs obtenues. L'ANOVA n'a pas montré de modifications significatives (p=0,12). Mais il est à noter que la musique désagréable a tendance à diminuer l'amplitude du CPQ chez les patients, la rapprochant des valeurs normales c'est-à-dire celles observées chez les témoins.

Comparaison des données biomécaniques

Longueur moyenne des pas :

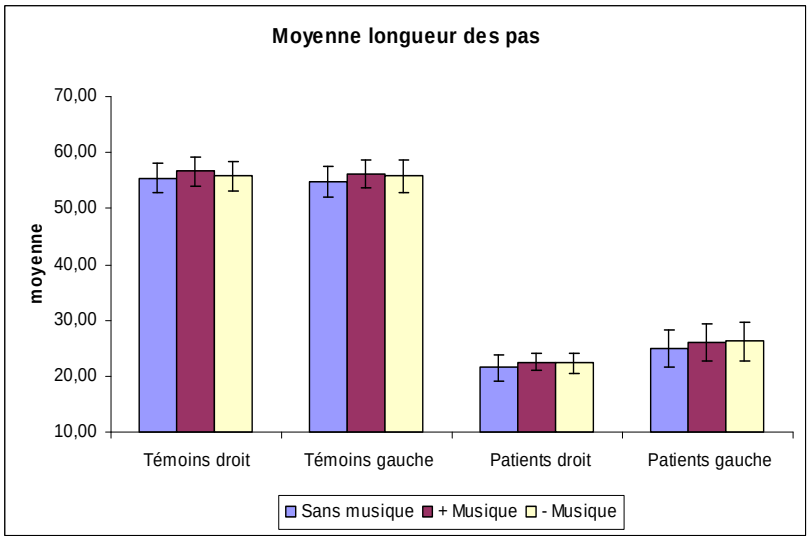


Figure 47 : Longueur moyenne des pas en centimètres, à droite et à gauche, chez les sujets témoins et les patients.

La Figure 47 compare les valeurs moyennes de la longueur des pas, du pied droit et du pied gauche, entre les témoins et les patients.

Lors de la locomotion stabilisée et suite à la stimulation des afférences du nerf fibulaire de la jambe droite, la longueur moyenne des pas ne varie pas entre les 3 conditions expérimentales. En revanche, elle est plus petite chez les patients variant de 21 à 26 cm, par rapport aux sujets

témoins variant de 54 à 56 cm. Il est connu que les patients atteints d'AVC présentent une locomotion asymétrique avec des plus petits pas du coté parétique par rapport au côté non parétique (Woolley 2001 ; Lamontagne et al. 2007).

Les résultats relatifs à la longueur moyenne des pas, à droite et à gauche, ne montre pas d'effet significatif de la musique ni chez les sujets témoins, ni chez les patients. L'ANOVA n'a pas montré de modifications significatives (p = 0,92).

Variabilité des pas (% RSD moyen) :

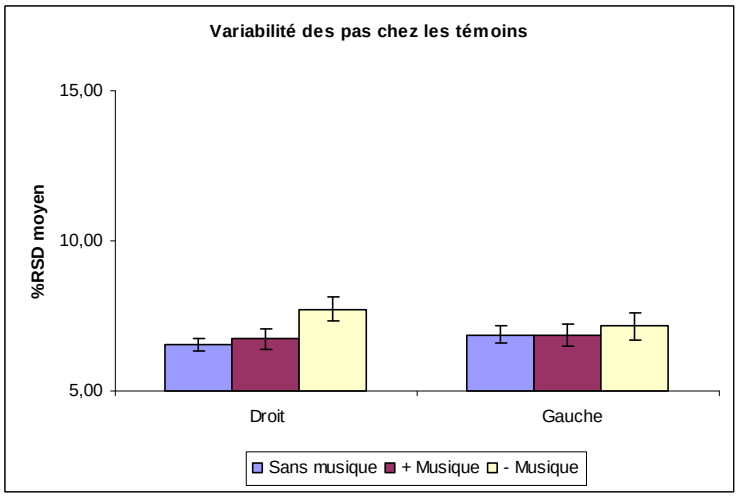


Figure 48 : Variabilité des pas chez les témoins en % du coefficient de variation moyen.

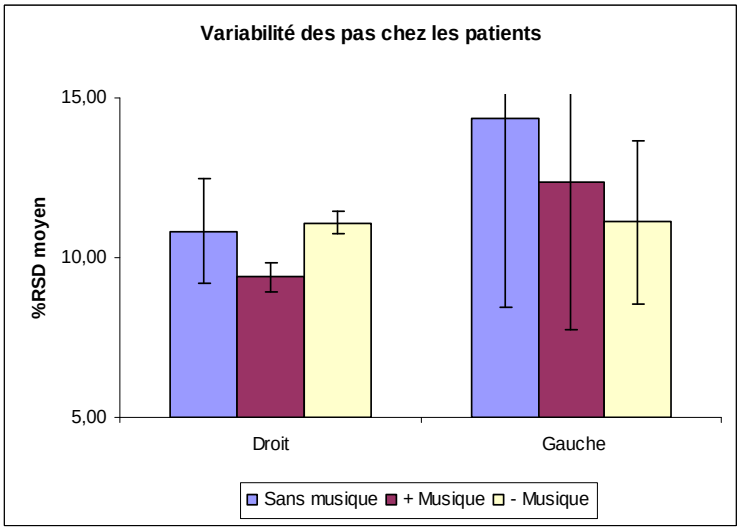


Figure 49 : Variabilité des pas chez les patients en % du coefficient de variation moyen.

Les Figures 48 et 49 comparent les valeurs moyennes de la variabilité (en % RSD = Ecart-type x 100/moyenne) des pas du pied droit et du pied gauche, chez les témoins et chez les patients, respectivement, lors de la locomotion stabilisée suite à la stimulation des afférences du nerf fibulaire de la jambe droite, entre les 3 conditions expérimentales. L'analyse de régression multilinéaire a montré des modifications liée au groupe ($p < 0,001$) mais pas à la musique ($p = 0,96$) et pas au côté ($p = 0,43$). La variabilité est moins grande chez les témoins par rapport aux patients (Brandstater et al. 1983 ; Olney et al. 1994).

Les résultats relatifs aux paramètres de marche (la vitesse de marche moyenne, le cycle de pas moyen, la cadence des pas, l'indice de déambulation, le coefficient d'écart et la distribution du temps entre les deux jambes) ne montrent pas de différence chez les témoins ni chez les patients dans les différentes conditions expérimentales avec ou sans musique.

Comparaison des données physiologiques

Fréquences cardiaques et respiratoires moyennes :

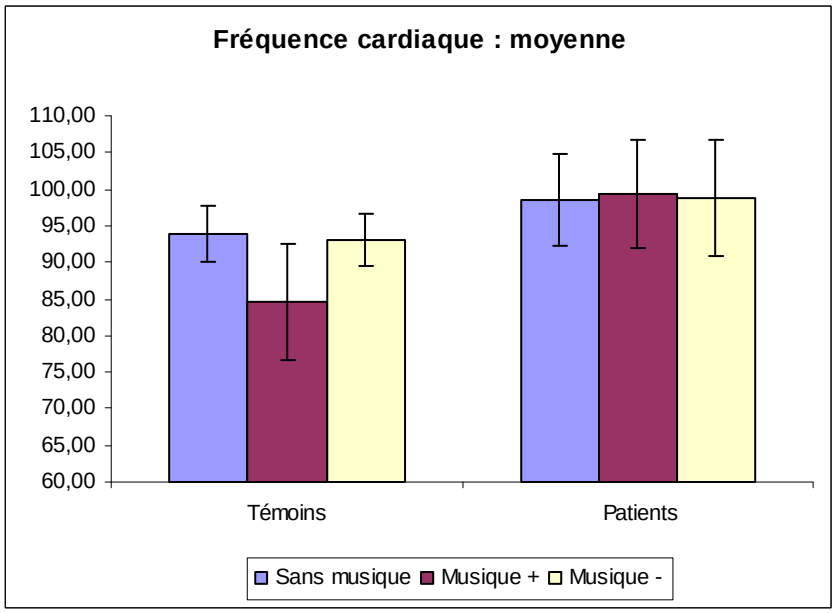


Figure 50 : Fréquences cardiaques moyennes en battement/minute chez les témoins et les patients.

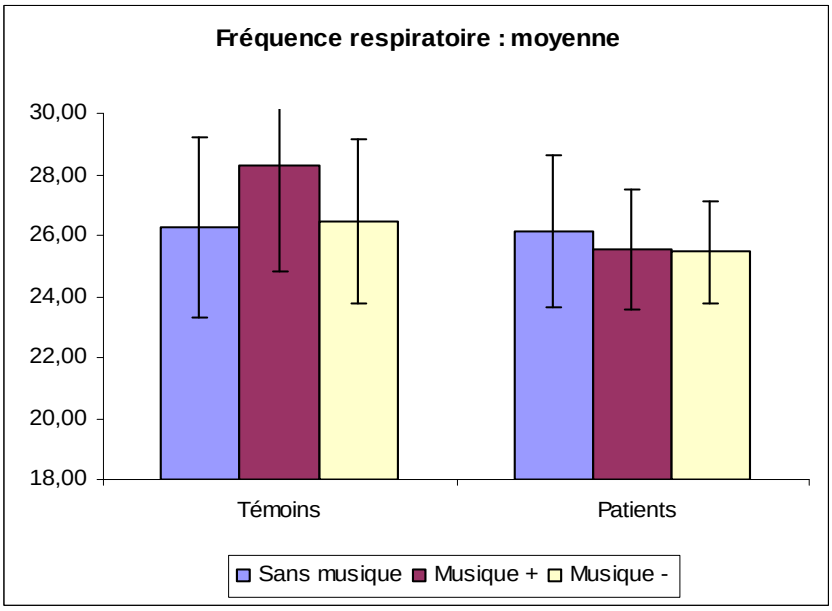


Figure 51 : Fréquences respiratoires moyennes en cycle/minute chez les témoins et les patients.

Les Figures 50 et 51 comparent les valeurs moyennes des fréquences cardiaques et respiratoires, respectivement, chez les témoins et chez les patients, lors de la marche stabilisée suite à la stimulation des afférences du nerf fibulaire de la jambe droite, entre les 3 conditions expérimentales. Les résultats ne montrent pas d'effet significatif de la musique sur les fréquences cardiaques et respiratoires chez les sujets témoins et les patients.

Variabilité des fréquences cardiaques et respiratoires (% RSD moyen) :

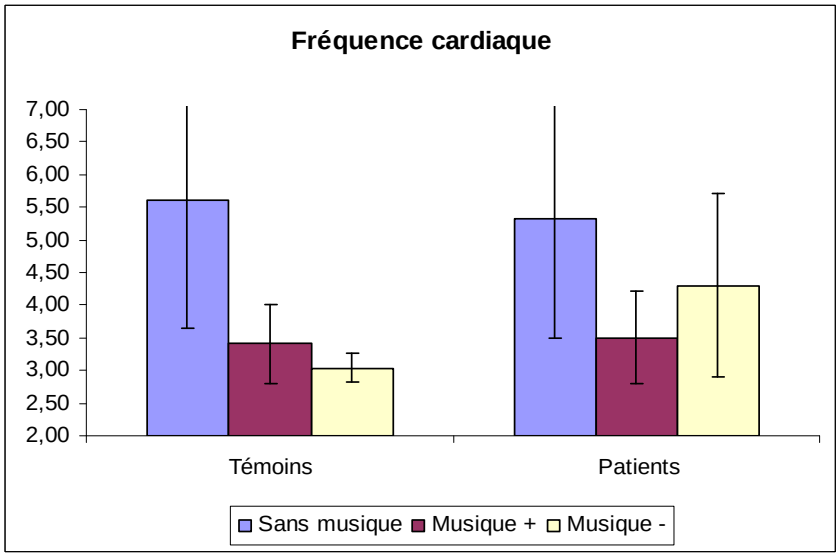


Figure 52 : Variabilité des fréquences cardiaques en % du coefficient de variation moyen chez les témoins et les patients.

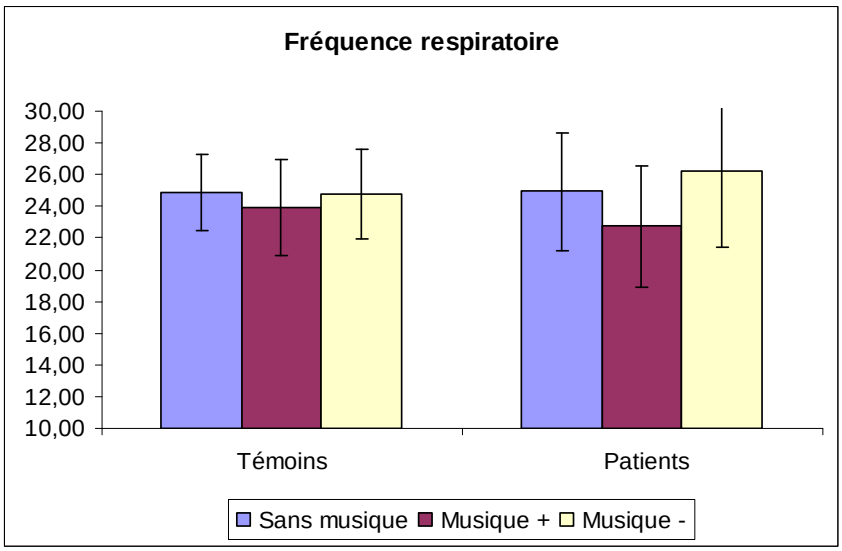


Figure 53 : Variabilité des fréquences respiratoires en % du coefficient de variation moyen chez les témoins et les patients.

Les Figures 52 et 53 comparent les valeurs moyennes de la variabilité (en % RSD = Ecart-type x 100 / Moyenne) des fréquences cardiaques et respiratoires, chez les témoins et chez les patients, respectivement, lors de la marche stabilisée suite à la stimulation des afférences du nerf fibulaire de la jambe droite, entre les 3 conditions expérimentales.

Les résultats ne montrent pas d'effet significatif de la musique sur la variabilité des fréquences cardiaques et respiratoires chez les sujets témoins et les patients (ANOVA p = 0.92). Pourtant, il apparaît une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque par l'écoute musicale chez les sujets témoins et chez les patients. Quant à la fréquence respiratoire, elle est à peu près stable et ne dépend pas de l'écoute musicale, chez les sujets témoins et chez les patients.

V.3.3. Discussion

Nous avons testé l'effet de la musique sur les paramètres biomécaniques, physiologiques et neurophysiologiques de la locomotion chez les témoins et les patients présentant un AVC lors d'une locomotion stabilisée et suite à une stimulation des afférences du nerf fibulaire de la jambe droite.

Les résultats ont montré que l'écoute musicale a tendance à diminuer l'excitabilité du réflexe CPQ des patients et la variabilité de la fréquence cardiaque des témoins et des patients. Ces

résultats sont préliminaires et pas significatifs vu la faible cohorte des sujets et des patients. En revanche, ils donnent une première idée sur le déroulement de l'étude et sont à confirmer en incluant d'autres sujets et patients au cours du mois de juillet.

La présente discussion de ces résultats préliminaires permet de conclure d'une façon préalable aux résultats définitifs.

Effet de la musique sur les paramètres neurophysiologiques

L'effet de la musique sur les paramètres neurophysiologiques a été exploré à travers la modulation de l'excitabilité du réflexe propriospinal CPQ qui représente un marqueur de l'activité neurale lors de l'automatisme locomoteur.

Nos résultats ont montré que le réflexe CPQ est facilité chez les témoins et exagéré chez les patients lors de la phase d'appui de la locomotion (un écart de 20 % de facilitation entre témoins et patients), comme il a été montré par Achache et al. en 2010.

A l'état normal, il est connu que le réflexe CPQ est renforcé au début de la phase d'appui de la locomotion pour contribuer au maintien postural (Marchand-Pauvert et Nielsen 2002 ; Marchand-Pauvert et al. 2005). Par contre, ce réflexe est exagéré chez les patients atteints d'AVC au cours de la locomotion, ce qui est probablement dû aux mécanismes de plasticité afin de contribuer à la stabilisation du genou dès la phase précoce de récupération après AVC, lorsque les patients récupèrent la flexion dorsale du pied et ont un besoin fonctionnel de stabilisation du genou (Achache et al. 2010b). Cependant, il existe un contrôle inhibiteur du cortex moteur sur le réflexe CPQ au cours de la locomotion (Iglesias et al. 2008b). Il paraît donc qu'il y a eu une levée de cette inhibition après l'AVC qui a impliqué une hyperréflexie du CPQ, due à l'interruption des voies descendantes contrôlant le niveau d'excitabilité du système pyramidal c'est-à-dire que le réflexe propriospinal CPQ est sous la dépendance des projections descendantes incluant le système extrapyramidal qui peuvent inhiber ou exciter l'effet inhibiteur monoaminergique.

De plus, l'excitabilité du réflexe CPQ est augmentée du côté spastique des patients en position assise (Marque et al. 2001) et elle est modulée par la tizanidine ce qui renforce l'idée

que les afférences du groupe II véhiculant ce réflexe CPQ sont impliquées dans la spasticité du membre inférieur (Maupas et al. 2004).

Concernant le maintien postural au cours de la locomotion, le renforcement de l'activité réflexe est indépendant du cortex ainsi que du contrôle corticospinal (Iglesias et al. 2008b). Le quadriceps est particulièrement impliqué dans le contrôle de la posture qui pourrait être attribué aux structures sous-corticales. La contribution corticale à l'activité du quadriceps peut être renforcée lors de la commande volontaire du pas sur tapis roulant (Iglesias et al. 2012).
Il semble que l'exagération du réflexe CPQ chez les patients peut avoir un intérêt pour le maintien postural en condition statique en contribuant à la stabilisation du genou. Par contre, cette exagération de l'excitabilité spinale peut avoir un effet délétère dans les conditions dynamiques car elle contribue à l'augmentation de la spasticité étant donné que les afférences du groupe II véhiculant ce réflexe CPQ seraient impliquées dans la spasticité du membre inférieur d'après Maupas et al. en 2004. Ainsi, au cours de la locomotion une augmentation de l'excitabilité spinale est probablement liée à une augmentation de la spasticité gênant par conséquent la locomotion en induisant une rigidité articulaire et musculaire.

Etant une thérapeutique prometteuse pour l'amélioration de la marche des patients avec lésion cérébrale, la musique a été largement utilisée comme un stimulus auditif dans le cadre de l'amélioration de la récupération de la marche des patients atteints d'AVC (Altenmüller et al. 2009 ; Schneider et al. 2010). Ainsi, suite à une lésion cortico-sous-corticale, les patients focalisent le plus souvent leur attention à la simple production des pas ce qui freine considérablement leur rééducation et probablement limite la récupération de leurs fonctions locomotrices. Partant de cette problématique qui rend la marche des patients moins automatique, on s'attend à ce que le focus externe sur la musique non-rythmée détourne l'attention, par sa dimension cognitivo-émotionnelle et stimuler la rythmicité biologique, et donc l'automatisme locomoteur, sans qu'il y ait une synchronisation entre les rythmes musical et locomoteur. En effet, l'interférence entre la marche et la musique entraînerait la mise en exécution du mécanisme locomoteur automatique. L'automaticité locomotrice étant considérée comme action ne sollicitant pas ou peu de ressources attentionnelles (Beauchet et Berrut 2006).

Le résultat essentiel est que la musique désagréable a tendance à déprimer le réflexe CPQ des patients et à le rapprocher de la valeur normale. Ceci permettrait une validation de l'aspect

cognitivo-émotionnel sur lequel repose notre hypothèse, car le fait que la musique désagréable ait tendance à moduler l'activité de la boucle réflexe étudiée, permettrait de supposer que cela n'est pas lié seulement au stimulus auditif mais à la dimension cognitivo-émotionnelle. On suppose également que seule la musique désagréable a capté l'attention des patients, car elle n'est pas commune ; alors que la musique agréable est plus harmonieuse et que l'on peut facilement l'associer à une musique d'ambiance.

Cette diminution de l'excitabilité du réflexe CPQ des patients par la musique désagréable s'explique par le fait que ces patients avaient focalisé toute leur attention à la locomotion et que la musique désagréable a perturbé le focus d'attention qui freine l'automatisme locomoteur (Chou et Tze 2010 ; Shih et al. 2012) en détournant toute l'attention mise à la locomotion. Ce qui s'est traduit par une diminution de l'excitabilité du CPQ en le rapprochant de la valeur normale.
Ainsi, la musique désagréable a diminué l'excitabilité spinale qui se trouve exagérée chez les patients. Il est possible que les processus cognitifs aient influencé les entrées descendantes contrôlant le niveau d'excitabilité du système extrapyramidal réactivant un contrôle monoaminergique.

Nos résultats ne montrent pas d'effet de la musique agréable sur l'excitabilité spinale, ce qui suggère qu'elle n'a pas capté l'attention et n'a pas agi sur l'automatisme locomoteur. Ce qui nous laisse conclure que les processus cognitifs puisant des ressources attentionnelles ont détourné l'attention de la marche et influencé les entrées descendantes seulement avec l'écoute de la musique désagréable. Par contre, c'est la dimension émotionnelle qui a joué le plus sur la modulation du l'excitabilité spinale et sur l'automatisme locomoteur. Sinon, on aurait eu une modulation de cette excitabilité avec les deux types de musique (agréable et désagréable), ce qui n'est pas le cas avec la musique agréable.

Effet de la musique sur les paramètres biomécaniques

L'effet de la musique rythmique sur les paramètres biomécaniques a été étudié et exploré à travers les paramètres spatio-temporels de la marche tels que la vitesse de marche moyenne, le cycle de pas moyen, la cadence des pas, l'indice de déambulation, le coefficient d'écart et la distribution du temps entre les deux jambes (Brandstater et al. 1983 ; Olney et al. 1994). Il

a été montré que les stimulations audio rythmiques améliorent les paramètres spatio-temporels de la marche chez les patients atteints d'AVC (Hayden et al. 2009 ; Roerdink et al. 2009) et cela est probablement dû à une synchronisation entre le rythme de marche et le rythme musical, et aussi à la distraction possible crée par la musique. Notre but était d'explorer si la musique non rythmique utilisée et si la dimension émotionnelle de la musique agissaient en ces paramètres.

Les résultats relatifs aux paramètres spatio-temporels ne montrent pas d'effet de la musique et cela peut être dû au nombre restreint des participants et à la vitesse fixe imposée par le tapis de marche, qui empêchent la variation entre ces paramètres de se manifester clairement.
L'asymétrie de la marche hémiplégique est caractéristique (Woolley 2001 ; Lamontagne et al. 2007), elle est fortement marquée dans l'espace et dans le temps. Elle correspond à une stratégie de marche à moindre coût énergétique. Le membre non parétique vient suppléer le membre parétique : l'asymétrie de la marche serait une adaptation en réponse au handicap. L'asymétrie de la marche est quantifiée par la différence de la longueur moyenne de pas mesurée des deux côtés. Nous nous sommes intéressés également à l'étude de l'effet de la musique sur la longueur moyenne des pas entre les 2 côtés.

Les résultats concernant l'effet de la musique sur la longueur de pas moyenne ne montrent pas d'effet significatif. La longueur de pas moyenne est stable chez les témoins et chez les patients quel que soit le type de musique. En revanche, en regardant la symétrie entre les deux côtés, on trouve que la longueur moyenne du pas a tendance à être plus petite du côté parétique (droit) des patients, ce qui fait apparaître une asymétrie de la longueur du pas et une irrégularité du rythme de marche. Le membre parétique éprouve des difficultés à soutenir le corps, et le passage de la jambe d'arrière en avant est grandement ralenti. Les raisons incriminées sont probablement la spasticité, la diminution de la force musculaire, le déficit de la commande volontaire ou encore la position anormale du pied.

Par ailleurs, la variabilité du pas, calculée à l'aide du coefficient de variation, est une mesure reproductible des mouvements coordonnés des jambes au cours de la marche (Newell et Corcos 1993). La variabilité du pas reflète les mécanismes de contrôle du rythme de la marche (Hausdorff et al. 2001 ; Gabell et Nayak 1984). Il est démontré qu'une diminution de la variabilité du pas correspond à un processus automatique, assurant une marche sûre et

contrôlée (Beauchet et al. 2008), alors qu'une augmentation de la variabilité du pas est un indicateur d'instabilité de la marche et, ainsi, de l'accroissement du risque de chute (Maki 1997 ; Hausdorff et al. 2001). Le but était d'explorer si la musique influence la variabilité des pas, et par conséquent la rythmicité de la marche. Nos résultats n'ont pas montré d'effet significatif. On remarque que cette variabilité de pas est plus faible chez les témoins que chez les patients, indiquant une marche plus contrôlée et une meilleure rythmicité locomotive.

L'absence d'effet de la musique sur les aspects biomécaniques de la marche stabilisée suite à une stimulation du nerf fibulaire profond, suggère que ces paramètres ne sont peut être pas assez sensibles et/ou que la différence est si petite que nous ne la voyons pas se manifester clairement sur cette faible cohorte.

Effet de la musique sur les paramètres physiologiques

L'effet de la musique sur les paramètres physiologiques a été exploré à travers la rythmicité des mouvements cardio-respiratoires.

Nos résultats ont montré qu'il n'existe pas de différence significative au niveau du rythme cardiaque ou respiratoire chez les témoins ainsi que chez les patients lors des enregistrements avec et sans musique.

En plus, on remarque que les valeurs obtenues se rapprochent entre les témoins et les patients. A vitesse de confort, la dépense énergétique de la locomotion hémiplégique reste égale à celle de la locomotion normale. Ainsi, la lenteur de la marche hémiplégique semble compenser le surcoût énergétique dû au coût mécanique accru de la locomotion hémiplégique par rapport à la locomotion normale.

Cependant, il y a eu une diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque par l'écoute musicale chez les sujets témoins et chez les patients. Cette diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque est bénéfique pour le cœur, car ses battements deviennent plus réguliers ce qui réduit le coût énergétique et ce qui est un marqueur d'une marche plus automatique (Iglesias et al. 2008a ; Savitha et al. 2013).

V.3.4. Conclusion

Les résultats obtenus chez les patients et les sujets témoins ont montré que l'écoute musicale a tendance à influencer les paramètres neurophysiologiques et physiologiques relatifs à la locomotion sur tapis roulant. Si l'influence au niveau de l'excitabilité spinale observée lors de l'écoute de la musique désagréable chez les patients se confirme, cela suggérerait que l'attention de la marche détournée par la musique rend efficace l'allocation des ressources attentionnelles et met en place une auto-organisation de l'exécution motrice car les réponses deviennent plus rapides et automatiques.

La rééducation à la marche des sujets hémiplégiques est reconnue comme efficace et le tapis roulant est un outil couramment utilisé en ce sens. En effet, cet outil permet de travailler la marche en imposant la vitesse de marche, ce qui influence indirectement la cadence et/ou la longueur du pas du patient. L'entraînement sur tapis roulant, en adjonction à la rééducation conventionnelle, est actuellement très recommandé. On suggère qu'un protocole de rééducation sur tapis roulant associé à la musique pourrait constituer une technique intéressante pour améliorer la marche des patients hémiplégiques dans le but de leur permettre de restaurer un maximum d'indépendance et de se déplacer de la manière la plus sûre et économique possible.

VI. DISCUSSION GENERALE ET CONCLUSION

Chez l'Homme, le cortex cérébral joue un rôle majeur dans le contrôle moteur vu son développement par rapport à d'autres espèces animales et l'apparition des projections corticospinales directes sur les motoneurones spinaux (voie cortico-motoneuronale), ainsi que les répercussions dramatiques d'une lésion corticale sur les fonctions motrices (Pierrot-Deseilligny & Burke 2005). Ces données suggèrent que les structures spinales jouent un rôle dans la transmission des activités réflexes basiques et pas dans la régulation du mouvement. Or, l'organisation des circuits spinaux est tout aussi complexe chez l'Homme, probablement en lien avec l'apparition de la bipédie et la libération des membres supérieurs de leurs fonctions locomotrices.

Cependant, l'apparition de la voie cortico-motoneuronale ne s'accompagne pas d'une diminution des projections corticospinales sur les interneurones spinaux (Bortoff et Strick 1993) mais d'une évolution phylogénétique de l'organisation des réseaux médullaires (Pierrot-Deseilligny et Burke 2005). En outre, dans les années 80, l'équipe dirigée par Bernard Bussel a montré des modifications de l'excitabilité spinale chez les patients blessés médullaires qui sont comparables à celles impliquées dans le rythme locomoteur spinal observé chez des animaux spinalisés. Il a apporté la première preuve expérimentale de l'existence d'un générateur spinal de locomotion chez l'Homme dont le rôle reste à déterminer (Bussel et al. 1989).

Malgré les analogies entre le système propriospinal du chat et les neurones propriospinaux mis en évidence chez l'Homme, il est cependant possible qu'ils soient de nature différente. Il reste à démontrer que les neurones propriospinaux ne sont pas chez l'Homme purement vestigiaux et qu'ils jouent un rôle dans le contrôle du mouvement en transmettant une part importante de la commande du mouvement. Ces neurones sont en mesure de jouer un rôle important dans la transmission et la régulation de la commande motrice descendante car ils sont le site de nombreuses convergences d'influx descendants et périphériques. Si ces neurones jouent ce rôle, on s'attend à ce qu'ils soient facilités lors de la contraction volontaire et le mouvement. Ils constitueront ainsi des alternatives à la voie cortico-motoneuronale et seront donc des cibles thérapeutiques potentielles pour la récupération fonctionnelles (Rossignol et Frigon 2011 ; Kinoshita et al. 2012).

Partant du principe que les entrées corticospinales et périphériques aux neurones spinaux contribuent au contrôle de la locomotion chez l'Homme, et que l'organisation des neurones spinaux leur permet de distribuer une commande motrice, nous avons cherché à étudier l'interaction entre les structures spinales et supraspinales au cours du mouvement. A travers trois études différentes portant sur trois circuits neuronaux spinaux, nous avons abordé le contrôle corticospinal sur ces circuits au repos et au cours de différentes tâches motrices.

Contrôle spinal et supraspinal de la locomotion

Réseaux alimentés par les afférences du groupe I : exemple de l'inhibition réciproque

L'étude « 1 » dédiée à l'étude de l'influence combinée des entrées corticospinales et de l'inhibition réciproque sur l'activité des motoneurones des fléchisseurs plantaires de la cheville au cours de la locomotion, a permis de :

- Confirmer que l'inhibition réciproque ne varie pas entre la marche et la position debout, ce qui est conforme aux résultats de la littérature (Capaday et al. 1990). Par conséquent, il n'y a probablement pas de modification intrinsèque de l'excitabilité des interneurones Ia transmettant l'inhibition réciproque entre des groupes musculaires antagonistes.
- Confirmer que le contrôle corticospinal direct sur les motoneurones du soléaire est particulièrement augmenté au cours de la locomotion (Petersen et al. 1999) et montrer que ce contrôle se manifeste précisément au moment de l'activation du soléaire au cours de la phase d'appui et est moindre en fin de phase d'appui, pendant l'inactivation du soléaire.
- Montrer qu'il n'y a pas d'interaction particulière entre les volées Ia et corticospinales pour contrôler l'inhibition réciproque au cours de la locomotion, mais il y aurait plus d'interaction en position debout, probablement pour renforcer l'activation tonique des motoneurones du soléaire.
- Montrer qu'en position debout, il y a une plus forte facilitation corticospinale quand on stimule les afférences Ia de l'antagoniste et le cortex moteur en même temps.

Nous n'avons donc pas de résultat expérimental permettant de suggérer que l'activation des motoneurones du soléaire au cours de la locomotion s'accompagne d'un contrôle descendant déprimant la transmission au niveau de l'interneurone inhibiteur Ia. Cependant il est important de noter qu'une anomalie du contrôle corticospinal suite à un AVC n'est pas sans

répercussion sur l'interneurone Ia. En effet, l'inhibition réciproque est particulièrement diminuée après un AVC et au cours de la marche (Crone et al. 2000 ; 2003) et elle est remplacée par un effet excitateur, probablement transmis par des interneurones excitateurs contrôlés par les fibres Ib (Stephens et Yang 1996; Marchand-Pauvert et Nielsen 2002; Faist et al. 2006).
En outre, par le biais d'un artifice pharmacologique (injection de toxine botulique) il est possible de retrouver une inhibition réciproque chez les patients AVC (Aymard et al. 2013) suite à une plasticité spinale probablement en raison du retrait de contrôle inhibiteur des cellules de Renshaw directement bloquées par la toxine. Ceci suggère que ce n'est pas l'excitabilité de l'interneurone Ia qui est modifiée per se après AVC mais ce sont les anomalies d'influx descendants suite à l'AVC, qui modulent l'excitabilité de réseaux environnants qui supplantent des effets inhibiteurs qui, en fait, ne sont pas très puissants (10 % d'inhibition réciproque au maximum entre le tibial antérieur et le soléaire selon Pierrot-Deseilligny et al. 1981 ; Shindo et al. 1984 ; Iles et Roberts 1986).

En stimulant les afférences Ia de l'antagoniste et le cortex moteur en même temps, nos résultats ont montré une facilitation corticospinale plus forte en position debout. Ce résultat peut s'expliquer par un contrôle descendant déprimant la transmission au niveau de l'interneurone inhibiteur Ia. Ce contrôle sur l'interneurone Ia serait d'origine présynaptique : vraisemblablement une inhibition présynaptique d'origine corticospinale des afférences Ia projetant de manière monosynaptique sur les motoneurones et sur l'interneurone inhibiteur Ia sachant qu'elle est augmentée pendant la position debout chez l'Homme (Katz et al. 1988) et au cours de la locomotion (Andersen et Sinkjaer 1999). En effet, il a été montré chez l'animal qu'il existe un contrôle présynaptique identique des afférences Ia qui projettent sur les motoneurones et les interneurones inhibiteurs Ia (Enríquez-Denton et al. 2000).

Ce résultat suggère que les interactions entre les influx descendants et les réseaux médullaires sont dépendants de la tâche même si la finalité est la même à savoir maintenir l'activité des motoneurones pour la contraction musculaire. A noter que dans les 2 tâches l'activation est dynamique (locomotion) ou statique (contrôle postural).

La différence entre les tâches est peut être à l'origine du contrôle descendant et des structures mises en jeu par les influx corticospinaux, notamment les structures du tronc cérébral, les voies extra pyramidales et les voies de la neuromodulation. L'activation des motoneurones du

soléaire lors de la locomotion dépend du contrôle corticospinal direct alors que pendant la station debout, il est accompagné par moins d'inhibition réciproque probablement due à un contrôle inhibiteur corticospinal au niveau présynaptique des interneurones inhibiteurs.

Une autre cause est qu'au cours de la posture, les forces externes auquel le corps est soumis entraînent des oscillations nécessitant un ajustement constant de l'activité des antagonistes de la cheville qui sont prépondérants pour le maintien de l'équilibre. Il semble que l'inhibition réciproque dans ces conditions soit particulièrement contrôlée (Iles et Pisini, 1992). Il est donc possible que dans ces conditions, l'activation des muscles antigravitaires s'accompagne d'une diminution de l'inhibition réciproque exercée sur leurs motoneurones afin de favoriser la co-contraction des antagonistes pour bloquer la cheville. Au cours de la marche, l'influence des forces externes est différente car il y a moins d'oscillation au niveau de la cheville du fait de l'inertie. Il paraît moins nécessaire de bloquer la cheville en diminuant l'inhibition réciproque.

Nous avons observé une augmentation de la facilitation corticospinale au cours de la phase d'appui, précisément lorsque le muscle soléaire s'active. Comme dans le cas de l'étude « 2 », nous avons retrouvé un contrôle en lien avec la physiologie et dans le cas présent un contrôle excitateur descendant augmenté quand il est nécessaire d'activer les motoneurones cibles pour favoriser la contraction.

Réseaux alimentés par les afférences du groupe II : exemple de l'inhibition croisée

L'étude « 2 » dédiée à l'étude de la modulation liée à la tâche de l'inhibition spinale croisée entre les membres inférieurs chez l'Homme, a permis de :

- Déterminer avec plus de précision la latence centrale de l'inhibition croisée qui est de $2,9 \pm 0,7$ ms.
- Confirmer l'origine postsynaptique de l'inhibition croisée et l'implication des afférences du groupe I et du groupe II.
- Montrer qu'il existe un contrôle corticospinal ipsi et controlatéral, principalement inhibiteur entraînant une dépression de l'inhibition croisée.
- Montrer que l'inhibition croisée transmise par les afférences du groupe II, est modulée en fonction de la tâche motrice, et en particulier au cours de la locomotion où l'inhibition croisée est totalement abolie.

Ces résultats ont permis de révéler une certaine analogie entre la circuiterie transmettant l'inhibition croisée chez l'Homme et les interneurones commissuraux alimentés par les afférences des groupes I et II chez le chat : l'effet majeur transmis aux motoneurones controlatéraux est une inhibition induite par les afférences du groupe II ; ces interneurones reçoivent un contrôle corticospinal bilatéral et leur activité est particulièrement modulée au cours de la locomotion.

Sachant que ces neurones font partie du CPG chez l'animal, retrouver une organisation similaire chez l'Homme est un nouvel argument en faveur de l'existence d'un CPG au niveau de la moelle lombaire de l'Homme.
La question qui se pose est si ce système est vestigial ? Nous pensons que non puisque nous avons trouvé une modulation spécifique à la tâche, notamment la locomotion, ce qui suggère qu'il jouerait un rôle dans l'activation/l'inactivation des motoneurones spinaux. Nous avons trouvé également que l'inhibition est diminuée quand le soléaire est activé, et on la retrouve lorsque le soléaire est en phase de désactivation. Il y a donc un sens physiologique aux modifications de l'excitabilité de ce circuit puisque les modifications d'activité sont en lien avec les phases d'activation et de désactivation du soléaire.

Quant à l'origine du contrôle qui s'exerce sur le circuit de l'inhibition croisée, nous avons trouvé que le cortex module l'inhibition groupe I et celle du groupe II. Par ailleurs, le cortex joue un rôle important dans le contrôle de l'activité du soléaire au cours de la locomotion et il paraît donc raisonnable de penser que l'origine de la modulation de l'inhibition croisée soit corticospinale. Cependant, nous avons observé une modulation spécifique de l'inhibition du groupe II, ce qui suggère l'implication d'un contrôle monoaminergique inhibant de façon spécifique la transmission groupe II spinale chez l'Homme, aussi bien au niveau lombaire qu'au niveau cervical (Jankowska 1992 ; Marque et al. 2005 ; Lourenço et al. 2007). Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un mécanisme similaire existe aussi au niveau des interneurones commissuraux.

Connaissant le rôle des structures mésencéphaliques monoaminergiques dans le contrôle de la locomotion chez l'animal, nous pouvons suggérer qu'il existe un système de contrôle analogue chez l'Homme. En effet, d'autres réseaux du groupe II sont particulièrement augmentés au cours de la locomotion : la réponse M2 tardive correspondant aux afférences du groupe II du réflexe d'étirement (c'est-à-dire du réflexe homonyme), la réponse tardive du

groupe II de la facilitation propriospinale du quadriceps CPQ (c'est-à-dire du réflexe hétéronyme) et enfin l'inhibition croisée du groupe II.

Cependant il a été montré qu'après une lésion du cortex cérébral suite à un AVC, c'est la partie correspondante aux afférences du groupe II du CPQ qui est particulièrement modifiée. Il est possible que le contrôle cortical sur les réseaux monoaminergiques du tronc cérébral jouant un rôle dans le contrôle de la locomotion, soit majeur chez l'Homme. La possibilité que ce contrôle descendant au cours de la locomotion transite nécessairement par le tronc cérébral reste une question ouverte.

Nous avons mis l'accent sur les récentes découvertes du rôle possible de l'apport des afférences fusoriales du groupe II en station debout et lors de la locomotion. En effet, les entrées afférentes du groupe II sont particulièrement impliquées dans le contrôle de l'excitabilité spinale pendant la locomotion stabilisée chez l'Homme (Marchand-Pauvert et Nielsen 2002; Mazzaro et al. 2006).
Comme chez les chats (Matsuyama et al. 2004), l'activité au niveau de interneurones commissuraux est modulée lors de la locomotion chez l'Homme et le fait que l'action croisée du groupe II soit particulièrement déprimée pendant la locomotion suggère un possible contrôle monoaminergique des structures du mésencéphale, analogues à la région locomotrice mésencéphalique. Sa modulation spécifique suggère également un rôle dans la coordination des jambes pendant la locomotion. Ces résultats ont fourni un support pour une organisation similaire de la moelle épinière de l'Homme par rapport à celle du chat. L'intérêt d'avoir un CPG chez l'Homme est qu'il est un substrat possible de la récupération motrice après lésion cortico-sous-corticale.

En faisant une synthèse des résultats trouvés dans les études « 1 » et « 2 », nous constatons que :

- En position debout, il n'y a pas eu de modification de l'inhibition croisée ; par contre il y a eu une diminution de l'inhibition réciproque.
- Lors de la locomotion, il y a eu une diminution de l'inhibition croisée par contre il n'y a pas eu de modification de l'inhibition réciproque.

Ceci suggère que les interneurones spinaux sont très dépendants de la tâche motrice, ils peuvent être inhibiteurs ou excitateurs selon la tâche.

Boucles et voies mises en jeu au cours de la locomotion :

D'après ce qui précède, le rôle du cortex est indéniable dans la locomotion chez l'Homme. Il existe une forte excitation corticospinale des motoneurones du soléaire due à une excitabilité corticale augmentée, indiquant que le cortex est particulièrement impliqué dans l'activité du soléaire pendant la locomotion (Petersen et al. 2001) du fait que le cortex moteur est essentiel pour le contrôle volontaire des pas et le placement précis des pieds (Yang et al. 2006) comme c'est le cas chez l'animal (Drew et al. 2002). En effet, l'activité corticale est directement impliquée dans le contrôle les muscles distaux (Petersen et al. 2001) ce qui n'est pas le cas pour le muscle quadriceps car la TMS sous-liminaire utilisée sur le cortex a montré que l'activité du quadriceps est indépendante du cortex (Iglesias et al. 2012). Ceci expliquerait le retard de récupération des muscles de la cheville par rapport aux muscles proximaux chez les patients avec AVC dont la voie corticospinale est particulièrement touchée.

Au cours de la locomotion, la réponse précoce de la facilitation propriospinale du quadriceps n'est pas modifiée tandis que la tardive est largement augmentée (Marchand-Pauvert et Nielsen 2002). En plus, les inhibitions croisées et réciproques du groupe I ne sont pas modifiées au cours de la locomotion mais nous avons trouvé une diminution de l'inhibition croisée du groupe II. A savoir aussi que la réponse précoce M1 de l'inhibition présynaptique du réflexe H du soléaire n'est pas modifiée aussi (Andersen et Sinkjaer 1999).

Concernant les voies mises en jeu lors de la locomotion, il semble que, globalement, les boucles Ia soient peu, voire pas modulées, au cours de la locomotion stabilisée sans perturbation et qu'elles ne participent que peu à l'activation des motoneurones. Par contre, il existe un contrôle spécifique des réflexes du groupe II sous contrôle monoaminergique des structures mésencéphaliques du tronc cérébral qui, par les voies de la neuromodulation amplifie la réponse des motoneurones. Néanmoins, quand le cycle de marche est perturbé, les réflexes du groupe Ia sont amplifiés. La modulation supraspinale de l'inhibition présynaptique est suggérée par les variations du réflexe H qui sont augmentées (Dietz et al. 1990).

Les interneurones projetant sur les motoneurones spinaux sont puissamment excités par les afférences du groupe II mais moins, voire pas du tout, par les afférences par du groupe I (Lundberg et al. 1987). De cette façon, la modulation supraspinale agit au niveau prémotoneuronal et laisse le motoneurone libre de répondre à d'autres inputs quand les réflexes sont tenus à réguler un mouvement actif. Les inputs descendants à travers les

prémotoneurones seront additionnés aux inputs venant des interneurones segmentaires des voies réflexes spinales.

Plasticité corticospinale après AVC

Modulation de l'excitabilité médullaire et implication dans la rééducation

L'étude « 3 » dédiée à l'étude de l'effet de la musique sur le réflexe CPQ, nous a permis de confirmer qu'il y a une augmentation du CPQ au cours de la locomotion après un AVC.
Ce résultat est probablement dû à une levée du contrôle inhibiteur du cortex moteur sur le réflexe CPQ au cours de la locomotion (Iglesias et al. 2008b) due à l'interruption des voies descendantes contrôlant le niveau d'excitabilité du système pyramidal.

Concernant le maintien postural au cours de la locomotion, le quadriceps est particulièrement impliqué dans le contrôle de la posture, qui pourrait être attribué aux structures sous-corticales. Il semble que l'exagération du réflexe CPQ chez les patients ait un intérêt pour le maintien postural en condition statique en contribuant à la stabilisation du genou (Achache et al. 2010b).

Par ailleurs, il a été montré que l'excitabilité du réflexe CPQ est augmentée du côté spastique des patients en position assise (Marque et al. 2001) et elle est modulée par la tizanidine ce qui renforce l'idée que les afférences du groupe II véhiculant ce réflexe CPQ sont impliquées dans la spasticité du membre inférieur (Maupas et al. 2004). Cependant, nos patients étaient peu, voire pas spastiques au niveau du quadriceps, ce qui éloigne la possibilité que l'augmentation du CPQ après AVC pourrait refléter la spasticité seulement.
Il a été montré également que la phase tardive du groupe II du CPQ est plus large chez les patients après AVC par rapport aux témoins lors de la locomotion (Achache et al. 2010a) révélant une modulation anormale de l'excitation spinale du groupe II après AVC. Puisque l'administration de la tizanidine a fortement diminué l'amplitude de la facilitation du CPQ du groupe II (Maupas et al. 2004), ceci confirme que les fibres du groupe II sont fortement contrôlées par les monoamines impliquant une inhibition monoaminergique moindre du tronc cérébral sur les entrées spinales du groupe II après un AVC.

Le réflexe propriospinal CPQ est sous la dépendance des projections descendantes incluant les systèmes extrapyramidal et pyramidal, ainsi que les voies de la neuromodulation.

La question qui se pose est de savoir si cette augmentation médullaire ne serait pas juste un reflet des modifications des influx descendants post AVC.

Les résultats de l'étude « 3 » ont montré que l'excitabilité du CPQ redevient à la normale lors de l'écoute d'une musique désagréable chez les patients. Ceci implique qu'il n'y a pas eu de modifications *per se* de l'excitabilité intrinsèque du réseau médullaire.

Ce retour du CPQ à la normale dépend des influx descendants. La musique désagréable a détourné l'attention et a agi sur les processus cortico-sous-corticaux en modifiant les influx descendants et par conséquent sur l'excitabilité spinale (Rosenkranz et Rothwell 2004). Ceci est efficace en rééducation du fait qu'un contrôle descendant pourrait moduler l'excitabilité spinale et permettre un retour à la normale.

Nous n'avons pas eu de répercussion sur les paramètres de la locomotion des patients alors que le CPQ est diminué. Les paramètres de marche étudiés ne sont pas assez sensibles en raison du nombre restreint des participants et de la vitesse fixe imposée par le tapis de marche, qui empêche la variation entre ces paramètres de se manifester clairement.

Effets possibles de la musique sur la récupération des fonctions locomotrices

Le CPQ joue un rôle dans la posture en stabilisant le genou en extension. S'il est très excité, il bloquera le genou et limitera la marche. Faire retourner l'excitabilité du CPQ à sa valeur normale par la musique, limite cet effet délétère et permet une plus grande souplesse au niveau du genou.

Nous avons trouvé que la musique, quelle que soit sa valence, stabilise le rythme cardiaque et par conséquent diminue probablement le coût énergétique. Ceci témoigne de l'effet positif de la musique sur les variations du rythme cardiaque impliquant un effet reposant, moins stressant, et plus calme, favorisant le travail des patients en rééducation.

Pourtant, si on veut influencer l'attention il vaut mieux choisir une musique attirant l'attention plutôt qu'une musique d'ambiance. En effet, nous avons vu que la musique agréable n'a pas agi sur l'attention et par conséquent sur l'excitabilité médullaire, ceci explique l'utilité de choisir une musique qui aura un effet sur l'attention.

VII. CONCLUSION GENERALE :

Nos résultats suggèrent que l'interaction entre la moelle et le cortex est dépendante du contexte moteur. Les réflexes spinaux peuvent contribuer à l'activité rythmique durant la marche stéréotypée. Ceci libère le cerveau pour des tâches cognitives et laisse la possibilité d'utiliser des voies situées en dessous de la lésion, qui restent potentiellement fonctionnels et deviennent une cible thérapeutique pour la récupération des fonctions locomotrices. Ces circuits spinaux sont définis comme sites privilégiés de l'induction d'une plasticité durable pour mettre en route des essais thérapeutiques chez des patients porteurs de lésions cortico-sous-corticales.

Les voies possibles d'activation des motoneurones sont diverses et mettent en jeu la voie cortico-motoneuronale, l'activation d'interneurones excitateurs (comme dans le cas de la facilitation propriospinale) et l'inactivation d'interneurones inhibiteurs (comme dans le cas du réflexe croisé). L'action croisée du groupe II particulièrement déprimée pendant la locomotion suggère un possible contrôle monoaminergique des structures du mésencéphale, analogues à la région locomotrice mésencéphalique du chat. Ces voies sont également celles qui peuvent jouer un rôle prépondérant dans le cas de lésion corticale.

Le contrôle cortical du réflexe croisé au cours de la marche pourrait être étudié chez des patients présentant une perturbation de la modulation de cette boucle après un AVC.

Après avoir inclus un nombre suffisant de participants, si nos résultats préliminaires se confirment concernant l'influence de la musique sur les automatismes locomoteurs, on aurait intérêt à développer un protocole de rééducation basé sur la musique chez les patients atteints d'AVC.

Au niveau personnel, ce travail doctoral a enrichi mes connaissances en neurophysiologie au profit de ma carrière scientifique et au profit de mes interventions en kinésithérapie avec les patients. J'ai accru mes connaissances au niveau des déficiences motrices, des troubles de coordination de la locomotion et des dysfonctionnements des circuits spinaux suite à l'AVC.
En effet, les mécanismes à la base des troubles de l'activation agonistes-antagonistes sont mieux connus. Des changements dans la régulation centrale des seuils d'activation réflexe des muscles antagonistes interviendraient dans ces troubles (Levin et al. 2000). Par ailleurs, un

dysfonctionnement de la régulation des interneurones inhibiteurs Ia pourrait aussi causer ces troubles (Bourbonnais et al. 1992). L'interruption des voies descendantes priverait ces interneurones de l'influence modulatrice des voies cortico, vestibulo et rubrospinales (Schomburg, 1990; Hultborn et al. 1976).
Suite à l'AVC, la faiblesse se manifeste par une diminution de l'amplitude de la force générée (Adams et al. 1990) et de la vitesse de génération de la force (Canning et al. 1999). Une grande partie de la faiblesse serait attribuable à l'interruption de l'influence des centres supraspinaux sur les interneurones et les motoneurones spinaux (Landau et Sahrmann 2002).
En plus, les syncinésies globales consistant en une coactivation involontaire des muscles d'un membre lors de l'activation des muscles homologues (Boissy et al. 1997 ; 2000) ou non-homologues du membre opposé (Dimitrijevic et al. 1992; Fujiwara et al. 2001; Hwang et Abraham 2001) sont liées à des mécanismes neurologiques centraux.

Les résultats de cette thèse confirment qu'une bonne interaction entre le cerveau et la moelle épinière est essentielle au mouvement et ils montrent que les cibles médullaires du contrôle corticospinal dépendent de la tâche. En choisissant les cibles médullaires les plus pertinentes pour le mouvement, le cerveau permet d'optimiser la transmission de la commande aux motoneurones.
Après AVC, ces interactions sont fortement perturbées et s'accompagnent d'une hyperexcitation au niveau médullaire qui peut être délétère lors d'un mouvement rythmique comme la locomotion. Il semble que des processus influençant les contrôles descendants permettraient de retrouver une excitabilité spinale normale et potentiellement un mouvement moins contraint notamment par la spasticité. Ces processus peuvent servir au développement de nouvelles pratiques rééducatives à valider scientifiquement.

VIII. REFERENCES

Abbruzzese, G., Trompetto, C., 2002. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. J Clin Neurophysiol 19, 307–321.

Achache, V., Roche, N., Lamy, J.-C., Boakye, M., Lackmy, A., Gastal, A., Quentin, V., Katz, R., 2010 a. Transmission within several spinal pathways in adults with cerebral palsy. Brain 133, 1470–1483.

Achache, V., Mazevet, D., Iglesias, C., Lackmy, A., Nielsen, J.B., Katz, R., Marchand-Pauvert, V., 2010 b. Enhanced spinal excitation from ankle flexors to knee extensors during walking in stroke patients. Clin Neurophysiol 121, 930–938.

Achache, V., Katz, R., 2013. Dysfonctionnement de circuits neuronaux spinaux impliqués dans la motricité chez des patients présentant une paralysie cérébrale spastique. Motricité cérébrale 34, 79–86.

Adams, R.W., Gandevia, S.C., Skuse, N.F., 1990. The distribution of muscle weakness in upper motoneuron lesions affecting the lower limb. Brain 113, 1459–1476.

Aggelopoulos, N.C., Burton, M.J., Clarke, R.W., Edgley, S.A., 1996. Characterization of a descending system that enables crossed group II inhibitory reflex pathways in the cat spinal cord. J Neurosci 16, 723–729.

Allen, G.I., Tsukahara, N., 1974. Cerebrocerebellar communication systems. Physiol. Rev. 54, 957–1006.

Altenmüller, E., Marco-Pallares, J., Münte, T.F., Schneider, S., 2009. Neural reorganization underlies improvement in stroke-induced motor dysfunction by music-supported therapy. Ann. N. Y. Acad Sci 1169, 395–405.

Andén, N.-E., Jukes, M.G.M., Lundberg, A., Vyklicky, L., 1966. The Effect of DOPA on the Spinal Cord. 1. Influence on Transmission from Primary Aflerents. Acta Physiol Scand 67, 373–386.

Andersen, J.B., Sinkjaer, T., 1999. The stretch reflex and H-reflex of the human soleus muscle during walking. Motor Control. 3, 151-157.

Armstrong, D.M., 1988. The supraspinal control of mammalian locomotion. J Physiol 405, 1–37.

Arya, T., Bajwa, S., Edgley, S.A., 1991. Crossed reflex actions from group II muscle afferents in the lumbar spinal cord of the anaesthetized cat. J Physiol 444, 117–131.

Aymard, C., Giboin, L.-S., Lackmy-Vallee, A., Marchand-Pauvert, V., 2013. Spinal plasticity in stroke patients after botulinum neurotoxin A injection in ankle plantar flexors. Physiol Rep 1 Nov;1(6).

Azari, N., Seitz, R., 1999. Cerebral organization in man after acquired lesions. Adv Neurol 81, 37–47.

Azulay, J.-P., Cantiniaux, S., Vacherot, F., Vaugoyeau, M., Assaiante, C., 2009. Locomotion : physiologie, méthodes d'analyse et classification des principaux troubles. EMC - Neurologie 6, 1–10.

Baldissera, F., Hultborn, H., Illert, M., 1981. Integration in spinal neuronal systems. In : Handbook of Physiology, section I, The Nervous System, vol. II, Motor Control, ed. Brooks, V.B., pp. 508-595. American Physiological Society, Bethesda, MD, USA.

Bannatyne, B.A., Edgley, S.A., Hammar, I., Jankowska, E., Maxwell, D.J., 2003. Networks of inhibitory and excitatory commissural interneurons mediating crossed reticulospinal actions. Eur J Neurosci 18, 2273–2284.

Barbeau, H., Norman, K., Fung, J., Visintin, M., Ladouceur, M., 1998. Does neurorehabilitation play a role in the recovery of walking in neurological populations? Ann. N. Y. Acad Sci 860, 377–392.

Baret, M., Katz, R., Lamy, J.C., Pénicaud, A., Wargon, I., 2003. Evidence for recurrent

inhibition of reciprocal inhibition from soleus to tibialis anterior in man. Exp Brain Res 152, 133–136.
Bareyre, F.M., Kerschensteiner, M., Raineteau, O., Mettenleiter, T.C., Weinmann, O., Schwab, M.E., 2004. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. Nat Neurosci 7, 269–277.
Barthelemy, D., Nielsen, J.B., 2010. Corticospinal contribution to arm muscle activity during human walking. J. Physiol. 588, 967–979.
Bathien, N., Hugelin, A., 1969. Réflexes monosynaptiques et polysynaptiques de l'homme au cours de l'attention. EEG Clin Neurophysiol 26, 604–612.
Beauchet, O., Berrut, G., 2006. Marche et double tâche : définition, intérêts et perspectives chez le sujet âgé. Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement 4, 215–225.
Beauchet, O., Allali, G., Berrut, G., Hommet, C., Dubost, V., Assal, F., 2008. Gait analysis in demented subjects: Interests and perspectives. Neuropsychiatr Dis Treat 4, 155–160.
Bigand, E., Tillmann, B., Poulin-Charronnat, B., Manderlier, D., 2005. Repetition priming: Is music special? Q J Exp Psychol A 58, 1347–1375.
Blood, A.J., Zatorre, R.J., Bermudez, P., Evans, A.C., 1999. Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. Nat Neurosci 2, 382–387.
Bohannon, R.W., Smith, M.B., 1987. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. Phys Ther 67, 206–207.
Boissy, P., Bourbonnais, D., Kaegi, C., Gravel, D., Arsenault, B.A., 1997. Characterization of global synkineses during hand grip in hemiparetic patients. Arch Phys Med Rehabil 78, 1117–1124.
Boissy, P., Bourbonnais, D., Gravel, D., Arsenault, A.B., Lepage, Y., 2000. Effects of upper and lower limb static exertions on global synkineses in hemiparetic subjects. Clin Rehabil 14, 393–401.
Bonnard, M., Camus, M., Coyle, T., Pailhous, J., 2002. Task-induced modulation of motor evoked potentials in upper-leg muscles during human gait: a TMS study. Eur J Neurosci 16, 2225–2230.
Bortoff, G.A., Strick, P.L., 1993. Corticospinal terminations in two new-world primates: further evidence that corticomotoneuronal connections provide part of the neural substrate for manual dexterity. J Neurosci 13, 5105–5118.
Bossy, J., 1990. Anatomie clinique: Neuro-anatomie 4. Springer, pp 475.
Bouisset, S., Maton, B., 1995. Muscles, posture et mouvement. Bases et applications de la méthode électromyographique, Editions Hermann, Paris.
Bourbonnais, D., Van den Noven, S., Pelletier, R., 1992. Incoordination in patients with hemiparesis. Can J Public Health 83 Suppl 2, S58–63.
Bradt, J., Magee, W.L., Dileo, C., Wheeler, B.L., McGilloway, E., 2010. Music therapy for acquired brain injury. Cochrane Database Syst Rev CD006787.
Brandell, B.R., 1977. Functional roles of the calf and vastus muscles in locomotion. Am J Phys Med 56, 59–74.
Brandstater, M.E., de Bruin, H., Gowland, C., Clark, B.M., 1983. Hemiplegic gait: analysis of temporal variables. Arch Phys Med Rehabil 64, 583–587.
Bras, H., Cavallari, P., Jankowska, E., McCrea, D., 1989. Comparison of effects of monoamines on transmission in spinal pathways from group I and II muscle afferents in the cat. Exp Brain Res 76, 27–37.
Bras, H., Jankowska, E., Noga, B., Skoog, B., 1990. Comparison of effects of various types of NA and 5-HT agonists on transmission from group II muscle afferents in the cat. Eur J Neurosci 2, 1029–1039.
Brunia, C.H.M., Vuister, F.M., 1979. Spinal reflexes as indicator of motor preparation in man.

Psychobiol 7, 377–380.
Brunnstrom, S., 1966. Motor testing procedures in hemiplegia: based on sequential recovery stages. Phys Ther 46, 357–375.
Burdett, R.G., Borello-France, D., Blatchly, C., Potter, C., 1988. Gait comparison of subjects with hemiplegia walking unbraced, with ankle-foot orthosis, and with Air-Stirrup brace. Phys Ther 68, 1197–1203.
Burke, D., 1981. The activity of human muscle spindle endings in normal motor behavior. Int Rev Physiol 25, 91–126.
Burke, D., Gandevia, S.C., McKeon, B., 1984. Monosynaptic and oligosynaptic contributions to human ankle jerk and H-reflex. J Neurophysiol 52, 435–448.
Bussel, B., Roby-Brami, A., Yakovleff, A., Bennis, N., 1989. Late flexion reflex in paraplegic patients. Evidence for a spinal stepping generator. Brain Res Bull 22, 53–56.
Canning, C.G., Ada, L., O'Dwyer, N., 1999. Slowness to develop force contributes to weakness after stroke. Arch Phys Med Rehabil 80, 66–70.
Capaday, C., Stein, R.B., 1987. Difference in the amplitude of the human soleus H reflex during walking and running. J Physiol 392, 513–522.
Capaday, C., Cody, F.W., Stein, R.B., 1990. Reciprocal inhibition of soleus motor output in humans during walking and voluntary tonic activity. J Neurophysiol 64, 607–616.
Capaday, C., Lavoie, B.A., Barbeau, H., Schneider, C., Bonnard, M., 1999. Studies on the corticospinal control of human walking. I. Responses to focal transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. J Neurophysiol 81, 129–139.
Chaix, Y., Marque, P., Meunier, S., Pierrot-Deseilligny, E., Simonetta-Moreau, M., 1997. Further evidence for non-monosynaptic group I excitation of motoneurones in the human lower limb. Exp Brain Res 115, 35–46.
Chan, C.W.Y., Kearney, R.E., 1982. Influence of static tilt on soleus motoneuron excitability in man. Neurosci Lett 33, 333–338.
Chong, H.J., Cho, S.-R., Kim, S.J., 2014. Hand rehabilitation using MIDI keyboard playing in adolescents with brain damage: a preliminary study. NeuroRehab 34, 147–155.
Chou et Tze, 2010. Attention Drainage Effect: How Background Music Effects Concentration in Taiwanese College Students. Journal of the Scholarship of Teaching and Learning 10, 36–46.
Classen, J., Benecke, R., 1995. Inhibitory phenomena in individual motor units induced by transcranial magnetic stimulation. EEG Clin Neurophysiol 97, 264–274.
Corna, S., Grasso, M., Nardone, A., Schieppati, M., 1995. Selective depression of medium-latency leg and foot muscle responses to stretch by an alpha 2-agonist in humans. J Physiol 484, 803–809.
Crone, C., Nielsen, J., 1989. Methodological implications of the post activation depression of the soleus H-reflex in man. Exp Brain Res 78, 28–32.
Crone, C., Nielsen, J., 1994. Central control of disynaptic reciprocal inhibition in humans. Acta Physiol. Scand. 152, 351–363.
Crone, C., Hultborn, H., Jespersen, B., Nielsen, J., 1987. Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. J Physiol 389, 163–185.
Crone, C., Hultborn, H., Mazières, L., Morin, C., Nielsen, J., Pierrot-Deseilligny, E., 1990. Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. Exp Brain Res 81, 35–45.
Crone, C., Johnsen, L.L., Nielsen, J., 2000. Reciprocal inhibition in hemiplegic patients--a longitudinal study. Suppl Clin Neurophysiol 53, 187–191.

Crone, C., Johnsen, L.L., Biering-Sorensen, F., Nielsen, J.B., 2003. Appearance of reciprocal facilitation of ankle extensors from ankle flexors in patients with stroke or spinal cord

injury. Brain 126, 495-507.
De Bruin, N., Doan, J.B., Turnbull, G., Suchowersky, O., Bonfield, S., Hu, B., Brown, L.A., 2010. Walking with Music Is a Safe and Viable Tool for Gait Training in Parkinson's Disease: The Effect of a 13-Week Feasibility Study on Single and Dual Task Walking.
Deliagina, T.G., Orlovsky, G.N., Pavlova, G.A., 1983. The capacity for generation of rhythmic oscillations is distributed in the lumbosacral spinal cord of the cat. Exp Brain Res 53, 81–90.
Devanne, H., Lavoie, B.A., Capaday, C., 1997. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. Exp Brain Res 114, 329–338.
Di Lazzaro, V., Restuccia, D., Oliviero, A., Profice, P., Ferrara, L., Insola, A., Mazzone, P., Tonali, P., Rothwell, J.C., 1998. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. Exp Brain Res 119, 265–268.
Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Meglio, M., Cioni, B., Tonali, P., Rothwell, J.C., 2001. Descending spinal cord volleys evoked by transcranial magnetic and electrical stimulation of the motor cortex leg area in conscious humans. J Physiol 537, 1047–1058.
Didier, J.-P., 2009. La plasticité de la fonction motrice. Springer.
Dietz, V., 1995. Locomotor training in paraplegic patients. Ann Neurol 38, 965.
Dietz, V., 2011. Quadrupedal coordination of bipedal gait: implications for movement disorders. J Neurol 258, 1406–1412.
Dietz, V., Berger, W., 1984. Interlimb coordination of posture in patients with spastic paresis. Impaired function of spinal reflexes. Brain 107, 965–978.
Dietz, V., Faist, M., Pierrot-Deseilligny, E., 1990. Amplitude modulation of the quadriceps H-reflex in the human during the early stance phase of gait. Exp Brain Res 79, 221–224.
Dietz, V., Colombo, G., Jensen, L., Baumgartner, L., 1995. Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. Ann Neurol. 37, 574–582.
Dietz, V., Nakazawa, K., Wirz, M., Erni, T., 1999. Level of spinal cord lesion determines locomotor activity in spinal man. Exp Brain Res 128, 405–409.
Dimitrijevic, M.R., McKay, W.B., Sarjanovic, I., Sherwood, A.M., Svirtlih, L., Vrbovà, G., 1992. Co-activation of ipsi- and contralateral muscle groups during contraction of ankle dorsiflexors. J Neurol Sci 109, 49–55.
Dimitrijevic, M.R., Gerasimenko, Y., Pinter, M.M., 1998. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. Ann. N. Y. Acad Sci 860, 360–376.
Drew, T., Jiang, W., Widajewicz, W., 2002. Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat. Brain Res Rev 40, 178–191.
Duysens, J., Trippel, M., Horstmann, G.A., Dietz, V., 1990. Gating and reversal of reflexes in ankle muscles during human walking. Exp Brain Res 82, 351–358.
Eccles, R.M., Lundberg, A., 1958. Integrative pattern of Ia synaptic actions on motoneurones of hip and knee muscles. J Physiol 144, 271–298.
Eccles, J.C., Fatt, P., Koketsu, K., 1954. Cholinergic and inhibitory synapses in a pathway from motor-axon collaterals to motoneurones. J Physiol 126, 524–562.
Eccles, J.C., Eccles, R.M., Lundberg, A., 1957. Synaptic actions on motoneurones caused by impulses in Golgi tendon organ afferents. J Physiol 138, 227–252.
Eccles, J.C., Eccles, R.M., Magni, F., 1961. Central inhibitory action attributable to presynaptic depolarization produced by muscle afferent volleys. J Physiol 159, 147–166.
Edgley, S.A., Aggelopoulos, N.C., 2006. Short latency crossed inhibitory reflex actions evoked from cutaneous afferents. Exp Brain Res 171, 541–550.
Edgley, S.A., Jankowska, E., 1987. An interneuronal relay for group I and II muscle afferents

in the midlumbar segments of the cat spinal cord. J Physiol 389, 647–674.
Edgley, S.A., Eyre, J.A., Lemon, R.N., Miller, S., 1997. Comparison of activation of corticospinal neurons and spinal motor neurons by magnetic and electrical transcranial stimulation in the lumbosacral cord of the anaesthetized monkey. Brain 120, 839–853.
Edgley, S.A., Jankowska, E., Krutki, P., Hammar, I., 2003. Both dorsal horn and lamina VIII interneurones contribute to crossed reflexes from feline group II muscle afferents. J Physiol 552, 961–974.
Edgley, S.A., Jankowska, E., Hammar, I., 2004. Ipsilateral actions of feline corticospinal tract neurons on limb motoneurons. J. Neurosci. 24, 7804–7813.
Enríquez-Denton, M., Nielsen, J., Perreault, M.-C., Morita, H., Petersen, N., Hultborn, H. 2000. Presynaptic control of transmission along the pathway mediating disynaptic reciprocal inhibition in the cat. J Physiol 526, 623–637.
Faist, M., Hoefer, C., Hodapp, M., Dietz, V., Berger, W., Duysens, J., 2006. In humans Ib facilitation depends on locomotion while suppression of Ib inhibition requires loading. Brain Res 1076, 87–92.
Fedina, L., Hultborn, H., 1972. Facilitation from Ipsilateral Primary Afferents of Interneuronal Transmission in the Ia Inhibitory Pathway to Motoneurones. Acta Physiol Scand 86, 59–81.
Flament, D., Goldsmith, P., Buckley, C.J., Lemon, R.N., 1993. Task dependence of responses in first dorsal interosseous muscle to magnetic brain stimulation in man. J Physiol 464, 361–378.
Forget, R., Pantieri, R., Pierrot-Deseilligny, E., Shindo, M., Tanaka, R., 1989. Facilitation of quadriceps motoneurones by group I afferents from pretibial flexors in man. 1. Possible interneuronal pathway. Exp Brain Res 78, 10–20.
Frigon, A., Rossignol, S., 2007. Plasticity of reflexes from the foot during locomotion after denervating ankle extensors in intact cats. J Neurophysiol 98, 2122–2132.
Fujiwara, T., Sonoda, S., Okajima, Y., Chino, N., 2001. The relationships between trunk function and the findings of transcranial magnetic stimulation among patients with stroke. J Rehabil Med 33, 249–255.
Fung, J., Barbeau, H., 1994. Effects of conditioning cutaneomuscular stimulation on the soleus H-reflex in normal and spastic paretic subjects during walking and standing. J Neurophysiol 72, 2090–2104.
Gabell, A., Nayak, U.S., 1984. The effect of age on variability in gait. J Gerontol 39, 662–666.
Gauthier, J., & Bouchard, S. (1993). Adaptation canadienne-française de la forme révisée du "State-Trait Anxiety Inventory" de Spielberger. Revue Canadienne des Sciences du Comportement, 25(4), 559-578.
Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B., Mangun, G.R., 2000. Neurosciences cognitives: La biologie de l’esprit. De Boeck Supérieur.
Gervasio, S., Farina, D., Sinkjaer, T., Mrachacz-Kersting, N., 2013. Crossed reflex reversal during human locomotion. Journal of Neurophysiology.
Graham-Brown, T.G., 1911. The Intrinsic Factors in the Act of Progression in the Mammal. Proc R Soc Lond B 84, 308–319.
Granit, R., 1950. Reflex Self-Regulation of Muscle Contraction and Autogenetic Inhibition. J Neurophysiol 13, 351–372.
Grey, M.J., Ladouceur, M., Andersen, J.B., Nielsen, J.B., Sinkjaer, T., 2001. Group II muscle afferents probably contribute to the medium latency soleus stretch reflex during walking in humans. J Physiol 534, 925–933.
Grillner, S., 1975. Locomotion in vertebrates: central mechanisms and reflex interaction. Physiol Rev 55, 247–304.

Grillner, S., 1981. Control of Locomotion in Bipeds, Tetrapods, and Fish, in: Comprehensive Physiology. John Wiley & Sons, Inc.
Grillner, S., 1985. Neurobiological bases of rhythmic motor acts in vertebrates. Science 228, 143–149.
Grillner, S., Wallen, P., 1985. Central Pattern Generators for Locomotion, with Special Reference to Vertebrates. Annu Rev Neurosci 8, 233–261.
Guénard, H., 2001. Physiologie humaine. Wolters Kluwer France, pp 606.
Haase, J., van der Meulen, J.P.V.D., 1961. Effects of Supraspinal Stimulation on Renshaw Cells Belonging to Extensor Motoneurones. J Neurophysiol 24, 510–520.
Hanna, J.P., Frank, J.I., 1995. Automatic stepping in the pontomedullary stage of central herniation. Neurology 45, 985–986.
Hansen, S., Hansen, N.L., Christensen, L.O.D., Petersen, N.T., Nielsen, J.B., 2002. Coupling of antagonistic ankle muscles during co-contraction in humans. Exp Brain Res 146, 282–292.
Harrison, P.J., Zytnicki, D., 1984. Crossed actions of group I muscle afferents in the cat. J Physiol 356, 263–273.
Harrison, P.J., Jankowska, E., 1985. Sources of input to interneurones mediating group I non-reciprocal inhibition of motoneurones in the cat. J Physiol 361, 379–401.
Harrison, P.J., Jankowska, E., Zytnicki, D., 1986. Lamina VIII interneurones interposed in crossed reflex pathways in the cat. J Physiol 371, 147–166.
Hausdorff, J.M., Rios, D.A., Edelberg, H.K., 2001. Gait variability and fall risk in community-living older adults: a 1-year prospective study. Arch Phys Med Rehabil 82, 1050–1056.
Hayden, R., Clair, A.A., Johnson, G., Otto, D., 2009. The effect of rhythmic auditory stimulation (RAS) on physical therapy outcomes for patients in gait training following stroke: a feasibility study. Int J Neurosci 119, 2183–2195.
Heckman, C.J., Kuo, J.J., Johnson, M.D., 2004. Synaptic integration in motoneurons with hyper-excitable dendrites. Can J Physiol Pharmacol 82, 549–555.
Heckmann, C.J., Gorassini, M.A., Bennett, D.J., 2005. Persistent inward currents in motoneuron dendrites: implications for motor output. Muscle Nerve 31, 135–156.
Henatsch, H.D., Meyer-Lohmann, J., Windhorst, U., Schmidt, J., 1986. Differential effects of stimulation of the cat's red nucleus on lumbar alpha motoneurones and their Renshaw cells. Exp Brain Res 62, 161–174.
Henneman, E., Somjen, G.C., Carpenter, D.O., 1965 a. Functional significance of cell size in spinal motoneurones. J Neurophysiol 28, 560-580.
Henneman, E., Somjen, G.C., Carpenter, D.O., 1965 b. Excitability and inhibitibility of motoneurones of different sizes. J Neurophysiol 28, 599-620.
Hess, C.W., Mills, K.R., Murray, N.M., 1987. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. J Physiol 388, 397–419.
Hirasaki, E., Moore, S.T., Raphan, T., Cohen, B., 1999. Effects of walking velocity on vertical head and body movements during locomotion. Exp Brain Res 127, 117–130.
Hirschberg, G.G., Nathanson, M., 1952. Electromyographic recording of muscular activity in normal and spastic gaits. Arch Phys Med Rehabil 33, 217–225.
Hodes, R., Dement, W.C., 1964. Depression of electrically induced reflexes ("H-reflexes") in man during low voltage EEG "sleep". EEG Clin Neurophysiol 17, 617–629.
Hoffmann, P., 1918. Über die Beriehungen der Sehnenreflexe zur willkürlichen Bewegung und zum Tonus. Zeitschrift für Biologie, 68, 351-370.
Holt, K.G., Jeng, S.F., Ratcliffe, R., Hamill, J., 1995. Energetic Cost and Stability during Human Walking at the Preferred Stride Frequency. J Motor Behavi 27, 164–178.
Hongo, D.T., Jankowska, D.E., Lundberg, A., 1969. The rubrospinal tract. II. Facilitation of

interneuronal transmission in reflex paths to motoneurones. Exp Brain Res 7, 365–391.
Hosp, J.A., Luft, A.R., 2011. Cortical Plasticity during Motor Learning and Recovery after Ischemic Stroke. Neural Plast, e871296.
Hultborn, H., 1976. Transmission in the pathway of reciprocal Ia inhibition to motoneurones and its control during the tonic stretch reflex. Prog Brain Res 44, 235–255.
Hultborn, H., Udo, M., 1972. Convergence of Large Muscle Spindle (Ia) Afferents at Interneuronal Level in the Reciprocal Ia Inhibitory Pathway to Motoneurones. Acta Physiol Scand 84, 493–499.
Hultborn, H., Jankowska, E., Lindström, S., 1971. Recurrent inhibition from motor axon collaterals of transmission in the Ia inhibitory pathway to motoneurones. J Physiol 215, 591–612.
Hultborn, H., Illert, M., Santini, M., 1976. Convergence on Interneurones Mediating the Reciprocal Ia Inhibition of Motoneurones I. Disynaptic Ia Inhibition of Ia Inhibitory Interneurones. Acta Physiol Scand 96, 193–201.
Hultborn, H., Meunier, S., Pierrot-Deseilligny, E., Shindo, M., 1986. Changes in polysynaptic Ia excitation to quadriceps motoneurones during voluntary contraction in man. Exp Brain Res 63, 436–438.
Hultborn, H., Meunier, S., Pierrot-Deseilligny, E., Shindo, M., 1987. Changes in presynaptic inhibition of Ia fibres at the onset of voluntary contraction in man. J Physiol 389, 757–772.
Hwang, I.S., Abraham, L.D., 2001. Quantitative EMG analysis to investigate synergistic coactivation of ankle and knee muscles during isokinetic ankle movement. Part 2: time frequency analysis. J Electromyogr Kinesiol 11, 327–335.
Iglesias, C., Nielsen, J.B., Marchand-Pauvert, V., 2008a. Speed-related spinal excitation from ankle dorsiflexors to knee extensors during human walking. Exp Brain Res 188, 101–110.
Iglesias, C., Nielsen, J.B., Marchand-Pauvert, V., 2008 b. Corticospinal inhibition of transmission in propriospinal-like neurones during human walking. Eur J Neurosci 28, 1351–1361.
Iglesias, C., Lourenco, G., Marchand-Pauvert, V., 2012. Weak motor cortex contribution to the quadriceps activity during human walking. Gait Posture 35, 360–366.
Iida, H., Yamamuro, T., 1987. Kinetic analysis of the center of gravity of the human body in normal and pathological gaits. J Biomech 20, 987–995.
Iles, J.F., Roberts, R.C., 1986. Presynaptic inhibition of monosynaptic reflexes in the lower limbs of subjects with upper motoneuron disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 49, 937–944.
Iles, J.F., Pisini, J.V., 1992. Vestibular-evoked postural reactions in man and modulation of transmission in spinal reflex pathways. J Physiol 455, 407–424.
Inghilleri, M., Berardelli, A., Cruccu, G., Manfredi, M., 1993. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. J Physiol 466, 521–534.
Inman V. T., Todd F., Ralston H. J., 1981. A Review of: “Human Walking” (Baltimore, London: Williams & Wilkins, 1981). Ergonomics 24, 969–976.
Jahn, K., Strupp, M., Schneider, E., Dieterich, M., Brandt, T., 2000. Differential effects of vestibular stimulation on walking and running. Neuroreport 11, 1745–1748.
Jahn, K., Deutschländer, A., Stephan, T., Kalla, R., Hüfner, K., Wagner, J., Strupp, M., Brandt, T., 2008. Supraspinal locomotor control in quadrupeds and humans. Prog Brain Res 171, 353–362.
Jami, L., 1992. Golgi tendon organs in mammalian skeletal muscle: functional properties and

central actions. Physiol Rev 72, 623–666.
Jankowska, E., 1992. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. Prog Neurobiol 38, 335–378.
Jankowska, E., 2008. Spinal interneuronal networks in the cat: elementary components. Brain Res Rev 57, 46–55.
Jankowska, E., Lindström, S., 1970. Morphological identification of physiologically defined neurones in the cat spinal cord. Brain Res 20, 323–326.
Jankowska, E., Lindström, S., 1971. Morphological Identification of Renshaw Cells. Acta Physiol Scand 81, 428–430.
Jankowska, E., McCrea, D.A., 1983. Shared reflex pathways from Ib tendon organ afferents and Ia muscle spindle afferents in the cat. J Physiol 338, 99–111.
Jankowska, E., Noga, B.R., 1990. Contralaterally projecting lamina VIII interneurones in middle lumbar segments in the cat. Brain Res 535, 327–330.
Jankowska, E., Riddell, J.S., 1995. Interneurones mediating presynaptic inhibition of group II muscle afferents in the cat spinal cord. J Physiol 483, 461–471.
Jankowska, E., Edgley, S.A., 2006. How can corticospinal tract neurons contribute to ipsilateral movements? A question with implications for recovery of motor functions. Neuroscientist 12, 67–79.
Jankowska, E., Jukes, M.G., Lund, S., Lundberg, A., 1967 a. The effect of DOPA on the spinal cord. 5. Reciprocal organization of pathways transmitting excitatory action to alpha motoneurones of flexors and extensors. Acta Physiol Scand 70, 369–388.
Jankowska, E., Jukes, M.G., Lund, S., Lundberg, A., 1967 b. The effect of DOPA on the spinal cord. 6. Half-centre organization of interneurones transmitting effects from the flexor reflex afferents. Acta Physiol Scand 70, 389–402.
Jankowska, E., Riddell, J.S., Skoog, B., Noga, B.R., 1993. Gating of transmission to motoneurones by stimuli applied in the locus coeruleus and raphe nuclei of the cat. J Physiol 461, 705–722.
Jankowska, E., Slawinska, U., Hammar, I., 2002. On organization of a neuronal network in pathways from group II muscle afferents in feline lumbar spinal segments. J Physiol 542, 301–314.
Jankowska, E., Krutki, P., Matsuyama, K., 2005 a. Relative contribution of Ia inhibitory interneurones to inhibition of feline contralateral motoneurones evoked via commissural interneurones. J Physiol 568, 617–628.
Jankowska, E., Edgley, S., Krutki, P., Hammar, I., 2005 b. Functional differentiation and organization of feline midlumbar commissural interneurones. J Physiol 565, 645–658.
Jordan, L.M., Schmidt, B.J., 2002. Propriospinal neurons involved in the control of locomotion: potential targets for repair strategies? Prog Brain Res 137, 125–139.
Katz, R., Meunier, S., Pierrot-Deseilligny, E., 1988. Changes in presynaptic inhibition of Ia fibres in man while standing. Brain 111, 417–437.
Katz, R., Penicaud, A., Rossi, A., 1991. Reciprocal Ia inhibition between elbow flexors and extensors in the human. J. Physiol 437, 269–286.
Katz, R.C., Hallowell, B., Code, C., Armstrong, E., Roberts, P., Pound, C., Katz, L., 2000. A multinational comparison of aphasia management practices. Int J Lang Commun Disord 35, 303–314.
Kayser, C., 1976. Physiologie Tome 2 Systeme Nerveux Muscle, Édition : 3e éd. ed. Lavoisier Msp, Paris.
Kerlirzin, Y., Dietrich, G., Vieilledent, S., 2009. Le contrôle moteur: Organisation et contrôle du mouvement. Presses Universitaires de France - PUF.
Kernell, D., Hultborn, H., 1990. Synaptic effects on recruitment gain: a mechanism of importance for the input-output relations of motoneurone pools? Brain Res 507, 176–

179.
Kiehn, O., Butt, S.J.B., 2003. Physiological, anatomical and genetic identification of CPG neurons in the developing mammalian spinal cord. Prog Neurobiol 70, 347–361.
Kinoshita, M., Matsui, R., Kato, S., Hasegawa, T., Kasahara, H., Isa, K., Watakabe, A., Yamamori, T., Nishimura, Y., Alstermark, B., Watanabe, D., Kobayashi, K., Isa, T., 2012. Genetic dissection of the circuit for hand dexterity in primates. Nature 487, 235–238.
Koehler, W., Windhorst, U., 1985. Responses of the spinal alpha-motoneurone-Renshaw cell system to various differentially distributed segmental afferent and descending inputs. Biol Cybern 51, 417–426.
Kolb, B., Whishaw, I.Q., 2002. Cerveau & comportement. De Boeck Supérieur.
Komiyama, T., Kasai, T., 1997. Changes in the H-reflexes of ankle extensor and flexor muscles at the initiation of a stepping movement in humans. Brain Res 766, 227–235.
Kots, Y.M., Zhukov, V.I., 1971. Supraspinal control over segmental centers of antagonist muscles in man. III. Tuning of spinal reciprocal inhibition system during organization preceding voluntary movement. Neurosci Behav Physiol 6, 9–15.
Krutki, P., Jankowska, E., Edgley, S.A., 2003. Are crossed actions of reticulospinal and vestibulospinal neurons on feline motoneurons mediated by the same or separate commissural neurons? J Neurosci 23, 8041–8050.
Kudina, L., Ashby, P., Downes, L., 1993. Effects of cortical stimulation on reciprocal inhibition in humans. Exp Brain Res 94, 533–538.
Kuffler, S.W., Hunt, C.C., Quilliam, J.P., 1951. Function of medullated small-nerve fibers in mammalian ventral roots; efferent muscle spindle innervation. J Neurophysiol 14, 29–54.
Lance, J.W., 1980. Symposium Synopsis. In: Spasticity: Disordered Motor Control, Eds. Feldman, R.G., Young, R.R., Koella, W.P. Year Book Medical Publishers, Chicago.
Lamontagne, A., Stephenson, J.L., Fung, J., 2007. Physiological evaluation of gait disturbances post stroke. Clin Neurophysiol 118, 717–729.
Lamy, J.C., Wargon, I., Baret, M., Ben Smail, D., Milani, P., Raoul, S., Pénicaud, A., Katz, R., 2005. Post-activation depression in various group I spinal pathways in humans. Exp Brain Res 166, 248–262.
Landau, W.M., Sahrmann, S.A., 2002. Preservation of directly stimulated muscle strength in hemiplegia due to stroke. Arch Neurol 59, 1453–1457.
Langlet, C., Leblond, H., Rossignol, S., 2005. Mid-lumbar segments are needed for the expression of locomotion in chronic spinal cats. J Neurophysiol 93, 2474–2488.
Laporte, Y., Lloyd, D.P.C., 1952. Nature and Significance of the Reflex Connections Established by Large Afferent Fibers of Muscular Origin. American Journal of Physiology -- Legacy Content 169, 609–621.
Lehmann, J.F., Condon, S.M., Price, R., deLateur, B.J., 1987. Gait abnormalities in hemiplegia: their correction by ankle-foot orthoses. Arch Phys Med Rehabil 68, 763–771.
Lesley-Brown, L.A., de Bruin, N., Doan, J.B., Suchowersky, O., Hu, B., 2009. Novel challenges to gait in Parkinson's disease: the effect of concurrent music in single- and dual-task contexts. Arch Phys Med Rehabil 90, 1578–1583.
Levin, M.F., Selles, R.W., Verheul, M.H., Meijer, O.G., 2000. Deficits in the coordination of agonist and antagonist muscles in stroke patients: implications for normal motor control. Brain Res 853, 352–369.
Lloyd, D.P.C., 1946. Integrative Pattern of Excitation and Inhibition in Two-Neuron Reflex Arcs. J Neurophysiol 9, 439–444.
Lourenço, G., Bleton, J.-P., Iglesias, C., Vidailhet, M., Marchand-Pauvert, V., 2007.

Abnormal spinal interactions from hand afferents to forearm muscles in writer's cramp. Clin Neurophysiol 118:2215–2226.
Lundberg, A., 1970. The excitatory control of the Ia inhibitory pathway. Excitatory Synaptic Mechanisms, eds Andersen P., Jansen J.S.K. (Universitetsforlaget, Oslo) 333–340.
Lundberg, A., Voorhoeve, P., 1962. Effects from the Pyramidal Tract on Spinal Reflex Arcs. Acta Physiol Scand 56, 201–219.
Lundberg, A., Malmgren, K., Schomburg, E.D., 1978. Role of joint afferents in motor control exemplified by effects on reflex pathways from Ib afferents. J Physiol 284, 327–343.
Lundberg, A., Malmgren, K., Schomburg, E.D., 1987. Reflex pathways from group II muscle afferents. 3. Secondary spindle afferents and the FRA: a new hypothesis. Exp Brain Res 65, 294–306.
MacKay-Lyons, M., 2002. Central pattern generation of locomotion: a review of the evidence. Phys Ther 82, 69–83.
MacLean, J.B., Leffman, H., 1967. Supraspinal control of Renshaw cells. Exp Neurol 18, 94–104.
Maki, B.E., 1996. Gait changes in older adults: predictors of falls or indicators of fear. J Am Geriatr Soc 45, 313–320.
Malmgren, K., Pierrot-Deseilligny, E., 1988a. Evidence for non-monosynaptic Ia excitation of human wrist flexor motoneurones, possibly via propriospinal neurones. J Physiol 405, 747–764.
Malmgren, K., Pierrot-Deseilligny, E., 1988b. Inhibition of neurones transmitting non-monosynaptic Ia excitation to human wrist flexor motoneurones. J Physiol 405, 765–783.
Marchand-Pauvert, V., Nielsen, J.B., 2002. Modulation of non-monosynaptic excitation from ankle dorsiflexor afferents to quadriceps motoneurones during human walking. J Physiol 538, 647–657.
Marchand-Pauvert, V., Simonetta-Moreau, M., Pierrot-Deseilligny, E., 1999. Cortical control of spinal pathways mediating group II excitation to human thigh motoneurones. J Physiol 517, 301–313.
Marchand-Pauvert, V., Nicolas, G., Marque, P., Iglesias, C., Pierrot-Deseilligny, E., 2005. Increase in group II excitation from ankle muscles to thigh motoneurones during human standing. J Physiol 566, 257–271.
Marin, L., Danion, F., 2005. Neurosciences: contrôle et apprentissage moteur. Ellipses Marketing.
Marque, P., Pierrot-Deseilligny, E., Simonetta-Moreau, M., 1996. Evidence for excitation of the human lower limb motoneurones by group II muscle afferents. Exp Brain Res 109, 357–360.
Marque, P., Nicolas, G., Marchand-Pauvert, V., Gautier, J., Simonetta-Moreau, M., Pierrot-Deseilligny, E., 2001. Group I projections from intrinsic foot muscles to motoneurones of leg and thigh muscles in humans. J Physiol 536, 313–327.
Marque, P., Nicolas, G., Simonetta-Moreau, M., Pierrot-Deseilligny, E., Marchand-Pauvert, V., 2005. Group II excitations from plantar foot muscles to human leg and thigh motoneurones. Exp Brain Res 161, 486–501.
Massion, J., 1997. Cerveau et motricité: fonctions sensori-motrices. Presses Universitaires de France – PUF pp 187.
Matsuyama, K., Mori, F., Nakajima, K., Drew, T., Aoki, M., Mori, S., 2004. Locomotor role of the corticoreticular-reticulospinal-spinal interneuronal system. Prog. Brain Res. 143, 239–249.
Maupas, E., Marque, P., Roques, C.F., Simonetta-Moreau, M., 2004. Modulation of the transmission in group II heteronymous pathways by tizanidine in spastic hemiplegic

patients. J Neurol Neurosurg Psychiatr 75, 130–135.
Mazevet, D., Meunier, S., Pol, S., Pierrot-Deseilligny, E., 1995. Recovery from hemiplegia through propriospinal neurones. EEG Clinic Neurophysiol 97, S.212.
Mazzaro, N., Grey, M.J., do Nascimento, O.F., Sinkjaer, T., 2006. Afferent-mediated modulation of the soleus muscle activity during the stance phase of human walking. Exp Brain Res 173, 713–723.
Mazzocchio, R., Rossi, A., Rothwell, J.C., 1994. Depression of Renshaw recurrent inhibition by activation of corticospinal fibres in human upper and lower limb. J Physiol 481, 487–498.
Meinck, H.M., Piesiur-Strehlow, B., 1981. Reflexes evoked in leg muscles from arm afferents: a propriospinal pathway in man? Exp Brain Res 43, 78–86.
Meunier, S., Penicaud, A., Pierrot-Deseilligny, E., Rossi, A., 1990. Monosynaptic Ia excitation and recurrent inhibition from quadriceps to ankle flexors and extensors in man. J Physiol 423, 661–675.
Meunier, S., Pierrot-Deseilligny, E., Simonetta, M., 1993. Pattern of monosynaptic heteronymous Ia connections in the human lower limb. Exp Brain Res 96, 534–544.
Meunier, S., Pierrot-Deseilligny, E., 1998. Cortical control of presynaptic inhibition of Ia afferents in humans. Exp Brain Res 119, 415–426.
Meunier, S., Pierrot-Deseilligny, E., Simonetta-Moreau, M., 1994. Pattern of heteronymous recurrent inhibition in the human lower limb. Exp Brain Res 102, 149–159.
Mezzarane, R.A., Kohn, A.F., Couto-Roldan, E., Martinez, L., Flores, A., Manjarrez, E., 2012. Absence of effects of contralateral group I muscle afferents on presynaptic inhibition of Ia terminals in humans and cats. J Neurophysiol 108, 1176–1185.
Misiaszek, J.E., 2003. The H-reflex as a tool in neurophysiology: its limitations and uses in understanding nervous system function. Muscle Nerve 28, 144–160.
Mizuno, Y., Tanaka, R., Yanagisawa, N., 1971. Reciprocal group I inhibition on triceps surae motoneurons in man. J Neurophysiol 34, 1010–1017.
Molinari, M., 2009. Plasticity properties of CPG circuits in humans: impact on gait recovery. Brain Res Bull 78, 22–25.
Morita, H., Olivier, E., Baumgarten, J., Petersen, N.T., Christensen, L.O., Nielsen, J.B., 2000. Differential changes in corticospinal and Ia input to tibialis anterior and soleus motor neurones during voluntary contraction in man. Acta Physiol Scand 170, 65–76.
Mummidisetty, C.K., Smith, A.C., Knikou, M., 2013. Modulation of reciprocal and presynaptic inhibition during robotic-assisted stepping in humans. Clin Neurophysiol 124, 557–564.
Nardone, A., Schieppati, M., 1998. Medium-latency response to muscle stretch in human lower limb: estimation of conduction velocity of group II fibres and central delay. Neurosci Lett 249, 29–32.
Nardone, A., Giordano, A., Corrà, T., Schieppati, M., 1990. Responses of leg muscles in humans displaced while standing. Effects of types of perturbation and of postural set. Brain 113, 65–84.
Newell, K.M., Corcos, D.M., 1993. Variability and motor control. Human Kinetics Publishers.
Nielsen, J., Kagamihara, Y., 1992. The regulation of disynaptic reciprocal Ia inhibition during co-contraction of antagonistic muscles in man. J Physiol 456, 373–391.
Nielsen, J., Kagamihara, Y., 1993. The regulation of presynaptic inhibition during co-contraction of antagonistic muscles in man. J Physiol 464, 575–593.
Nielsen, J., Kagamihara, Y., Crone, C., Hultborn, H., 1992. Central facilitation of Ia inhibition during tonic ankle dorsiflexion revealed after blockade of peripheral feedback. Exp Brain Res 88, 651–656.

Nielsen, J., Petersen, N., Deuschl, G., Ballegaard, M., 1993. Task-related changes in the effect of magnetic brain stimulation on spinal neurones in man. J Physiol 471, 223–243.
Nielsen, J., Crone, C., Sinkjaer, T., Toft, E., Hultborn, H., 1995a. Central control of reciprocal inhibition during fictive dorsiflexion in man. Exp Brain Res 104, 99–106.
Nielsen, J., Petersen, N., Crone, C., 1995b. Changes in transmission across synapses of Ia afferents in spastic patients. Brain 118, 995–1004.
Noga, B.R., Bras, H., Jankowska, E., 1992. Transmission from group II muscle afferents is depressed by stimulation of locus coeruleus/subcoeruleus, Kölliker-Fuse and raphe nuclei in the cat. Exp Brain Res 88, 502–516.
Olney, S.J., Griffin, M.P., Monga, T.N., McBride, I.D., 1991. Work and power in gait of stroke patients. Arch Phys Med Rehabil 72, 309–314.
Olney, S.J., Griffin, M.P., McBride, I.D., 1994. Temporal, kinematic, and kinetic variables related to gait speed in subjects with hemiplegia: a regression approach. Phys Ther 74, 872–885.
Paillard, J., 1959. Functional organization of afferent innervation of muscle studied in man by monosynaptic testing. Am J Phys Med 38, 239–247.
Paoletti, R., 1999. Éducation et motricité: L'enfant de deux à huit ans. De Boeck Supérieur, pp 224.
Pearlstein, E., Bras, H., Deneris, E.S., Vinay, L., 2011. Contribution of 5-HT to locomotion – the paradox of Pet-1−/− mice. European J Neurosci 33, 1812–1822.
Peat, M., Dubo, H.I., Winter, D.A., Quanbury, A.O., Steinke, T., Grahame, R., 1976. Electromyographic temporal analysis of gait: hemiplegic locomotion. Arch Phys Med Rehabil 57, 421–425.
Perl, E.R., 1958. Crossed Reflex Effects Evoked by Activity in Myelinated Afferent Fibers of Muscle. J Neurophysiol 21, 101–112.
Petersen, N., Christensen, L.O.D., Nielsen, J., 1998. The effect of transcranial magnetic stimulation on the soleus H reflex during human walking. J Physiol 513, 599–610.
Petersen, N., Morita, H., Nielsen, J., 1999. Modulation of reciprocal inhibition between ankle extensors and flexors during walking in man. J Physiol 520, 605–619.
Petersen, N.T., Butler, J.E., Marchand-Pauvert, V., Fisher, R., Ledebt, A., Pyndt, H.S., Hansen, N.L., Nielsen, J.B., 2001. Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. J Physiol 537, 651–656.
Phan, T.G., Wright, P.M., Markus, R., Howells, D.W., Davis, S.M., Donnan, G.A., 2002. Salvaging the ischaemic penumbra: more than just reperfusion? Clin Exp Pharmacol Physiol 29, 1–10.
Piercey, M.F., Goldfarb, J., 1974. Discharge patterns of Renshaw cells evoked by volleys in ipsilateral cutaneous and high-threshold muscle afferents and their relationship to reflexes recorded in ventral roots. J Neurophysiol 37, 294–302.
Pierrot-Deseilligny, E., 1994. Le système propriospinal C3-C4 : exemple d'intégration dans le système moteur et voie possible pour la récupération motrice. Rev Neurol 150, 327-329.
Pierrot-Deseilligny, E., Burke, D., 2005. The Circuitry of the Human Spinal Cord: Its Role in Motor Control and Movement Disorders. Cambridge University Press pp 642.
Pierrot-Deseilligny E., Burke D., 2012. Spinal and corticospinal mechanisms of movement. In: Circuitry Human Spinal Cord Spinal And Corticospinal New York: Cambridge University Press pp 606.
Pierrot-Deseilligny, E., Mazières, L., 1984. [Reflex circuits of the spinal cord in man. Control during movement and their functional role (1)]. Rev Neurol 140, 605–614.
Pierrot-Deseilligny, E., Bussel, B., Sideri, G., Cathala, H.P., Castaigne, P., 1973. Effect of voluntary contraction on H reflex changes induced by cutaneous stimulation in normal

man. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 34, 185–192.
Pierrot-Deseilligny, E., Morin, C., Bergego, C., Tankov, N., 1981. Pattern of group I fibre projections from ankle flexor and extensor muscles in man. Exp Brain Res 42, 337–350.
Purves, D., McNamara, J.O., Augustine, G.J., Fitzpatrick, D., Hall, W.C., Lamantia, A.-S., White, L.E., Coquery, J.-M., 2011. Neurosciences et Sylvius 4 : Le système nerveux humain, Édition : 4e édition. ed. De Boeck, Bruxelles.
Rebolledo F. A, 2006. Music therapy as an instrument favoring plasticity, learning and neurological reorganization. Plasticity and restoration neurology 5, 85–97.
Rémy-Néris, O., Barbeau, H., Daniel, O., Boiteau, F., Bussel, B., 1999. Effects of intrathecal clonidine injection on spinal reflexes and human locomotion in incomplete paraplegic subjects. Exp Brain Res 129, 433–440.
Renshaw, B., (1941). Influence of discharge of motoneurones upon excitation of neighboring motoneurons. J Neurophysiol 4, 167-183.
Requin, J., Richelle, M., Robert, M., 1994. Traité de psychologie expérimentale, vol 1. Presses Universitaires de France - PUF, Paris.
Ribeiro, A.S.F., Ramos, A., Bermejo, E., Casero, M., Corrales, J.M., Grantham, S., 2014. Effects of different musical stimuli in vital signs and facial expressions in patients with cerebral damage: a pilot study. J Neurosci Nurs 46, 117–124.
Richard, D., Orsal, D., 1994. Neurophysiologie : Motricité et grandes fonctions du système nerveux central. Fernand Nathan.
Roerdink, M., Lamoth, C.J.C., Kwakkel, G., van Wieringen, P.C.W., Beek, P.J., 2007. Gait coordination after stroke: benefits of acoustically paced treadmill walking. Phys Ther 87, 1009–1022.
Roerdink, M., Lamoth, C.J.C., van Kordelaar, J., Elich, P., Konijnenbelt, M., Kwakkel, G., Beek, P.J., 2009. Rhythm perturbations in acoustically paced treadmill walking after stroke. Neurorehabil Neural Repair 23, 668–678.
Rosenkranz, K., Rothwell, J.C., 2004. The effect of sensory input and attention on the sensorimotor organization of the hand area of the human motor cortex. J Physiol 561, 307–320.
Rossi, A., Mazzocchio, R., 1988. Cutaneous control of group I pathways from ankle flexors to extensors in man. Exp Brain Res 73, 8–14.
Rossi, A., Mazzocchio, R., 1991. Presence of homonymous recurrent inhibition in motoneurones supplying different lower limb muscles in humans. Exp Brain Res 84, 367–373.
Rossi, A., Mazzocchio, R., Scarpini, C., 1988. Changes in Ia reciprocal inhibition from the peroneal nerve to the soleus alpha-motoneurons with different static body positions in man. Neurosci Lett 84, 283–286.
Rossignol, S., Frigon, A., 2011. Recovery of locomotion after spinal cord injury: some facts and mechanisms. Annu Rev Neurosci 34, 413–440.
Rossignol, S., Dubuc, R., Gossard, J.-P., 2006. Dynamic sensorimotor interactions in locomotion. Physiol Rev 86, 89–154.
Rossini, M., Zarola, F., Stalberg E., Caramia M., 1988. Pre-movement commands revealed by non-invasive transcranial magnetic facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. Brain Res 458, 20–30.
Rothwell, J.C., 1997. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. J Neurosci Meth 74, 113–122.
Ryall, R.W., Piercey, M.F., 1971. Excitation and inhibition of Renshaw cells by impulses in peripheral afferent nerve fibers. J Neurophysiol 34, 242–251.
Savitha, D., Sejil, T.V., Rao, S., Roshan, C.J., Roshan, C.J., 2013. The effect of vocal and

instrumental music on cardio respiratory variables, energy expenditure and exertion levels during sub maximal treadmill exercise. Indian J Physiol Pharmacol 57, 159–168.
Schauer, M., Mauritz, K.-H., 2003. Musical motor feedback (MMF) in walking hemiparetic stroke patients: randomized trials of gait improvement. Clin Rehabil 17, 713–722.
Schieppati, M., 1987. The Hoffmann reflex: a means of assessing spinal reflex excitability and its descending control in man. Prog Neurobiol 28, 345–376.
Schieppati, M., Nardone, A., 1995. Time course of "set"-related changes in muscle responses to stance perturbation in humans. J Physiol 487, 787–796.
Schieppati, M., Nardone, A., 1997. Medium-latency stretch reflexes of foot and leg muscles analysed by cooling the lower limb in standing humans. J Physiol 503, 691–698.
Schieppati, M., Nardone, A., 1999. Group II spindle afferent fibers in humans: their possible role in the reflex control of stance. Prog. Brain Res. 123, 461–472.
Schieppati, M., Nardone, A., Musazzi, M., 1986. Modulation of the Hoffmann reflex by rapid muscle contraction or release. Hum Neurobiol 5, 59–66.
Schieppati, M., Nardone, A., Siliotto, R., Grasso, M., 1995. Early and late stretch responses of human foot muscles induced by perturbation of stance. Exp Brain Res 105, 411-422.
Schieppati, M., Nardone, A., Corna, S., Bove, M., 2001. The complex role of spindle afferent input, as evidenced by the study of posture control in normal subjects and patients. Neurol Sci 22, S15–S20.
Schneider, S., Münte, T., Rodriguez-Fornells, A., Sailer, M., Altenmüller, E., 2010. Music-Supported Training is More Efficient than Functional Motor Training for Recovery of Fine Motor Skills in Stroke Patients. Music Perception 27, 271–280.
Schomburg, E.D., 1990. Spinal functions in sensorimotor control of movements. Neurosurg Rev 13, 179–185.
Sherrington, C.S., 1906. The integrative action of the nervous system. New York, C Scribner's sons.
Sherrington, C.S., 1910. Flexion-reflex of the limb, crossed extension-reflex, and reflex stepping and standing. J Physiol 40, 28–121.
Shiavi, R., Bugle, H.J., Limbird, T., 1987. Electromyographic gait assessment, Part 2: Preliminary assessment of hemiparetic synergy patterns. J Rehabil Res Dev 24, 24–30.
Shih, Y.-N., Huang, R.-H., Chiang, H.-Y., 2012. Background music: Effects on attention performance. Work: A Journal of Prevention, Assessment and Rehabilitation 42, 573–578.
Shik, M.L., Orlovsky, G.N., 1976. Neurophysiology of locomotor automatism. Physiol Rev 56, 465–501.
Shindo, M., Harayama, H., Kondo, K., Yanagisawa, N., Tanaka, R., 1984. Changes in reciprocal Ia inhibition during voluntary contraction in man. Exp Brain Res 53, 400–408.
Simonetta-Moreau, M., Marque, P., Marchand-Pauvert, V., Pierrot-Deseilligny, E., 1999. The pattern of excitation of human lower limb motoneurones by probable group II muscle afferents. J Physiol 517, 287–300.
Skinner, R.D., Nelson, R., Griebel, M., Garcia-Rill, E., 1989. Ascending projections of long descending propriospinal tract (LDPT) neurons. Brain Res Bull 22, 253–258.
Soriano Urios G., Duke P., Garcia-Moreno JM., 2011. Musique et le cerveau (II): la preuve cerveau de formation musicale - Journal of Neurology.
Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene R, Vagg PR, Jacobs GA. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Consulting Psychologists Press, Inc.; Palo Alto, CA: 1983.
Stecina, K., Slawinska, U., Jankowska, E., 2008. Ipsilateral actions from the feline red nucleus on hindlimb motoneurones. J Physiol 586, 5865–5884.

Stephens, M.J., Yang, J.F., 1996. Short latency, non-reciprocal group I inhibition is reduced during the stance phase of walking in humans. Brain Res 743, 24–31.
Stubbs, P.W., Mrachacz-Kersting, N., 2009. Short-latency crossed inhibitory responses in the human soleus muscle. J Neurophysiol 102, 3596–3605.
Stubbs, P.W., Nielsen, J.F., Sinkjaer, T., Mrachacz-Kersting, N., 2011a. Crossed spinal soleus muscle communication demonstrated by H-reflex conditioning. Muscle Nerve 43, 845–850.
Stubbs, P.W., Nielsen, J.F., Sinkjær, T., Mrachacz-Kersting, N., 2011b. Phase Modulation of the Short-Latency Crossed Spinal Response in the Human Soleus Muscle. J Neurophysiol 105, 503–511.
Stubbs, P.W., Nielsen, J.F., Sinkjær, T., Mrachacz-Kersting, N., 2012. Short-latency crossed spinal responses are impaired differently in sub-acute and chronic stroke patients. Clin Neurophysiol 123, 541–549.
Sullivan, S.J., 1980. Conditioned H-reflexes prior to movement. Brain Res. 192, 564–569.
Tanaka, D.R., 1974. Reciprocal Ia inhibition during voluntary movements in man. Exp Brain Res 21, 529–540.
Thelen, E., 1981. Rhythmical behavior in infancy: An ethological perspective. Dev Psychol 17, 237–257
Thompson, P.D., Day, B.L., Crockard, H.A., Calder, I., Murray, N.M., Rothwell, J.C., Marsden, C.D., 1991. Intra-operative recording of motor tract potentials at the cervico-medullary junction following scalp electrical and magnetic stimulation of the motor cortex. J Neurol Neurosurg Psychiatry 54, 618–623.
Traccis, S., Bissakou, M., Sau, G. F., Rosati, G., Patraskakis, S. & Aiello, I., 1987. Influences of neck receptors on soleus motoneuron excitability in man. Exp Neurol, 95, 76-84.
Vasilenko, D.A., 1975. Propriospinal pathways in the ventral funicles of the cat spinal cord: their effects on lumbosacral motoneurones. Brain Res 93, 502–506.
Vasilenko D A, Kostyukov A.I.K., 1976. Brain stem and primary afferent projections to the ventromedial group of propriospinal neurones in the cat. Brain Res 117, 141–146.
Von Schroeder, H.P., Coutts, R.D., Lyden, P.D., Billings, E., Nickel, V.L., 1995. Gait parameters following stroke: a practical assessment. J Rehabil Res Dev 32, 25–31.
Warlow, C., Sudlow, C., Dennis, M., Wardlaw, J., Sandercock, P., 2003. Stroke. Lancet 362, 1211–1224.
Waters, R.L., Lunsford, B.R., Perry, J., Byrd, R., 1988. Energy-speed relationship of walking: standard tables. J Orthop Res 6, 215–222.
Werhahn, K.J., Kunesch, E., Noachtar, S., Benecke, R., Classen, J., 1999. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. J Physiol 517, 591–597.
Werner, C., Lindquist, A.R., Bardeleben, A., Hesse, S., 2007. The influence of treadmill inclination on the gait of ambulatory hemiparetic subjects. Neurorehabil Neural Repair 21, 76–80.
Woolley, S.M., 2001. Characteristics of gait in hemiplegia. Top Stroke Rehabil 7, 1–18.
Wortis, S.B., Marks, M., Hirschberg, G.G., Nathanson, M., 1951. Gait analysis in hemiplegia. Trans Am Neurol Assoc 56, 181–183.
Yang, J.F., Gorassini, M., 2006. Spinal and brain control of human walking: implications for retraining of walking. Neuroscientist 12, 379–389.
Zatsiorky, V.M., Werner, S.L., Kaimin, M.A., 1994. Basic kinematics of walking. Step length and step frequency. A review. J Sports Med Phys Fitness 34, 109–134.
Zehr, E.P., 2002. Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies. Eur J Appl Physiol 86, 455–468.

IX. ANNEXES

Annexe n° 1 : Echelle d'Ashworth modifiée (Bohannon et Smith 1987)

0	pas d'augmentation du tonus musculaire
1	légère augmentation du tonus musculaire avec simple sensation d'accrochage ou minime résistance en fin de course
1+	légère augmentation du tonus musculaire avec simple sensation d'accrochage suivie d'une minime résistance au cours de la première moitié de la course musculaire
2	augmentation importante du tonus musculaire durant toute la course musculaire mais le segment de membre reste facilement mobilisable
3	augmentation considérable du tonus musculaire le mouvement passif est difficile
4	rigidité segmentaire en flexion ou extension, le mouvement passif est impossible

Annexe n° 2 : Echelle internationale MRC (Medical research council of great britain)

Classification internationale qui permet de coter le déficit moteur sur une échelle de 0 à 5.

Testing Périphérique :

0. Absence de contraction décelable
1. Contraction palpable sans mouvement
2. Mouvement sans gravité
3. Mouvement contre gravité
4. Contraction contre forte résistance
5. Force normale, comparable au côté sain

Testing en cas d'atteinte centrale :

0. Aucun mouvement
1. Ebauche de commande volontaire
2. Mouvement volontaire inclus dans un schéma syncinétique
3. Mouvement volontaire sélectif et quantifiable

Annexe n° 3 : Questionnaire d'évaluation personnelle (IASTA-Y A et B ; Gauthier et Bouchard 1993) Echelle d'anxiété situationnelle STAY forme Y-A (anxiété état)

CONSIGNE : Voici un certain nombre d'énoncés que les gens ont l'habitude d'utiliser pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis encerclez le chiffre approprié à droite de l'exposé pour indiquer comment vous vous sentez présentement, c'est-à-dire à ce moment précis. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop sur chaque énoncé mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez en ce moment.

		Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
1.	Je me sens calme……..	1	2	3	4
2.	Je me sens en sécurité……..	1	2	3	4
3.	Je suis tendue……...	1	2	3	4
4.	Je suis triste……..	1	2	3	4
5.	Je me sens tranquille……	1	2	3	4
6.	Je me sens bouleversée……	1	2	3	4
7.	Je suis préoccupée actuellement par des contrariétés possibles……..	1	2	3	4
8.	Je me sens reposée……...	1	2	3	4
9.	Je me sens anxieuse…….	1	2	3	4
10.	Je me sens à l'aise……	1	2	3	4
11.	Je me sens sure de moi……	1	2	3	4
12.	Je me sens nerveuse…….	1	2	3	4
13.	Je suis affolée……...	1	2	3	4
14.	Je me sens sur le point d'éclater……..	1	2	3	4
15.	Je suis relaxée……..	1	2	3	4
16.	Je me sens nerveuse…….	1	2	3	4
17.	Je suis préoccupée……	1	2	3	4
18.	Je me sens surexcitée et fébrile……	1	2	3	4
19.	Je me sens joyeuse……...	1	2	3	4
20.	Je me sens bien……	1	2	3	4

Annexe n° 4 : Questionnaire d'évaluation personnelle (IASTA-Y A et B ; Gauthier et Bouchard 1993) Echelle de trait d'anxiété STAY forme Y-B (anxiété trait)

CONSIGNE : Voici un certain nombre d'énoncés que les gens ont l'habitude d'utiliser pour se décrire. Lisez chaque énoncé, puis encerclez le chiffre approprié à droite de l'exposé pour indiquer comment vous vous sentez en général. Il n'y a pas de bonnes ou de mauvaises réponses. Ne vous attardez pas trop sur chaque énoncé mais donnez la réponse qui vous semble décrire le mieux les sentiments que vous éprouvez de façon générale.

		Pas du tout	Un peu	Modérément	Beaucoup
1.	Je me sens bien……	1	2	3	4
2.	Je me fatigue rapidement…….	1	2	3	4
3.	Je me sens au bord des larmes…….	1	2	3	4
4.	Je souhaiterais être aussi heureuse que les autres semblent l'être…..	1	2	3	4
5.	Je perds de belles occasions parce que je n'arrive pas à me décider assez rapidement……..	1	2	3	4
6.	Je me sens reposée……..	1	2	3	4
7.	Je suis calme, tranquille et en paix……..	1	2	3	4
8.	Je sens que les difficultés s'accumulent au point que je ne peux pas en venir à bout……..	1	2	3	4
9.	Je m'en fait trop pour des choses qui n'en valent pas vraiment la peine…….	1	2	3	4
10.	Je suis heureuse……	1	2	3	4
11.	Je suis portée à prendre mal les choses……	1	2	3	4
12.	Je manque de confiance en moi……...	1	2	3	4
13.	Je me sens en sécurité……..	1	2	3	4
14.	J'essaie d'éviter de faire face à une crise ou une difficulté…….	1	2	3	4
15.	Je me sens mélancolique……	1	2	3	4
16.	Je suis contente……	1	2	3	4
17.	Des idées sans importance me passent par le tête et me tracassent….	1	2	3	4
18.	Je prends les désappointements tellement à cœur que je n'arrive pas à me les sortir de la tête……...	1	2	3	4
19.	Je suis une personne stable……..	1	2	3	4
20.	Je deviens tendue et bouleversée quand je songe à mes préoccupations actuelles……..	1	2	3	4

Annexe n° 5 : Rapport général des paramètres spatio-temporels de la marche

Fichier : Biodex – Exercice d'entraînement à la marche – Rapport général

Nom : Date :
Taille : Age :
Poids : Sexe :
Longueur jambe : Droite : _____m
Gauche : _____m

	Réel	Fourchette normale
Temps total de l'exercice	_____min	
Distance totale	_____m	
Vitesse moy de marche	_____ m/s	1.10-1.82 m/s
Cycle de pas moyen	_____cycle/s	0.76-1.12 cycles/s
Fréquence cardiaque moy	_____BPM	

	Droite	Gauche	Fourchette normale
Longueur de pas moy	_____	_____	0.63-0.93m
Coefficient d'écart	_____%	_____%	Ecart idéal < 13%
Distribution temps. D/G	_____%	_____%	Distr. idéale = 50%

Indice d'ambulation _____ Objectif = 100

L'indice d'ambulation est un pourcentage basé sur le quotient de distribution dans le temps et le cycle de pas moyen.

Observations :

Combined influence of corticospinal inputs and reciprocal inhibition on human ankle plantar flexor motoneuron activity during walking

Berthe Hanna-Boutros[1,2,3] • Maria Knikou [4,5,6] • Sina Sangari[1,2,3] • Louis-Solal Giboin[7] • Mohamed-Mounir El Mendili[1,2,3] • Alexandra Lackmy-Vallée[1,2,3] and Véronique Marchand-Pauvert[1,2,3]

(1) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR 7371, UMR_S 1146, LIB, F-75005, Paris, France

(2) CNRS, UMR 7371, LIB, F-75006, Paris, France

(3) INSERM, UMR_S 1146, LIB, F-75006, Paris, France

(4) The Graduate Center, City University of New York, New York, New York, USA

(5) Sensory Motor Performance Program, Rehabilitation Institute of Chicago, Chicago, Illinois, USA

(6) Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois, USA

(7) Sensorimotor performance laboratory, Konstanz University, Germany

Correspondence:
Dr. Véronique Marchand-Pauvert, PhD
LIB Inserm U1146/UPMC UMCR2/CNRS7371
Faculté de Médecine de l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC) Paris 6
GHU Pitié Salpêrière
91 bd de l'hôpital
75634 Paris cedex 13
FRANCE
Tel.: +33 1 42 16 11 20
Fax: +33 1 52 82 84 48
E-mail: veronique.marchand@upmc.fr

Abstract

The extent to which corticospinal and peripheral volleys interact to control group Ia interneurons mediating reciprocal inhibition during walking in humans, remains an open question. We thus investigated the corticospinal modulation of soleus H-reflex and reciprocal inhibition from ankle flexors onto extensors during standing and walking. The soleus H-reflex was conditioned by isolated or combined stimuli applied to the ipsilateral deep peroneal nerve (DPN) and to the contralateral primary motor cortex (using transcranial magnetic stimulation, TMS). The interstimulus intervals tested between DPN and PTN ranged from 1 to 3 ms to evaluate the level of reciprocal inhibition, and those between PTN and TMS were fixed at -4 and -2 ms to evaluate the corticospinal modulation of H-reflex. The effects of isolated (DPN or TMS alone) and combined stimuli (DPN + TMS) on soleus H-reflex were evaluated during standing and in early and late stance phase of walking. We found that the soleus H-reflex facilitation observed on combined stimuli changed according to the motor task, being larger during quiet standing than during walking, when compared to the algebraic sum of separate conditioning stimuli. Our findings suggest that the interaction between peripheral and corticospinal volleys at the level of group Ia inhibitory interneurons, which control motoneuron excitability, depends on the motor task. It is postulated that the activation of soleus motoneurons depends on direct corticospinal control during walking, while during standing, it is accompanied by less reciprocal inhibition likely due to corticospinal inhibitory control at presynaptic level of group Ia inhibitory interneurons.

Keywords: H-reflex, TMS, Ia interneurons, Motor control, Humans

Introduction

Locomotion is a complex motor behavior regulated by continuous integrated activity between supraspinal centers, spinal networks and sensory afferent feedback (Drew et al. 2002; Nielsen and Sinkjaer 2002; Knikou 2010; Barthélemy et al. 2011). Reciprocal inhibition is one of the segmental pathways that play a key role in the spinal reflex control of muscle synergies (Pierrot-Deseilligny and Burke 2012). Recordings of Ia inhibitory interneurons and lumbar motoneurons during fictive locomotion in spinal-transected cats, have shown that the hyperpolarization of soleus alpha motoneurons coincides with activity of Ia inhibitory interneurons (Pratt and Jordan 1987; Degtyarenko et al. 1996; Geertsen et al. 2011a). In humans, the level of reciprocal inhibition between ankle flexors and extensors is modulated during walking (Capaday et al. 1990; Petersen et al. 1999). Changes in reciprocal inhibition have been compared to those in motoneuron activity assessed with the level of electromyogram (EMG) but different relationships are reported. The first study reported a linear relationship between the level of reciprocal inhibition and the background EMG activity, without differences in the amount of inhibition during walking and tonic voluntary contraction at similar EMG levels (Capaday et al. 1990). On the contrary, the second study showed that at similar levels of EMG activity, the amount of reciprocal inhibition was less than that expected during walking, as compared to tonic voluntary contraction (Petersen et al. 1999). Therefore, the extent to which Ia inhibitory interneurons, mediating reciprocal inhibition, contribute to alternated activity between ankle muscles during human walking remains unclear.

Peripheral and descending inputs interact at spinal level to control Ia inhibitory interneurons in cats (Hultborn et al. 1971; 1976). In monkeys, intracortical stimulation revealed that the same interneurons mediate disynaptic inhibition to motoneurons evoked by corticospinal fibers and group Ia afferents from antagonistic muscles (Jankowska et al. 1976). In humans, combining peripheral nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation (TMS) of the primary motor cortex (M1) suggested spatial convergence of corticospinal and afferent inputs on Ia interneurons (Iles and Pisini 1992; Kudina et al. 1993). Further experiments using the same experimental design or comparing the modulation of H-reflex size during voluntary contractions confirmed a parallel control of spinal motoneurons and Ia interneurons (Geertsen et al. 2010; Geertsen et al. 2011b). Accordingly, reciprocal inhibition is modulated during motor tasks (Nielsen and Kagamihara 1992; Lavoie et al. 1997). However, the relative contribution of spinal vs. cortical control of antagonistic muscle pairs during movement, remains an opened question (Ethier et al. 2007; Geertsen et al. 2011b; Taube et al. 2011). Given the complex interaction between spinal and supraspinal structures during locomotion in humans, especially for the control of ankle muscles (Petersen et al. 2003), the question on how descending and peripheral inputs interact at the level of Ia inhibitory interneurons during locomotion needs further investigation.

Surprisingly, the result of coupling TMS and peripheral nerve stimulation to assess the level of reciprocal inhibition of soleus H-reflex during walking has never been reported, while we believe that this method could help to investigate the

spatial interaction between corticopsinal and afferent inputs from the antagonist to control agonist motoneuron activity during walking. We therefore used the classical experimental design coupling TMS and deep peroneal nerve (DPN) stimulation to investigate the effect of separate and combined stimuli on the amplitude of soleus H-reflex during walking, and we compared the results to those obtained during quiet standing. We hypothesized that corticospinal inputs influence differently the soleus H-reflex inhibition mediated by the antagonistic group Ia fibers during standing and walking, and that the depth of reflex depression varies depending on the task and the walking phase.

Materials and methods

Subjects

Experiments were performed in 15 healthy subjects (11 females, 28.5 ± 1.8 years old, range 22-44), all of whom gave informed written consent to the experimental procedures before participation to the study, which were approved by the ethics committee of the Pitié-Salpêtrière Hospital (CPP Ile de France VI). Subjects' consent and study procedures conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki.

Recordings

EMG activity of soleus and tibialis anterior (TA) muscles on the right side was recorded with bipolar surface electrodes (ZeroWire EMG, Aurion Srl, Milan, Italy). For the soleus muscle, the electrodes were placed medially on the posterior aspect of the leg, 2-3 cm below the gastrocnemius muscles. For the TA muscle, electrodes were placed on the anterior aspect of the leg, 10-15 cm below the patella. EMG activity was filtered (EMG bandwidth 10-500 Hz) and amplified (x 1,000) before being digitally stored (2000 Hz sampling rate) on a personal computer for offline analysis (Power 1401 and Signal Software, CED, Cambridge, UK).

Peripheral nerve stimulation and transcranial magnetic stimulation (TMS)

The right posterior tibial nerve (PTN) was stimulated with 1-ms rectangular electrical pulses delivered through surface electrodes via a constant current stimulator (DS7A, Digitimer Ltd, Hertfordshire, UK). A 7-cm^2 brass hemispheric electrode was placed at the popliteal fossa (cathode) and a 21-cm^2 brass plaque was placed proximal to the patella (anode). The optimal stimulation site was determined by palpation of the Achilles tendon upon stimulation at high intensities. At lower intensities, an H-reflex was present without an M-wave. The maximal motor response (Mmax) was measured in soleus EMG to normalize the M-responses and soleus test H-reflexes to counteract inter-subject variability. The intensity of PTN stimulation was adjusted to evoke a test H-reflex in soleus EMG about 25-35 % the Mmax with

subjects standing or during walking. We ensured that the test H-reflex was investigated on the ascending phase of its recruitment curve, while the M-responses were stable across subjects (Crone et al. 1990).

DPN stimulation was used as conditioning stimulus for the test soleus H-reflex. Stimulation was delivered via two 7-cm^2 brass hemispheric surface electrodes, placed distal to the head the fibula. The optimal stimulation site corresponded to the one that, at increased levels of intensity, selective ankle dorsiflexion without ankle eversion was present (Knikou 2010). The intensity of DPN stimulation was set at 1.1-1.2 times intensity for direct motor response in the TA EMG (motor threshold or MT), to produce significant inhibition in soleus motoneurons during walking (Petersen et al. 1999).

TMS of M1 was also utilized as a conditioning stimulus for the test soleus H-reflex. TMS was delivered through a double cone coil (Magstim Rapid, Whitland, UK) held over the longitudinal fissure at a position where the MEP in the right soleus EMG was the largest and the most reproducible in 5 consecutive trials. A customized helmet made with thermoplastic plaque modeled on the coil, was used to maintain the position of the coil over the head with a chinstrap. The coil cable was hold by an elastic restraint, which was fixed to the treadmill unweighing system (Fig. 1). This reduced the coil weight and softened the vertical oscillations. TMS was thus as stable as possible despite the vertical oscillations, which were softened by the elastic restraint. TMS threshold intensity for evoking a motor evoked potential (MEP), was evaluated during the same conditions of movement as during the experimental procedure, i.e. in the early and late stance phase of walking and during quiet standing. This active motor threshold (AMT) was retained when in more than 5 out of 10 consecutive trials, an MEP in soleus EMG $\leq$ 50 μV was evoked. TMS intensity was then adjusted at 0.95 x AMT to avoid possible superimposition of compound action muscle potentials produced by PTN stimuli (H-reflex) and TMS (MEP) in soleus EMG.

The effects of conditioning stimuli on soleus H-reflex were investigated during standing and walking. Before the recording sessions, we determined the threshold intensity for each paradigm of stimulation, and we evaluated the size of Mmax in soleus EMG in each task. This ensured that the conditions of stimulation were comparable between tasks.

[Insert **Figure 1** near here]

Experimental procedures

We first determined the time course of the short-latency soleus H-reflex depression induced by DPN stimulation at interstimulus intervals (ISIs) between 0 and 3 ms with subjects seated on a high stool at rest (Fig. 1A). At these ISIs, the soleus H-reflex depression reflects the level of reciprocal inhibition on soleus motoneurons (Pierrot-Deseilligny and Burke 2012). The ISI at which the soleus H-reflex was more depressed was used to study the modulation of reciprocal inhibition during walking and varied from 1 to 3 ms across subjects (2 ms in 11/15 subjects, 3 ms in 3/15 and 1 ms in the last remaining subject).

Then, a pressure transducer was placed on the right heel in order to detect the time of heel contact and to trigger the test (soleus H-reflex) and conditioning stimuli (DPN and/or TMS) based on the EMG activity during walking. Subjects walked on the treadmill (Biodex Medical Systems Inc., Shirley, New York, USA) for 5-10 minutes before recordings, to accustom themselves to treadmill walking and to determine the preferred treadmill speed (range 2.8 - 4.2 km/h; 3.6 ± 0.1, mean ± standard error of the mean, SEM). EMG recordings in soleus and TA were rectified and averaged (N = 20) to evaluate the pattern of EMG activity across the gait cycle, according to the time of heel contact (Fig. 2C). Then, we determined the delay corresponding to early (beginning of soleus activity) and late stance (deactivation of soleus) phase at approximately similar levels of EMG activity.

PTN stimuli and TMS and/or DPN stimuli were delivered with subjects standing and at the early and late stance phases of a step cycle (Fig. 1B). For each motor task (standing/walking), we established the effects of isolated DPN stimulation or TMS, and the effect of combined stimuli (DPN + TMS) on the soleus H-reflex. For each subject, a recording session consisted of 1) 20 PTN stimuli alone to produce the test H-reflex, 2) 20 PTN preceded by DPN stimulation to establish the level of reciprocal inhibition, 3) 20 PTN stimuli followed by TMS at the ISI of -4 and -2 ms, to investigate the corticospinal influence on the soleus H-reflex size, and 4) 20 PTN stimuli combined with DPN stimuli and TMS, to investigate to what extent afferents from antagonist and corticospinal inputs interact and how they influence the soleus H-reflex size. These 4 different stimulating conditions were randomly alternated during the recording session, while stimulations were delivered at 0.33 Hz. Two recording sessions were performed while the subjects were standing up and during walking. In one session, TMS was delivered 4 ms after PTN stimulation (ISI -4 ms), and in the second session TMS was delivered 2 ms after PTN stimulation (ISI -2 ms). The effect of TMS were investigated at 2 ISIs only because the maximal short-latency influence of TMS on soleus H-reflex manifested at these ISIs (see Discussion; Kudina et al. 1993; Petersen et al. 1998).

Offline data analysis

All soleus H-reflexes and M-responses were measured as peak-to-peak amplitude. The soleus H-reflexes and M-responses of the test and conditioned H-reflexes were normalized to the soleus Mmax recorded while standing or walking. The mean amplitude of the rectified EMG was measured to compare the level of background EMG activity during standing and in early and late stance phases of walking. Mean values are indicated ± 1 SEM. Differences between conditioned and test H-reflexes, both expressed as a percentage of the mean amplitude of the test H-reflex, were used to evaluate the level of reciprocal inhibition, the effects of corticospinal inputs and the effects of combined stimuli. The algebraic sum of the effects of separate stimuli was also estimated to evaluate the net effect at the motoneuron level, which was compared with the effects from combined stimuli.

Statistics

Two-tailed paired t-tests were performed to compare the test and conditioned H-reflexes in each subject. We used one-sample t tests to analyze the level of reciprocal inhibition and corticospinal facilitation for all subjects. Because of heterogeneous data distribution and variance, non-parametric Friedman tests were performed to compare between tasks, the level of background EMG activity, the size of the test H-reflexes and M-responses, and the difference between the net effect at motoneuron level and the effects of combined stimuli across all subjects. When Friedman test provided significant *P* values, Wilcoxon signed rank tests were performed for comparison of two means. Multiple linear regression analyses were undertaken to test the relationships between the background EMG activity, the size of the test H-reflex and motor tasks on the level of reciprocal inhibition and the effects of corticospinal inputs. Statistical analysis was conducted using StatEL software (www.adscience.eu) and the significance level was set at P value < 0.05.

Results

ISI for reciprocal inhibition

The optimal ISI between DPN and PTN stimuli to produce reciprocal inhibition in soleus motoneurons was determined at the beginning of the experiment in each subject while seated (Fig. 1A). Figure 2A shows non-rectified waveform averages (N = 20) of the control and conditioned soleus H-reflex from one representative subject, while the corresponding difference between the mean amplitude of the control and conditioned soleus H-reflexes at each ISI tested is shown in Figure 2B. DPN stimulation significantly depressed the soleus H-reflex at 2 ms ISI. On average, the optimal ISI for reciprocal inhibition was 2.1 ± 0.1 ms, ranging between 1 and 3 ms across subjects.

[Insert **Figure 2** near here]

Comparison of background activity during walking and standing

Stimulations were delivered at early and late stance phase of walking at delays corresponding to the ascending and descending phase of soleus EMG burst, i.e. during the activation and deactivation of soleus EMG during the stance phase of a step cycle (Fig. 2C). On average, stimulation was delivered 248.0 ± 15.0 ms and 566.0 ± 18.2 ms after the heel contact, respectively. This corresponded to 20.9 ± 1.2 % and 46.5 ± 0.7 % the total duration of the step cycle. These delays were chosen based on each subject's EMG walking pattern, in order to study the effects of conditioning stimuli at approximately similar level of EMG activity at early and late stance. Despite our efforts, the mean background activity across subjects was slightly smaller at early stance compared to that observed at late stance. During

quiet standing, the mean level of EMG activity was even smaller (Fig. 2D), and the differences between tasks were statistically significant (Friedman test, $P < 0.001$; Table 1).

The intensity of PTN stimuli was monitored based on the size of the M-response and H-reflex in the soleus EMG. On average, the size of the M-response did not change between tasks (Friedman test, $P = 0.94$; Table 1) but the soleus H-reflex was smaller during quiet standing compared to walking (Friedman test, $P < 0.01$; Table 1).

The AMT for evoking an MEP in soleus EMG was evaluated in each motor task, before the recording sessions. On average, the AMT was higher in quiet standing than during walking (Friedman test, $P < 0.001$; Table 1).

[Insert **Table 1** near here]

H-reflex suppression produced by DPN stimulation

Figure 3A shows non-rectified waveform averages of the conditioned and test soleus H-reflexes in one representative subject at early and late stance phases and during standing. DPN stimulation reduced significantly the soleus H-reflex size especially at late stance and during standing (paired t tests, $P < 0.05$). On average, the soleus H-reflex depression was small and did not reach a statistically significant level at early stance (-4.2 ± 2.9 % the size of the mean test response; *t* test, $P = 0.16$). In contrast, the soleus H-reflex depression was large at late stance (-10.6 ± 2.4 %, $P < 0.01$) and during standing (-9.0 ± 1.4 %, $P < 0.001$; Fig. 3B). However, the level of reciprocal inhibition could have been influenced by the different levels of soleus background EMG activity and the size of the test H-reflex (Table 1). Multiple linear regression analysis performed to determine whether the level of reciprocal inhibition was influenced by these parameters, showed that the resulting correlation coefficient did not reach a statistically significant level ($r = 0.23$, $P = 0.52$). This result indicates that reciprocal inhibition in soleus motoneurons was not influenced by the background EMG ($P = 0.74$), test H-reflex size ($P = 0.81$), or motor task ($P = 0.30$).

[Insert **Figure 3** near here]

H-reflex modifications evoked by TMS over the primary motor cortex

Figure 4A shows the waveform averages of the test H-reflex and TMS-conditioned H-reflex during walking and standing (same subject as in Fig. 3A) at -2 ms ISI between TMS and PTN stimulation. TMS increased the H-reflex size at early stance and during standing (paired t-tests, $P < 0.05$). Figure 4B shows the mean difference between conditioned and test reflexes for all subjects at -4 and -2 ms ISIs. On average, TMS increased the soleus H-reflex, especially at early stance and during standing at -2 ms ISI (21.0 ± 4.5 vs. 12.9 ± 3.2 % the mean test size, respectively; t-tests, $P < 0.01$), compared with late stance (7.3 ± 4.9 %, $P = 0.16$). Based on this finding, we further compared the level of corticospinal

facilitation at ISI -2 ms between tasks, taking into account the background EMG activity, the H-reflex test size and TMS intensity (AMT was higher in standing and TMS intensity was adjusted at 0.95 x AMT in all tasks; Table 1). Multiple linear regression analysis revealed non-significant correlation coefficient (r = 0.39, P = 0.14), indicating that the level of corticospinal facilitation was not influenced by these parameters (background EMG, P = 0.59; test H-reflex size, P = 0.07; TMS, P = 0.07; motor task, P = 0.32).

[Insert **Figure 4** near here]

H-reflex modifications after combined stimuli

To determine how peripheral and descending inputs interact to influence alpha motoneuron activity during standing and walking, we compared the sum of the effects of separate DPN stimuli and TMS on the soleus H-reflex (net effect) to the effect of combined DPN and TMS stimulation, which were delivered respectively 1-3 ms before and 2 ms after PTN stimulation (triple stimulation; Fig. 1C). Figure 5 shows the mean net effect and the mean effect of combined stimuli in each task for all subjects. During walking, TMS combined with DPN stimulation increased the soleus H-reflex size in early stance (t-test, $P < 0.01$) but did not produce any significant changes in late stance (P = 0.79). During quiet standing, summation of corticospinal and afferent inputs was expected to induce no significant changes, but the combined stimuli increased significantly the soleus H-reflex size ($P < 0.01$). Friedman test revealed a significant difference between early-late stance phase and standing ($P < 0.001$). Specifically, no significant differences were found between the net effect and the effect of combined stimuli at early and late stance (Wilcoxon signed rank test, P = 0.23 and 0.33, respectively), but a significant increase of the soleus H-reflex was found during quiet standing following combined stimuli, as compared to the algebraic sum of the two inputs ($P < 0.05$).

[Insert **Figure 5** near here]

Discussion

The main result of the present study is that, during standing, combined stimulation of TA group Ia afferents and TMS over M1 produced a larger soleus H-reflex facilitation than that expected based on the effects of separate stimuli. During walking, the effect on combined stimuli did not differ from the algebraic summation of the effects produced by separate stimuli. This new finding further supports the interaction between descending inputs and peripheral afferents exerted between antagonistic muscles at segmental level to control alpha motoneuron excitability in humans but the interaction depends on the motor task.

Reciprocal inhibition during motor tasks

The short-latency (1 to 5 ms ISI) soleus H-reflex inhibition and the medium-latency (30-35 ms) soleus EMG suppression after DPN stimulation have been extensively used to investigate the reciprocal inhibition between ankle antagonistic muscles in humans (Pierrot-Deseilligny and Burke 2012). During walking, the reciprocal inhibition of soleus motoneurons is stronger during the swing phase than during the stance phase (Petersen et al. 1999; Mummidisetty et al. 2013). Accordingly, it has recently been shown in cats that reciprocal group Ia interneurons contribute to the hyperpolarization of antagonistic motoneurons during fictive locomotion and that the central pattern generator drives the motoneurons of one muscle group and the Ia interneurons projecting to the antagonistic motoneurons in parallel (Geertsen et al. 2011b). Here, we investigated how reciprocal inhibition is modulated when the target motoneurons are active during walking and standing, using stimuli at 1-1.2 x MT. At these intensities, group Ib (Pierrot-Deseilligny et al. 1981) and/or recurrent inhibition (Baret et al. 2003) may have influenced the level of reciprocal inhibition in soleus motoneurons. Indeed, group Ib inhibition is depressed, and even reversed into excitation during the walking stance phase (Stephens and Yang 1996; Marchand-Pauvert and Nielsen 2002; Faist et al. 2006), which might account for the small decrease of reciprocal inhibition at early stance. On the other hand, Renshaw cells activated by motor axons from ankle plantarflexors likely had no effect on Ia interneurons controlling soleus motoneurons given that no change in recurrent inhibition has been reported between walking and standing in TA muscle (Lamy et al. 2008).

In previous studies, the amount of reciprocal inhibition increased with the level of background EMG, but the level of inhibition was comparable between tonic contraction and walking at similar level of EMG activity (Capaday et al. 1990) or less during walking than that expected during grading dynamic voluntary plantarflexions (Petersen et al. 1999). In the present study, we found again an increase in reciprocal inhibition with background activity only during walking; the inhibition was similar in standing and late stance of walking while the background EMG was smaller in standing. Although the statistical analysis failed to reveal any significant difference, it is interesting to note that the inhibition tended to be less in early stance, during soleus activation and it was increased during soleus deactivation while the background EMG was larger. The motoneuron background activity itself, whether assessed with the level of background EMG or the H-reflex size (which changed as the EMG level; Table 1), is therefore not sufficient to explain the changes in the amount of reciprocal inhibition, confirmed by the result of the statistical analysis. Indeed, the conditioned response depends also on the excitability of other pathways, like the excitation produced by group Ib afferents which is particularly opened during walking (Stephens and Yang 1996; Marchand-Pauvert and Nielsen 2002). The changes in reciprocal inhibition might not be due to a change in the excitability of Ia inhibitory interneurons *per se* but to a change in the balance between excitation and inhibition at motoneuron level, which varies between motor tasks.

Corticospinal excitation during motor tasks

TMS over the contralateral M1 results in complex modulations of the soleus H-reflex, including short-latency facilitation, due to the convergence of corticospinal and group Ia afferent inputs at motoneuron level, manifesting at ISIs between -5 and -1 ms and followed 10 ms later by a period of inhibition (Iles and Pisini 1992; Petersen et al. 1998). This TMS-induced soleus H-reflex modulation pattern does not change with subjects at rest or during walking (Petersen et al. 1998). In the present study, we used the same ISIs as in the study of Kudina and colleagues (Kudina et al. 1993), but these authors numbered the ISI between PTN and TMS, while we numbered the ISI between TMS and PTN, which explains the opposite signs of the ISI between the two studies. During walking, only facilitation has been observed at these ISIs and it was larger and had a lower threshold than during tonic plantar flexion, especially when evoked by TMS and not by transcranial electrical stimulation (Petersen et al. 1998). These results were attributed to a greater corticospinal excitation of soleus motoneurons due to enhanced cortical excitability, indicating that the command from the motor cortex is particularly involved in soleus activity during walking.

The novelty of the present study is that the short-latency facilitation was larger at early stance, as compared to late stance or quiet standing, but the difference did not reach the statistical significant level when taking into account the background EMG activity, the test size of H-reflex and TMS intensity as co-variables. Indeed, these parameters might poorly influence the facilitation because the facilitation was greater in early stance compared to late stance while the level of EMG, the H-reflex size and the TMS intensity were similar during the 2 walking phases. This suggests that other parameters might account for the enhanced corticospinal facilitation at early stance, when soleus muscle is active, as shown previously (Petersen et al. 1998).

Interaction between Ia interneurons and corticospinal inputs

The main result of the present study and novelty in the field is that, depending on the motor task, the effects of combined peripheral and cortical stimulations on soleus motoneurons differed from that expected when summing the effects produced by the same inputs delivered separately. Combined stimulation did not produce any extra effect on the soleus H-reflex during walking, while during standing, the H-reflex facilitation was larger than what we could expect if there were a linear summation of the descending and peripheral afferent inputs at the motoneuron level.

To limit the duration of the experimental procedure, we chose to investigate only 2 ISIs between peripheral nerve stimulations and TMS (-4 and -2 ms) while in previous studies, a full time course of TMS-induced modulation of the soleus H-reflex size was investigated (ISIs between -5 and 10 ms and until 30 ms; Iles and Pisini 1992; Kudina et al. 1993; Petersen et al. 1998; Taube et al. 2011; Kubota et al. 2014). In 4 studies, the experiments were performed while sitting, and in the study dealing with walking, only 1 conditioning paradigm was tested, which was less constraining

than our experimental design. However, we believe that the 2 ISIs we tested were sufficient to address our question. First, our objective was to evaluate the interaction at spinal level, which accounts for our interest only in short ISIs. Second, while the short latency facilitation may be followed by short latency inhibition in some subjects (especially in resting conditions; Iles and Pisini 1992), which results from the interaction between the corticospinal volleys and group Ia interneurons (Kubota et al. 2014), the main effect observed during movement, especially during walking, was excitatory (Petersen et al. 1998). Accordingly, we found a significant TMS-induced short-latency inhibition of soleus H-reflex at one of these ISIs in 4 out of the 15 subjects but across subjects, the mean effect of TMS was excitatory. However, a modulation of reciprocal inhibition would have altered the short-latency corticospinal facilitation given its ability to truncate the monosynaptic group Ia excitation in motoneurons (Araki et al. 1960). Therefore, we assume that the level of TMS-induced short-latency facilitation of soleus H-reflex depends, at least in part, on the level of reciprocal inhibition and that a strong modulation of this inhibition likely had influenced the level of corticospinal facilitation.

In resting subjects, it has been shown that the combination of peripheral nerve stimulation from the antagonist and TMS could result in a greater inhibition only if one of them was subliminal for inhibition. If both stimulations are supra-threshold for inhibition, the combined stimulation results in less inhibition due to saturation (Kudina et al. 1993). Here, such a mechanism could have occurred at late stance because we did not observe any inhibition, as expected based on the algebraic summation. However, TMS hardly modified the soleus H-reflex at this delay during walking, and inhibition could have been greater. Indeed, when we tested the optimal ISI between DPN and PTN stimulations for reciprocal inhibition at the beginning of the experiment, the subjects were at rest in sitting position and we found on average larger inhibition than during the late stance phase of walking (-13.8 ± 2.2 % vs. -10.6 ± 2.4, respectively). The absence of extra effect during walking suggests no significant interaction between corticospinal inputs and Ia inhibitory interneurons at early- and late-stance phases of walking. It further implies that the reciprocal inhibition is not modified, and that the cortical facilitation of soleus motoneurons during walking is increased (Capaday et al. 1990; Petersen et al. 1998).

During standing, the combined stimulation produced larger soleus H-reflex facilitation, suggesting that the peripheral afferents and descending inputs interacted to produce a greater excitation on soleus motoneurons. The extra-facilitation observed during standing reached the same level of facilitation than at early stance of walking while the corticospinal facilitation produced by isolated TMS was larger at early stance than during standing (compare Figs. 4 and 5). Therefore, an increase in corticospinal facilitation cannot account for the extra-facilitation observed during standing. Moreover, the extra-facilitation was observed at 3-5 ms ISIs between DPN and TMS. Therefore, a possible change in cortical excitability after DPN stimulation could not have contributed to the extra-facilitation during standing because such trans-cortical facilitation is observed at longer ISIs (more than 50 ms; Christensen et al. 1999). Another possibility

is that corticospinal descending inputs produced by TMS depressed group Ia interneurons leading to less reciprocal inhibition and increased soleus motoneuron excitability.

In cats, presynaptic control of group Ia afferent terminals mediating disynaptic reciprocal inhibition and monosynaptic excitation in motoneurons are controlled in parallel (Enríquez-Denton et al. 2000). In humans, presynaptic inhibition of Ia afferent terminals mediating monosynaptic excitation in motoneurons, is increased during standing (Katz et al. 1988). Therefore, the extra-facilitation of the soleus H-reflex produced by combined peripheral and cortical stimulations during standing could be due to increased presynaptic control of inhibitory Ia interneurons. Because we did not find any modification of reciprocal inhibition between tasks, this presynaptic control of Ia interneurons may be very potent when there is a substantial corticospinal inflow produced artificially with TMS over M1.

It should be noted that the presynaptic control of the synapse between Ia afferent terminals and motoneurons is also increased during walking (Faist et al. 2006; Mummidisetty et al. 2013). If TMS had a similar effect on the presynaptic control of monosynaptic Ia excitation and reciprocal inhibition, then this would lead to less TMS-induced facilitation of the soleus H-reflex during standing than during walking, which was the case (see results and Petersen et al. 1998).

Functional considerations

While reciprocal inhibition *per se* did not change between tasks, we found a greater facilitation of the soleus H-reflex at the early stance phase of walking and during standing, which is related to the activity of soleus motoneurons among different motor tasks. However, during standing, the TMS-induced soleus H-reflex facilitation likely resulted from descending activation of soleus motoneurons and inhibition of Ia inhibitory interneurons in parallel. During walking, the cortical excitability is increased compared to standing, and the direct corticospinal excitation of soleus motoneurons is enhanced (Petersen et al. 1998), which might help in the recruitment of high threshold motoneurons for the fast, dynamic and powerful soleus contraction. During standing, the corticospinal facilitation in motoneurons is weaker but sufficient to activate low-threshold motoneurons required to maintain the weak and long-lasting soleus contraction to maintain the upright posture. Reducing reciprocal inhibition in parallel assists the descending command onto soleus motoneurons and helps to increase their excitability.

Co-contraction of antagonistic muscle pairs is necessary to stabilize the ankle joint (Misiaszek et al. 2000; Iles et al. 2007). During co-contraction, reciprocal inhibition is decreased (Nielsen and Kagamihara 1992). During quiet standing, the control of balance might be different than during stabilized gait and may require constant adjustments of synergistic activity between antagonists (activation of ankle plantarflexors and inhibition of dorsiflexors). Corticospinal control on both Ia interneurons and motoneurons may assist such a fine control between ankle muscles.

Conclusion

The interaction between spinal motoneurons, group Ia inhibitory interneurons and corticospinal descending motor volleys as well as their relative contribution to ankle plantar flexor motoneuron activity depends on the motor task. More interaction between descending inputs and group Ia interneurons during quiet standing was present, likely to reinforce the tonic activation of soleus motoneurons.

Acknowledgments

This work was supported by UPMC Université Paris 6, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale (IRME) and INSERM. M.K. was supported from the Human Frontier Science Program (ST-000189-2008). L.-S.G, S.S. and M.-M.EM. were supported by a grant from UPMC Université Paris 6 (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche).

References

Araki T, Eccles JC, Ito M (1960) Correlation of the inhibitory post-synaptic potential of motoneurones with the latency and time course of inhibition of monosynaptic reflexes. J Physiol 154:354–377.

Baret M, Katz R, Lamy JC, et al. (2003) Evidence for recurrent inhibition of reciprocal inhibition from soleus to tibialis anterior in man. Exp Brain Res 152:133–136.

Barthélemy D, Grey MJ, Nielsen JB, Bouyer L (2011) Involvement of the corticospinal tract in the control of human gait. Prog Brain Res 192:181–197. doi: 10.1016/B978-0-444-53355-5.00012-9

Capaday C, Cody FW, Stein RB (1990) Reciprocal inhibition of soleus motor output in humans during walking and voluntary tonic activity. J Neurophysiol 64:607–616.

Christensen LO, Morita H, Petersen N, Nielsen J (1999) Evidence suggesting that a transcortical reflex pathway contributes to cutaneous reflexes in the tibialis anterior muscle during walking in man. Exp Brain Res 124:59–68.

Crone C, Hultborn H, Mazières L, et al. (1990) Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. Exp Brain Res 81:35–45.

Degtyarenko AM, Simon ES, Burke RE (1996) Differential modulation of disynaptic cutaneous inhibition and excitation in ankle flexor motoneurons during fictive locomotion. J Neurophysiol 76:2972–2985.

Drew T, Jiang W, Widajewicz W (2002) Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat. Brain Res Rev 40:178–191. doi: 10.1016/S0165-0173(02)00200-X

Enríquez-Denton M, Nielsen J, Perreault M-C, et al. (2000) Presynaptic control of transmission along the pathway mediating disynaptic reciprocal inhibition in the cat. J Physiol 526:623–637. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00623.x

Ethier C, Brizzi L, Giguère D, Capaday C (2007) Corticospinal control of antagonistic muscles in the cat. Eur J Neurosci 26:1632–1641. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05778.x

Faist M, Hoefer C, Hodapp M, et al. (2006) In humans Ib facilitation depends on locomotion while suppression of Ib inhibition requires loading. Brain Res 1076:87–92. doi: 10.1016/j.brainres.2005.12.069

Geertsen SS, Ruit M van de, Grey MJ, Nielsen JB (2011a) Spinal inhibition of descending command to soleus motoneurons is removed prior to dorsiflexion. J Physiol 589:5819–5831. doi: 10.1113/jphysiol.2011.214387

Geertsen SS, Stecina K, Meehan CF, et al. (2011b) Reciprocal Ia inhibition contributes to motoneuronal hyperpolarisation during the inactive phase of locomotion and scratching in the cat. J Physiol 589:119–134. doi: 10.1113/jphysiol.2010.199125

Geertsen SS, Zuur AT, Nielsen JB (2010) Voluntary activation of ankle muscles is accompanied by subcortical facilitation of their antagonists. J Physiol 588:2391–2402. doi: 10.1113/jphysiol.2010.190678

Hultborn H, Illert M, Santini M (1976) Convergence on Interneurones Mediating the Reciprocal Ia Inhibition of Motoneurones I. Disynaptic Ia Inhibition of Ia Inhibitory Interneurones. Acta Physiol Scand 96:193–201. doi: 10.1111/j.1748-1716.1976.tb10188.x

Hultborn H, Jankowska E, Lindström S (1971) Recurrent inhibition of interneurones monosynaptically activated from group Ia afferents. J Physiol 215:613–636.

Iles JF, Baderin R, Tanner R, Simon A (2007) Human standing and walking: comparison of the effects of stimulation of the vestibular system. Exp Brain Res 178:151–166.

Iles JF, Pisini JV (1992) Cortical modulation of transmission in spinal reflex pathways of man. J Physiol 455:425–446.

Jankowska E, Padel Y, Tanaka R (1976) Disynaptic inhibition of spinal motoneurones from the motor cortex in the monkey. J Physiol 258:467–487.

Katz R, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E (1988) Changes in presynaptic inhibition of Ia fibres in man while standing. Brain 111:417–437. doi: 10.1093/brain/111.2.417

Knikou M (2010) Neural control of locomotion and training-induced plasticity after spinal and cerebral lesions. Clin Neurophysiol 121:1655–1668. doi: 10.1016/j.clinph.2010.01.039

Kubota S, Uehara K, Morishita T, et al. (2014) Inter-individual variation in reciprocal Ia inhibition is dependent on the descending volleys delivered from corticospinal neurons to Ia interneurons. J Electromyogr Kinesiol 24:46–51. doi: 10.1016/j.jelekin.2013.11.004

Kudina L, Ashby P, Downes L (1993) Effects of cortical stimulation on reciprocal inhibition in humans. Exp Brain Res 94:533–538.

Lamy J-C, Iglesias C, Lackmy A, et al. (2008) Modulation of recurrent inhibition from knee extensors to ankle motoneurones during human walking. J Physiol 586:5931–5946. doi: 10.1113/jphysiol.2008.160630

Lavoie BA, Devanne H, Capaday C (1997) Differential Control of Reciprocal Inhibition During Walking Versus Postural and Voluntary Motor Tasks in Humans. J Neurophysiol 78:429–438.

Marchand-Pauvert V, Nielsen JB (2002) Modulation of heteronymous reflexes from ankle dorsiflexors to hamstring muscles during human walking. Exp Brain Res 142:402–408.

Misiaszek JE, Stephens MJ, Yang JF, Pearson KG (2000) Early corrective reactions of the leg to perturbations at the torso during walking in humans. Exp Brain Res 131:511–523.

Mummidisetty CK, Smith AC, Knikou M (2013) Modulation of reciprocal and presynaptic inhibition during robotic-assisted stepping in humans. Clin Neurophysiol 124:557–564. doi: 10.1016/j.clinph.2012.09.007

Nielsen J, Kagamihara Y (1992) The regulation of disynaptic reciprocal Ia inhibition during co-contraction of antagonistic muscles in man. J Physiol 456:373–391.

Nielsen JB, Sinkjaer T (2002) Reflex excitation of muscles during human walking. Adv Exp Med Biol 508:369–375.

Petersen N, Christensen LOD, Nielsen J (1998) The effect of transcranial magnetic stimulation on the soleus H reflex

during human walking. J Physiol 513:599–610.

Petersen N, Morita H, Nielsen J (1999) Modulation of reciprocal inhibition between ankle extensors and flexors during walking in man. J Physiol 520:605–619.

Petersen NT, Pyndt HS, Nielsen JB (2003) Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. Exp Brain Res 152:1–16. doi: 10.1007/s00221-003-1537-y

Pierrot-Deseilligny E, Burke D (2012) Spinal and corticospinal mechanisms of movement. Cambridge University Press, New York

Pierrot-Deseilligny E, Morin C, Bergego C, Tankov N (1981) Pattern of group I fibre projections from ankle flexor and extensor muscles in man. Exp Brain Res 42:337–350.

Pratt CA, Jordan LM (1987) Ia inhibitory interneurons and Renshaw cells as contributors to the spinal mechanisms of fictive locomotion. J Neurophysiol 57:56–71.

Stephens MJ, Yang JF (1996) Short latency, non-reciprocal group I inhibition is reduced during the stance phase of walking in humans. Brain Res 743:24–31.

Taube W, Lundbye-Jensen J, Schubert M, et al. (2011) Evidence That the Cortical Motor Command for the Initiation of Dynamic Plantarflexion Consists of Excitation followed by Inhibition. PLoS ONE 6:e25657. doi: 10.1371/journal.pone.0025657

Tables

Table 1. Background EMG activity and stimulating conditions

	Early stance	**Late stance**	**Standing**
EMG	48.8 ± 6.1	59.3 ± 6.6	22.1 ± 2.6***
M response	3.2 ± 0.7	3.7 ± 0.9	2.4 ± 0.8
H-reflex	34.9 ± 2.7	37.8 ± 5.1	24.9 ± 3.1**
AMT	44.1 ± 1.2	44.7 ± 1.7	50.3 ± 1.9***

EMG: Mean soleus background EMG activity corresponding to each tested position (mV). **M response**: Mean amplitude of soleus M-response expressed as a % the homologous Mmax. **H-reflex**: Mean amplitude of the soleus test H-reflex expressed as a % the homologous Mmax. **AMT**: Mean TMS intensity (% maximal stimulator output) at AMT for each position and phase of walking tested. $^{**}P < 0.01$, $^{***}P < 0.01$ (Friedman tests).

Figures

Fig. 1 Experimental designs. (A) Experimental position and interstimulus intervals (ISI) between posterior tibial (PTN, test stimuli) and deep peroneal (DPN, conditioning stimuli) nerves used to establish reciprocal inhibition of the soleus

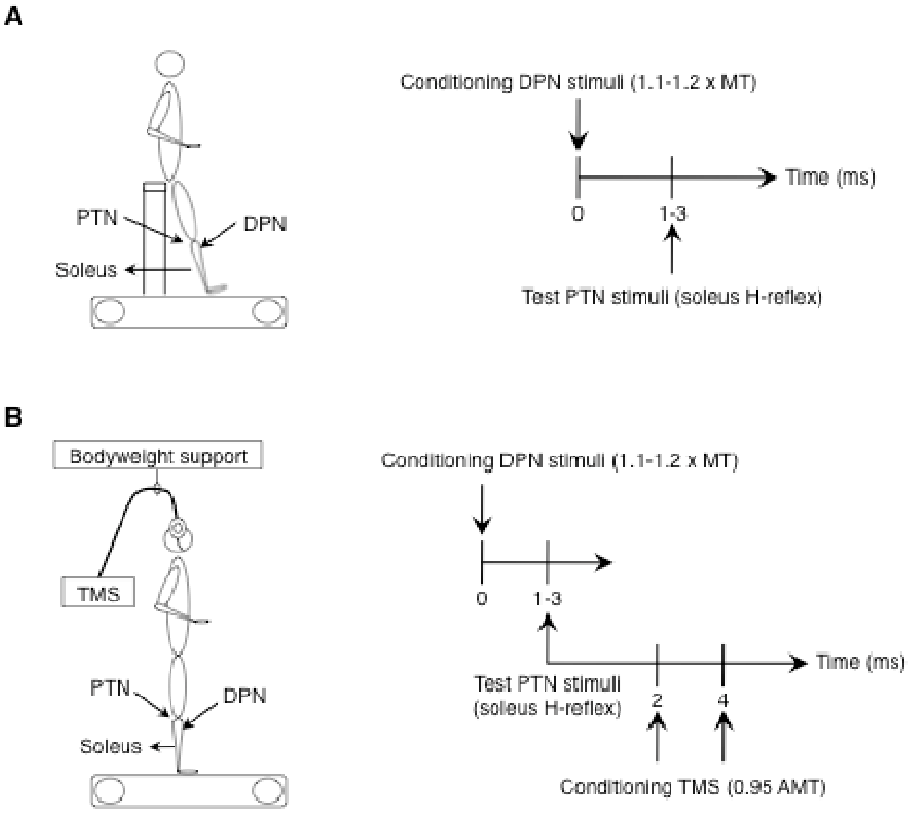
H-reflex with subjects seated. (B) Experimental position and ISI between conditioning transcranial magnetic stimulation (TMS) and reciprocal inhibition of the soleus H-reflex (triple stimulation paradigm).

Fig. 2 ISI for reciprocal inhibition and EMG activity during walking. (A) Non rectified waveform averages (N = 20) of the test (black line) and conditioned (grey line) H-reflexes from one representative subject during seated. Conditioning stimuli were applied to the deep peroneal nerve (DPN) at 1-1.5 x MT and interstimulus interval (ISI) was 2 ms. (B) Difference between conditioned and mean test H-reflex (% the mean test H-reflex) in the same subject as in A, plotted against the ISI (ms) between DPN and PTN stimuli. Vertical bars are ± 1 SEM. (C and D) Mean rectified EMG activity in soleus (upper traces) and TA (lower traces) muscles during walking (left panels) and during quiet standing (right panels), in one subject. Abscissa was expressed as a percentage of the total duration of the step cycle in C and in ms in D. Vertical arrows in C indicate when stimuli were delivered at early and late stance phases of walking.

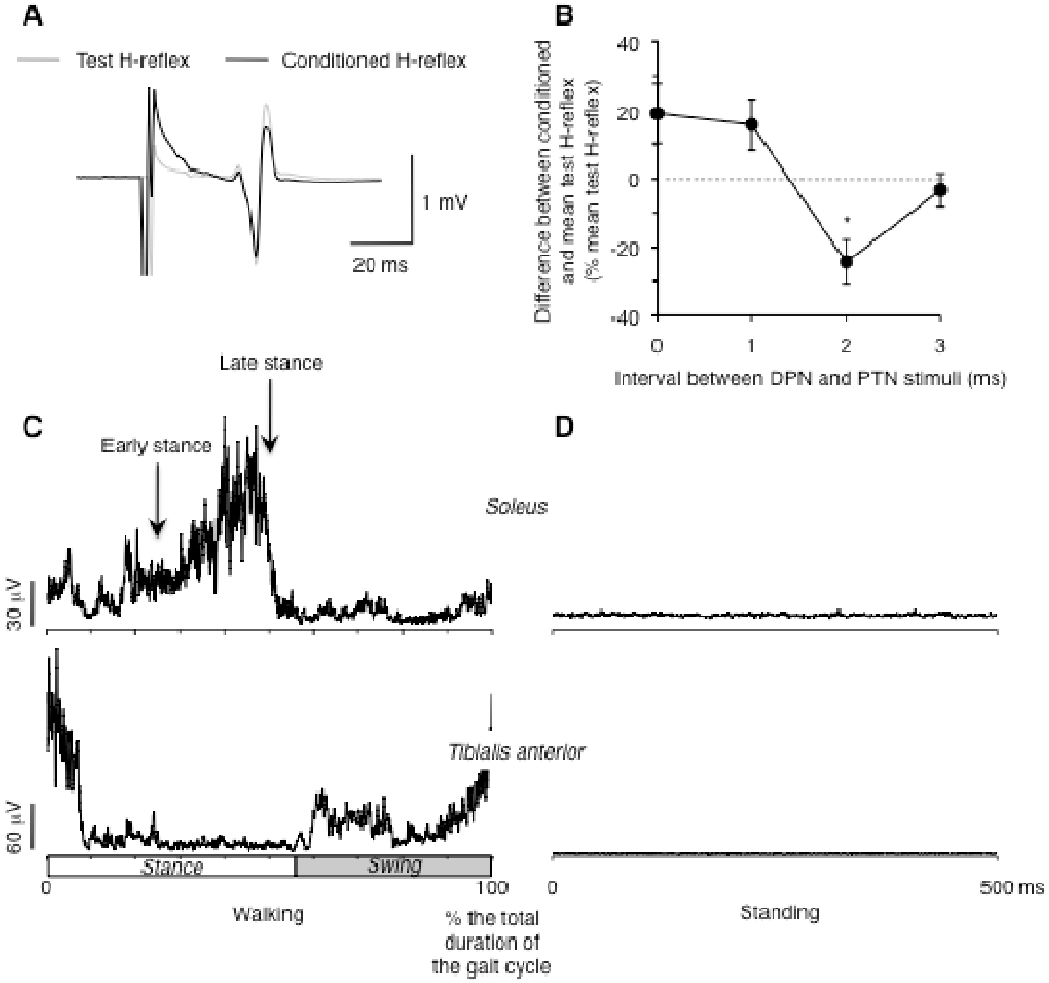
Fig. 3 Reciprocal inhibition during walking and standing. (A) Non rectified waveform averages (N = 20) of the test (black line) and conditioned (grey line) soleus H-reflexes from one subject at early stance (upper traces) and late stance (middle traces) phases of walking, and during quiet standing (lower traces). Conditioning stimuli were applied to the deep peroneal nerve (DPN) at 1-1.5 x MT and interstimulus interval (ISI) was 2 ms. (B) Overall mean difference between conditioned and mean test H-reflex (% the mean test H-reflex) during each task from all subjects. Vertical bars are ± 1 SEM.

Fig. 4 Corticospinal soleus H-reflex facilitation during walking and standing. (A) Non rectified waveform averages (N = 20) of the test (black line) and conditioned (grey line) soleus H-reflexes from one subject at early stance (upper traces) and late stance (middle traces) phases of walking, and during quiet standing (lower traces). TMS conditioning stimuli were set at 0.95 x AMT and the interstimulus interval (ISI) was -2 ms. (B) Overall mean difference between conditioned and test H-reflex (% the mean test H-reflex) plotted against the ISI between the TMS and PTN stimuli (ms), at early stance (black line and filled circles), late stance (thin line and open circles) and during quiet standing (interrupted line and open circles) from all subjects tested. Vertical bars are ± 1 SEM.

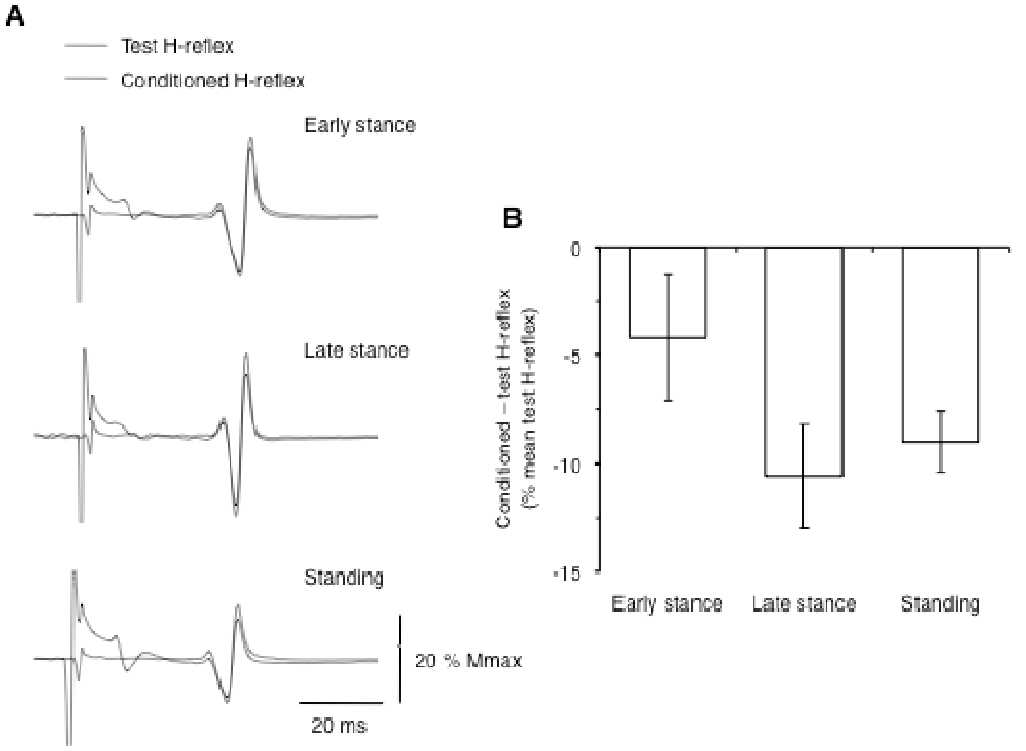
Fig. 5 Comparison between the net effect and the effect of combined stimuli. Difference between conditioned and mean test H-reflex (% the mean test H-reflex) during walking (early- and late-stance phases) and standing from all 15 subjects tested. White columns illustrate the algebraic sum of the effects of separate stimuli, and black columns illustrate the effect of combined stimuli. Vertical bars are ± 1 SEM. *** $P < 0.001$, * $P < 0.05$.



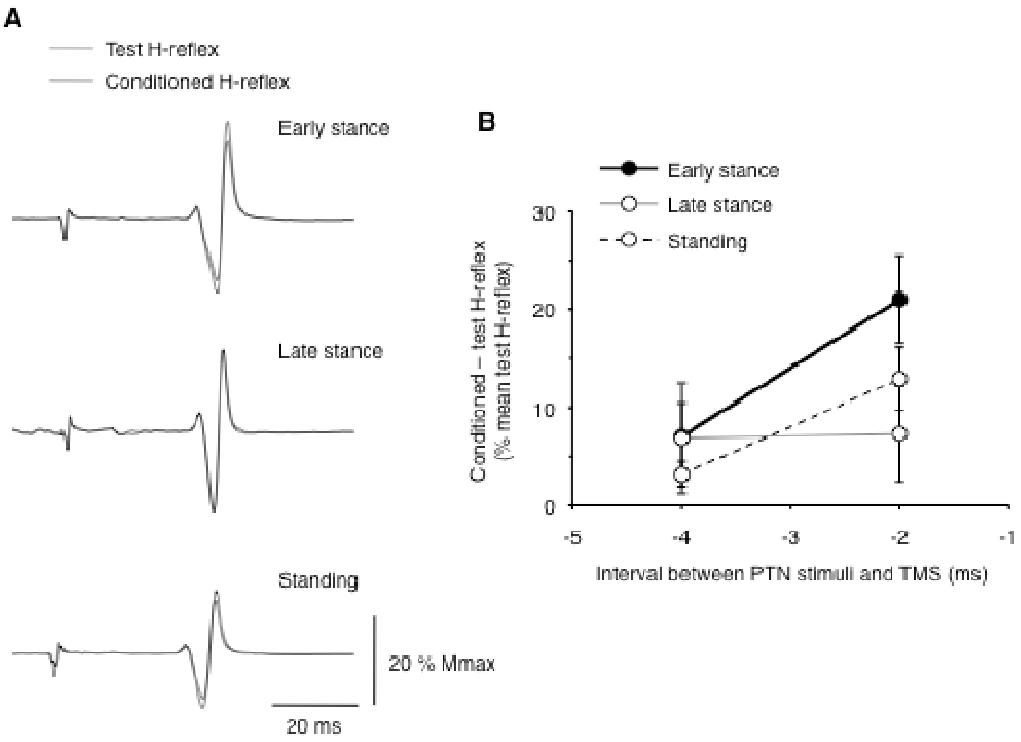
Hanna-Boutros et al. **Figure 1**



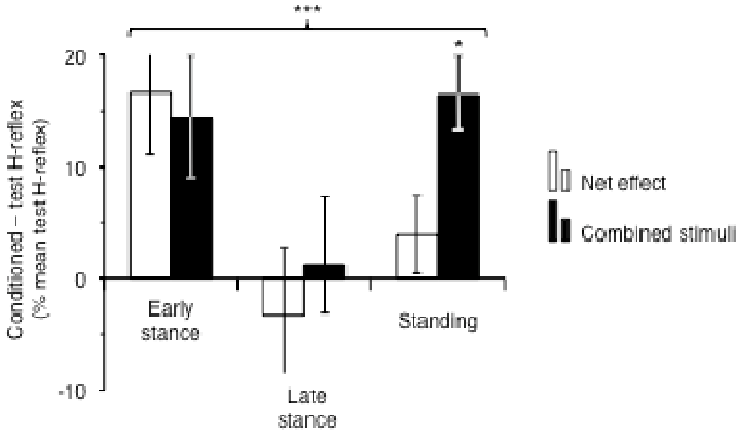
Hanna-Boutros et al. **Figure 2**



Hanna-Boutros et al. **Figure 3**



Hanna-Boutros et al. **Figure 4**



Hanna-Boutros et al. **Figure 5**

Task-related modulation of crossed spinal inhibition between human lower limbs

Berthe Hanna-Boutros, Sina Sangari, Aliye Karasu, Louis-Solal Giboin and Véronique Marchand-Pauvert

Affiliation: *UPMC Univ Paris 06, Er 6, F-75005, Paris, France*

Running head: Crossed spinal inhibition during motor tasks

Address for correspondence: Dr. Véronique Marchand-Pauvert,

ER 6 UPMC, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Hôpital Pitié-Salpêtrière

47 bd de l'Hôpital

75651 Paris cedex 13

France

E-mail: veronique.marchand@upmc.fr

Abstract

Crossed reflex action mediated by muscle spindle afferent inputs, has recently been revealed in humans. This raised the question whether a complex spinal network involving commissural interneurones receiving inputs from proprioceptors and suprasegmental structures as described in cats, persists in humans and contribute to the interlimb coordination during movement. First, we investigated the neurophysiological mechanisms underlying crossed reflex action between ankle plantarflexors and its corticospinal control from primary motor cortex. Second, we studied its modulation during motor tasks. We observed crossed inhibition in contralateral soleus motoneurones occurring with about 3 ms central latency, which is consistent with spinal transmission through oligosynaptic pathway. The early phase of inhibition was evoked with lower stimulus intensity than the late phase, suggesting mediation by group I and group II afferents, respectively. The postsynaptic origin of crossed inhibition is confirmed by the finding that both H-reflex and MEP were reduced upon conditioning stimulation. TMS over ipsi and contralateral primary motor cortex reduced crossed inhibition, especially its late group II part. Lastly, late group II crossed inhibition was particularly depressed during motor tasks, especially when soleus was activated during the walking stance phase. Our results suggest that both group I and group II commissural interneurones participate in crossed reflex actions between ankle plantarflexors. Neural transmission at this level is depressed by descending inputs activated by TMS over the primary motor cortex or during movement. The specific modulation of group II crossed inhibition suggests control from monoaminergic midbrain structures and its role for interlimb coordination during locomotion.

Keywords: H-reflex, TMS, Commissural interneurones, Corticospinal, Locomotion

Introduction

Several spinal pathways involving commissural interneurones mediate crossed reflex actions from proprioceptors. In cat lumbar cord, these pathways are closely interconnected and incorporated into complex networks coordinating muscle activity on both sides (Jankowska 2008). Two subpopulations of midlumbar commissural interneurones have been clearly distinguished based on their monosynaptic afferent inputs. One receives group I, reticulospinal and vestibulospinal afferents while the other one is directly excited by group II afferents. Both groups are differentially controlled by other peripheral and descending inputs of various origins through oligosynaptic pathways, involving dorsal horn and long propriospinal interneurones, and the main effect in contralateral motoneurones is inhibition mediated by group II afferents (Jankowska et al. 2005; Jankowska and Edgley 2006). Commissural interneurones are rhythmically activated during locomotion (Matsuyama et al. 2004) and considered as part of the locomotor central pattern generator (Kiehn and Butt 2003).

In humans, the first evidence for a locomotor phase-related crossed reflex action was obtained by stimulating cutaneous afferents (Duysens et al. 1991). However, the reflex latency ranged from 70 to 100 ms suggesting mediation through a transcortical loop (Nielsen et al. 1997; Christensen et al. 1999). More recently, new evidence for spinal crossed reflex action has been found by stimulating the posterior tibial nerve (PTN), producing inhibition in contralateral soleus motoneurones with shorter latency (37-41 ms) mediated by proprioceptive afferents, probably of group I and group II origin (Stubbs and Mrachacz-Kersting 2009; Stubbs et al. 2011a). This short latency crossed inhibition is modulated according to the walking phase (Stubbs et al. 2011b) and its modifications after stroke suggest bilateral descending influence, involving contra and ipsilateral motor cortex (Stubbs et al. 2012), much as in cat (Edgley et al. 2004; Jankowska and Edgley 2006; Stecina et al. 2008).

These results indicate that human spinal cord might have common characteristics with feline spinal cord and our hypothesis is that the neural transmission at the level of commissural interneurones might be particularly modulated during human walking, for interlimb coordination, as compared to other motor tasks. However, the origin of the spinal pathway mediating the PTN-induced crossed inhibition

to contralateral soleus motoneurones in humans remains unclear and needs further investigations. Indeed, (i) protocols based on modulation of averaged and rectified electromyogram (EMG) or Hoffmann (H) reflex (Stubbs and Mrachacz-Kersting 2009; Stubbs et al. 2011a), do not allow distinction between pre- *vs*. postsynaptic inhibition. (ii) The central latency of crossed inhibition in humans was estimated at 7 ms (Stubbs and Mrachacz-Kersting 2009), whereas 3-5 ms central latency has been found in cat (Arya et al. 1991). (iii) Conventionally, the threshold intensity is evaluated according to motor threshold to determine the origin of the peripheral inputs (Pierrot-Deseilligny and Burke 2012), and there is no clear evidence for group I crossed inhibition (Stubbs and Mrachacz-Kersting 2009). Therefore, our first objective was to further characterise the origin of the crossed inhibition produced by PTN stimulation in contralateral soleus motoneurones. Second, we investigated whether corticospinal inputs to commissural interneurones from ipsi and contralateral motor cortex, influence neural transmission at this level. Last, we investigated whether the crossed inhibitions, likely mediated by group I and group II afferents, are differentially modulated according to motor tasks in humans.

In the following, contralateral and ipsilateral for the peripheral and cortical stimulations, are used as compared to the left spinal cord.

Materials and Methods

Ethical approval

The experiments were carried out on 15 healthy subjects (10 females, 27.9 ± 1.6 years old, range 22-40), all of whom had given informed written consent to the experimental procedures, which had been approved by the ethics committee of the Pitié-Salpêtrière Hospital (CPP Ile de France VI). The study conformed to the standards set by the latest revision of the Declaration of Helsinki.

Recordings

EMG activity of right and left soleus was recorded with bipolar surface electrodes placed medially on

the posterior aspect of the legs, 2-3 cm below the gastrocnemius muscles (ZeroWire EMG, Aurion Srl, Milan, Italy). EMG activity was filtered (EMG bandwidth 10-1000 Hz) and amplified (x 1,000) before being digitally stored (2-kHz sampling rate) on a personal computer for off-line analysis (Power 1401 and Signal Sofware, CED, Cambridge, UK). In 5 subjects, the EMG activity of tibialis anterior, biceps femoris and vastus lateralis was also recorded during the various motor tasks investigated in *Experiment 3*.

Stimulations

Electrical stimuli. One-ms rectangular electrical pulses were delivered to the right and left PTN, by constant current stimulators (DS7H, Digitimer Ltd, Hertfordshire, UK) through surface electrodes: a 7-cm^2 brass hemispheric electrode placed in the popliteal fossa (cathode) and a 21-cm^2 brass plaque above the patella. The optimal stimulation sites were determined clinically by palpating the Achilles tendon upon stimulation, to check that stimuli did not encroach the common peroneal nerve and thus activated ankle dorsiflexors and evertors. The maximal motor response (Mmax) was evaluated in the right soleus to normalise the test (H-reflex and motor evoked potential, MEP) and M responses, to counteract the inter-subject variability. Then, the intensity of the right PTN stimulation (test stimuli) was adjusted to evoke a sizeable test H-reflex in the right soleus between 20-30 % Mmax, in the ascending phase of its recruitment curve (M response was less than the H-reflex; see Figs. 4*AB* and 6*BC*). On the left side, the intensity of conditioning PTN stimuli was adjusted according to the threshold intensity for direct motor response in the soleus EMG (motor threshold or MT). To determine the MT, the stimulus intensity was gradually decreased and the intensity retained as MT was that at which stimuli did not produce any M response in the left soleus EMG. The left PTN stimuli were then adjusted according to MT, as performed conventionally to determine the origin of the afferent inputs responsible for the effects observed (Pierrot-Deseilligny and Burke 2012). We tested the effect of left PTN stimuli on the right, contralateral soleus (cSol) H-reflex.

Magnetic stimuli. In a first series of experiments, transcranial magnetic stimulation (TMS) was delivered through a double cone coil (Magstim Rapid, Whitland, UK), to investigate the modulation of

the right soleus MEP by conditioning left PTN stimuli (*Experiment 1*). The cone coil was held over the longitudinal fissure, at a position where the MEP in the right soleus EMG was the largest and the most reproducible in 5 consecutive trials, and producing plantarflexion (optimal stimulation site; mean TMS intensity 64 ± 2 % maximal stimulator output [MSO], range 56-74 %). In a second series of experiments, TMS was delivered through a figure-of-eight coil to investigate the effects of ipsi- and contralateral corticospinal inputs onto the left spinal cord (*i.e.* possibly onto commissural interneurones mediating crossed inhibition; *Experiment 2*). We did not use the cone coil as in the first series of experiments, because we had to produce a more focal electrical field in the brain. The figure-of-eight coil was placed over the primary motor cortex, 2-3 cm lateral and 1.5-2.5 cm anterior from Cz, to limit the diffusion of the electrical field in the opposite hemisphere. The left (ipsilateral) and the right (contralateral) primary motor cortices were successively stimulated (Fig. 1). The positions of the coil were determined during tonic contraction of the contralateral soleus (~15 % EMG activity recorded during maximal tonic voluntary plantarflexion while sitting, i.e. % maximal voluntary contraction or MVC), and MEPs could only be evoked at about 93-97 % MSO. When the subjects relaxed and intensity was 95 % MSO, TMS was subliminal for an MEP but we hypothesized that it produced descending volleys (Lackmy-Vallee et al. 2012). TMS intensity was thus fixed at this intensity in all subjects to study its effects on crossed inhibition. It has to be noted that no MEP was evoked in the left soleus when using the cone coil (*Experiment 1*; Fig. 4E) and in the soleus ipsilateral to TMS when using the figure-of-eight coil (*Experiment 2*; Fig. 1).

Figure 1 near here

Experimental procedures

Experiment 1: Origin of the PTN-induced inhibition in cSol (9 subjects). The subjects were sitting in a comfortable reclining armchair, with head support. The legs were supported such that the joint angles were 110° for the hips, 150° for the knees (semi-flexed) and 100° for the ankles (10° plantarflexion). The intensity of left PTN stimulation was adjusted at 2 x MT, and the intervals between left PTN (conditioning stimuli) and right, contralateral PTN (test stimuli) varied from 0 to 40 ms, to investigate the time course of the effects produced by left PTN stimuli in cSol at rest (see diagram of the protocol in Fig. 3). Then, the short (3-7 ms) and the long (15 ms) inter-stimulus interval (ISI) at which the right cSol was more depressed were chosen (Fig. 3*C*), and the intensity of the left PTN stimulation was changed between 0.4 and 2.5 x MT (0.1 x MT stepwise) to investigate the intensity curve of the left PTN-induced inhibition of cSol at rest (Fig. 3*DE*). Lastly, 7/9 subjects (2 did not accept TMS) were asked to sustain a tonic plantarflexion (~15 % MVC) to compare the effect of the left PTN stimulation (2-2.5 x MT) on the right soleus H-reflex and MEP (produced by the cone coil). The ISIs between the left and right PTN stimulations were 3-7 ms and 12-15 ms, and the ISIs between the left PTN stimulation and TMS were 1-10 ms and 11-17 ms (see diagram of the protocol in Fig. 4). Difference in ISIs for H-reflex and MEP can be explained by the difference in conduction time in group Ia afferents and corticospinal volleys, and the multiple corticospinal volleys (Pauvert et al. 1998). Despite our effort to adjust the intensities of PTN stimulation and TMS so as to evoke test responses of similar size (Morita et al. 1999), on average, the amplitude of the test H-reflex size was larger than that of test MEP (17.6 ± 2.7 % *vs*. 6.4 % Mmax, paired *t* test $P < 0.05$).

Experiment 2: Corticospinal control of PTN-induced inhibition in cSol (7 subjects). Subjects were sitting at rest. Left PTN stimuli (2-2.5 x MT) were delivered 5 (short ISI) and 15 ms (long ISI) before right PTN stimuli producing test H-reflex in the right cSol. TMS (figure-of-eight coil) was applied i) over the left hemisphere, *i.e.* ipsilateral to the conditioning left PTN stimuli (iTMS), and ii) over the right hemisphere, *i.e.* contralateral to the conditioning left PTN stimuli (cTMS). The effects of TMS i) on right soleus H-reflex, ii) on short ISI and iii) on long ISI crossed inhibition, both produced by left PTN stimuli in the right cSol motoneurones, were tested in the same recording session. ISI between

TMS and the right PTN stimulation (evoking the test H-reflex) was set at -6, -4, -2 and 0 ms (TMS was delivered after [-6, -4, -2 ms] or at the same time [0 ms] than the right PTN stimulation) to determine in each individual the optimal ISI for the convergence of peripheral and corticospinal inputs at spinal level (see diagram of the protocol in Fig. 5). The optimal ISI was determined statistically by comparing the algebraic sum of the effects on separate stimuli and the effects on combined stimuli (see Results, *Corticospinal control of crossed inhibition*).

Experiment 3: Modulation of PTN-induced inhibition in cSol during motor tasks (11 subjects). Based on the results of *Experiment 1*, ISI between left and right PTN stimuli was set at 5 (except in 2 subjects, short ISI was 3 and 7 ms) and 15 ms (long ISI). The intensity of the right PTN stimuli was adjusted to produce test H-reflexes of similar size across conditions, and thus to test the same proportion of the motoneurone pool in each motor task (Crone et al. 1990). The effect of the left PTN stimulation (2-2.5 x MT) on the right cSol H-reflex was examined i) at rest and during tonic plantarflexion (~15 % MVC) in sitting position (quiet and tonic sitting, respectively), ii) while standing at rest or slightly on the tip of the toe (quiet and tonic standing, respectively), and iii) during the walking stance phase of the right leg (see EMG activities in Fig. 2). During treadmill locomotion (Biodex Medical Systems Inc., Shirley, New York, USA), a pressure transducer was placed on the right heel in order to detect the time of heel strike and to trigger left PTN stimulations according to EMG activity in cSol during stance. The subjects first walked on the treadmill for 5-10 minutes before recordings, to accustom themselves to treadmill walking, and to determine their preferred speed (mean 3.6 ± 0.1 km/h, range 3-4). Left PTN stimuli were delivered in the ascending (cSol+) and descending part of cSol EMG burst (cSol-; Fig. 6*A*), at a similar level of EMG activity (76.4 ± 10.8 vs. 88.2 ± 12.3 mV, respectively; paired *t* test $P = 0.13$). On average, stimuli were triggered at 34.6 ± 2.1 and 49.1 ± 2.3 % the total duration of the step cycle, *i.e.* 48.1 ± 4.2 and 81.0 ± 2.7 % the duration of cSol EMG burst.

Figure 2 near here

Analysis

For each experimental paradigm, one recording session consisted in 20 test stimuli delivered alone (evoking H-reflex or MEP in the EMG activity of the right soleus) and 20 combined to conditioning stimuli (left PTN, iTMS, cTMS), randomly alternated (0.33 Hz). Peak-to-peak amplitude of H-reflex was measured to compare the size of conditioned H-reflexes to the mean size of the test H-reflex. Because MEPs were produced by multiple descending corticospinal volleys, the right soleus EMG activity was rectified to analyse the MEP area, to take into account the summation of all descending volleys at spinal level and their interaction with conditioning peripheral inputs. We have compared the area of conditioned MEPs to the mean area of the test MEP, estimated within the same window of analysis limited to the MEP latency and its duration. Test responses (H-reflex and MEP) and M responses were normalised to Mmax in the right soleus (evaluated in each experimental condition or motor task), for inter-individual comparisons and to ensure that the effects of conditioning stimuli were studied on the same proportion of the motoneurone pool (Crone et al. 1990; Lackmy and Marchand-Pauvert 2010). Mean level of rectified EMG was measure to compare the level of background activity during motor task (Table 1). Mean values are indicated ± 1 standard error of the mean (s.e.m.).

Statistics

Two-tailed paired *t* tests were performed to compare the control and conditioned responses in each individual. Because normality and homogeneity of variances were not respected in the group data, non-parametric Wilcoxon signed-rank test was performed to compare the threshold intensity of short and long ISI crossed inhibition. The mean levels of short and long ISI crossed inhibition were tested with single sample *t* tests. The effects of sub-threshold iTMS and cTMS on short and long ISI crossed inhibition were tested using two-tailed paired *t* tests. Pearson correlation analyses were undertaken to determine if the size of the test response (H-reflex or MEP) and the background EMG activity had influenced the level of short and long ISI crossed inhibition. Then, i) analysis of covariance (ANCOVA) was performed to compare the level of short and long ISI inhibition between H-reflex and

MEP, and between motor tasks at long ISI, and ii) analysis of variance (ANOVA) was undertaken to compare the background EMG, the M responses, and the short ISI inhibition between tasks. If ANCOVA and ANOVA provided significant *P* values, Fisher's LSD (least significant difference; Bonferroni and Sidak corrections) tests were performed for comparison of two means. Because of data distribution, the test size of the right soleus H-reflex between motor tasks was compared using the Friedman test. Statistical analysis was achieved using StatEL software (www.adscience.eu) and the significance level was set at *P* value < 0.05.

Results

Characteristics of PTN-induced inhibition of cSol H-reflex

Figure 3*B* shows the time course of cSol H-reflex inhibition produced by left PTN conditioning stimuli in one subject. H-reflex depression occurred at ISI 2 ms, was significant at 3 ms (paired *t* test, $P < 0.05$) and disappeared at ISI 40 ms. The soleus H-reflex latency was visually determined, based on the raw signal and the cumulative sum, between 34 and 34.5 ms on the right side (Fig. 3*A*) and between 35 and 35.5 ms on the left side. Because stimulating and recording electrodes were positioned approximately at an equal distance to the spinal cord, the simultaneous arrival of the fastest group Ia volley (produced by stimulating PTN nerves) at motoneurone level would occur at 0.5-1 ms ISI. The inhibition manifested at 3 ms, *i.e.* with an extra time of 2-2.5 ms. Similar calculation was performed in each subject and the mean latency of H-reflex on the right side was 30.9 ± 0.9 ms *vs.* 31.1 ms ± 0.9 ms on the left side, i.e. 0.2 ± 0.3 ms difference (range -1 to 2 ms). On average, the left PTN-induced inhibition of cSol H-reflex occurred at 3.1 ± 0.6 ms ISI (range 1 to 7 ms ISI), *i.e.* with a mean extra time of 2.9 ± 0.7 ms (range 0 to 7 ms). Accordingly, in the group of 9 subjects, significant inhibition was produced between ISIs 3 and 30 ms ($0.05 < P < 0.01$), with 2 phases occurring at short (2-7 ms) and longer ISI (> 10 ms; Fig. 3*C*). In the following, we have investigated the characteristics of the 2 inhibitory phases. First, we tested different ISIs to determine the optimal ISI for short and long ISI inhibitions (*i.e.* when inhibition was significant) in each subject; difference in optimal ISI across subjects and experimental sessions can be explained by inter individual variability (subject height for

instance) and electrode location.

Figure 3 near here

Figure 3*D* shows the intensity curve of the left PTN-induced inhibition of cSol H-reflex in another subject. At short ISI (5 ms), the inhibition occurred with stimulus intensity adjusted between 0.6 and 0.7 x MT. At longer ISI (15 ms), the inhibition arose with higher stimulus intensity, above 1 x MT. On average (Fig. 3*E*), crossed inhibition was produced with higher stimulus intensity at long ISI (15 ms; 1.0 ± 0.1 x MT) than at short ISI (3-7 ms; 0.7 ± 0.1 x MT; Wilcoxon signed-rank test, $P < 0.05$).

Figure 4*A-D* shows the inhibition of the right soleus H-reflex and MEP, produced by left PTN conditioning stimuli in one subject. Note that TMS delivered through the double cone coil did not produce any MEP in the left soleus in this subject and in the 6 other subjects so investigated (iSol; Fig. 4*E*). Given the difference between the test size of soleus H-reflex and MEP (on average 17.6 ± 2.7 % *vs*. 6.4 % Mmax, respectively; paired *t* test $P < 0.05$), we first tested the correlation between the crossed inhibition and the size of the test response. At both short and long ISI, the crossed inhibition decreased when the size of the test response increased (Pearson correlation analysis, $P < 0.001$ for both ISI; R^2 was 0.7 and 0.8 for short and long ISI, respectively). By taking into account the difference in the size of the test responses, ANCOVA revealed that crossed inhibition at short ISI was similar between H-reflex and MEP ($P = 0.25$). On the other hand, at long ISI, the inhibition of soleus MEP was significantly smaller than that of H-reflex ($P < 0.01$; Fig. 4*F*). The main result to retain is that left PTN conditioning stimuli could inhibit cSol motoneurones while testing the size of H-reflex (single sample *t* test, $P < 0.01$ at both ISI) or MEP ($P < 0.05$ at both ISIs).

Figure 4 near here

Corticospinal control of crossed inhibition

The algebraic sum of the effects of separate sub-threshold TMS and left PTN stimuli on the right cSol H-reflex, was compared to the effects on combined stimuli. Paired *t* tests in each individual revealed only significant TMS-induced depression of crossed inhibition (6/7 subjects). This depression was observed at 1 or 2 out of the 4 ISIs tested, depending on the subject. Data were thus grouped according

to the ISI (-6, -4, -2, or 0 ms) at which this depression occurred or was maximal in each individual. On average, both short and long ISI crossed inhibitions (Figs. 5*AB*, respectively) were significantly depressed by TMS when applied ipsilaterally (iTMS) or contralaterally (cTMS) to the left spinal cord (paired *t* test, **P* < 0.05, ***P* < 0.01). The level of depression (7-10 % on average) was compared for both hemispheres and we found no significant difference (*P* = 0.7 and 0.6 for short and long ISI inhibition, respectively; Fig. 5*C*). We noticed that the depression occurred 1 ms earlier for cTMS (-3.7 ± 0.7 ms) than for iTMS (-2.6 ± 0.6 ms).

Figure 5 near here

Modulation of crossed inhibition according to motor task

Left PTN conditioning stimuli were delivered during the stance phase of walking, at similar level of background EMG (Table 1), when the right soleus was activated (cSol+) or deactivated (cSol-; Fig. 6*A*). At the same time, the left soleus was silent (bottom trace in Fig. 6*A*). During the other tasks investigated, the right soleus background EMG was significantly less (ANOVA, *P* < 0.001; *post hoc* analyses, *P* < 0.001; see top traces in Fig. 2). We therefore tested whether the background EMG had influenced the level of crossed inhibition at short and long ISI, regardless the motor task. Pearson correlation analyses revealed no relationship between the level of background EMG and that of crossed inhibition (*P* = 0.3 and 0.1 for short and long ISI inhibition, respectively).

Table 1 near here

Figure 6*BC* shows the mean test and conditioned H-reflexes in cSol after left PTN stimuli during the various motor tasks in one subject. The intensity of the right PTN stimuli was adjusted to evoke test H-reflex in the right cSol of similar size across motor tasks (with small M-response); it was varied in a small range, less than 1 mA. Accordingly, the M response evoked before the test H-reflex did not significantly change across conditions in the group (ANOVA, *P* = 0.85; Table 1). Nevertheless, the mean size of the right soleus H-reflex was not exactly the same in this subject, as in the group data, especially during quiet standing and walking (Table 1). However, Friedman test indicated that these differences were not statistically significant in the group (*P* = 0.14). Despite this, and because we

found a significant influence of the size of the test response in *Experiment 1* (H-reflex *vs*. MEP, see above), we tested whether the size of the test H-reflex had influenced the level of crossed inhibition, regardless the motor task. We did not find any relationship with the level of short ISI inhibition (Pearson correlation analysis, $P = 0.06$), but the long ISI inhibition significantly decreased for large right H-reflex test size ($P < 0.05$, $R^2 = 0.06$).

Figure 6 near here

In the subject illustrated in Figure 6*BC*, the conditioned H-reflex was smaller than the test H-reflex in all motor tasks, except at long ISI in early stance, when the right soleus was activated (Stance cSol+). We tested whether the level of crossed inhibition changed according to the motor task in the group. ANOVA revealed no significant modulation of short ISI inhibition (3-7 ms) during motor tasks ($P = 0.5$; Fig. 7*A*). Given its relationship with the H-reflex test size, the possible change in long ISI (15 ms) crossed inhibition during motor task was tested using ANCOVA. We found that the relationship between the H-reflex test size and the level of inhibition did not change between tasks ($P = 0.14$), but the level of inhibition was significantly modified (taking into account the size of the test H-reflex; $P < 0.01$). To sum up, *post hoc* analyses revealed that the crossed inhibition was the largest during quiet sitting and the smallest during stance, when cSol was activated (cSol+), as compared to other motor tasks (Fig. 7*B*; *P* values are indicated in Table 2).

Figure 7 near here

Table 2 near here

Discussion

This study has shown that conditioning PTN stimuli reduced the size of both cSol H-reflex and MEP, with a mean central latency of about 3 ms. The early phase of crossed inhibition was produced with lower stimulus intensity than the late phase. While both phases were reduced by ipsilateral and contralateral corticospinal inputs to the left spinal cord, only the late phase was depressed during motor tasks, especially when the right cSol was activated during the walking stance phase.

Origin of crossed inhibition

Crossed inhibition in humans has been investigated so far, by testing the effect of PTN stimuli on rectified and averaged EMG and H-reflex size whose modulations depend on the level of presynaptic inhibition of group Ia afferents. However, this hypothesis has never been proposed as possible mechanism underlying crossed inhibition. Because PTN stimuli significantly reduced the MEP size, to the same extent than that of H-reflex at short ISI but to a lesser extent at long ISI (see below), our results further confirm the post-synaptic origin of crossed inhibition (Nielsen and Petersen 1994).

As observed in a previous study based on H-reflex modulation (Stubbs et al. 2011a), crossed inhibition was produced on average at about 3 ms ISI. Investigating short ISIs with 1 ms step, allowed us to determine with more precision the central latency. Indeed, in a previous study using the modulation of rectified EMG (Stubbs and Mrachacz-Kersting 2009), whose resolution time is less than that of H-reflex technique, the central latency has been estimated between 7 and 11 ms, which was longer than that found in animals (3-5 ms; Arya et al. 1991). In the present study we found a central latency of approximately 3 ms, which is compatible with animal data and further supports the spinal origin of crossed inhibition and its mediation through oligosynaptic pathways (Fig. 8).

Figure 8 near here

PTN-induced depression of cSol EMG occurred with conditioning stimuli adjusted between M threshold and a M response of 25 % Mmax in iSol, which was estimated to correspond to 1 and 1.2 x MT, respectively; in a few subjects, EMG depression could be evoked with stimuli below 1 x MT (Stubbs and Mrachacz-Kersting 2009). The H-reflex technique is more sensitive to weak changes in motoneurone excitability than ongoing EMG activity, because the motoneurone discharge is more synchronous due to the test stimulus. We were thus able to determine more precisely the threshold intensity of the crossed inhibition. We found that the early and late phases were produced respectively at 0.7 and 1.0 x MT stimulus intensity. These intensities are compatible with the activation of group I and group II afferents, respectively, whatever the technique used (EMG or H-reflex; Marchand-Pauvert et al. 2005; Pierrot-Deseilligny and Burke 2012). Our results thus further support that both group I and group II muscle afferents could take part in the mediation of crossed inhibition in humans

(Stubbs and Mrachacz-Kersting 2009), as in animals (Jankowska et al. 2005; Jankowska and Edgley 2006).

Corticospinal control

PTN stimuli could reduce the MEP size at both short and long ISIs, corresponding to group I and group II crossed inhibition. The inhibition of cSol MEP was weak as compared to H-reflex, especially when testing the group II crossed inhibition. This suggests that corticospinal inputs from primary motor cortex depressed the transmission of crossed inhibition of spinal motoneurones, especially that mediated by group II afferents.

Sub-threshold TMS over the ipsi- and contralateral (to the left spinal cord) primary motor cortex both reduced the level of crossed inhibition. However, comparing algebraic sum of the effects of separate stimuli and the effects on combined stimuli can be difficult due to possible saturation. Indeed, motoneurones cannot be more inhibited than that allowed by the afferent pathways. If afferent inhibitory pathways had been over stimulated, PTN stimuli would have reduced the MEP size at least to the same extent than that of H-reflex. Indeed, the electrical field inducing MEP, which was produced through the double-cone coil over the longitudinal fissure, may have spread on both ipsi and contralateral motor area. Therefore, the results of TMS experiments, based on the modification of MEP size (double cone coil) and on the depression of crossed inhibition after iTMS and cTMS (figure-of-eight coil), suggest that neural transmission at the level of commissural interneurones is controlled by pyramidal tract neurones likely from both sides in humans, as in cats (Stecina et al. 2008). While the difference did not reach the statistical significance, we found again the group II crossed inhibition more depressed than the group I inhibition, especially when stimulating the contralateral motor cortex.

Feline commissural interneurones receive direct and indirect (involving segmental and long propriospinal neurones) reticulospinal control (Bannatyne et al. 2003; Matsuyama et al. 2004). The control from ipsi and contralateral pyramidal tract neurones is indirect involving spinal interneurones and/or the reticular formation (Jankowska et al. 2005; Jankowska and Edgley 2006; Jankowska 2008). In humans, it is difficult to determine which pathways mediate the corticospinal volleys produced by

TMS. Moreover, peripheral inputs can interact with direct and indirect corticospinal waves (Pauvert et al. 1998). Therefore, it is difficult to determine the exact timing and the circuitry involved in the interaction between corticospinal and peripheral inputs. However, to make sure that interaction occurred at spinal level, we investigated only short ISIs between TMS and peripheral volleys. We found on average that the TMS-induced ipsilateral descending inputs required 1 ms more than the contralateral inputs to influence the crossed inhibition. One possibility would be that the corticospinal control was from the contralateral motor cortex only, and the 1-ms delay corresponded to the time required for the spread of the current to the opposite hemisphere. However, this might not be the case at least for 2 reasons. 1) The current propagating in the contralateral hemisphere being less than that produced by TMS over the contralateral motor cortex, the depression of crossed inhibition would have been less when stimulating the ipsilateral hemisphere than when stimulating the contralateral one, which was not the case. 2) When TMS was applied over the longitudinal fissure, an MEP was evoked only in the right soleus, which suggests that the left hemisphere was mainly activated, i.e. the ipsilateral hemisphere to the left spinal cord. And thus, because the depression of the MEP was smaller than that of the H-reflex, the ipsilateral descending inputs may have interacted with sub-cortical structures to counteract the crossed inhibition. Therefore, and even if the hypothesis of current spread cannot be totally ruled out, we assume that the crossed spinal inhibition is modulated by descending inputs from both hemispheres and the 1-ms delay suggests distinct descending pathways. However, in cats, it has been shown the reverse and it is impossible to argue in humans using indirect measurements.

The main message to retain is that we could only reveal that corticospinal inputs depressed the crossed inhibition. In animals, neural transmission involving commissural interneurones can be both depressed and enhanced by corticospinal inputs (Stecina et al. 2008). Testing longer ISI could have helped to reveal reinforcement of crossed inhibition by the motor cortex. But, on one hand, this would have left enough time for the activation of a transcortical loop by the test volley. On the other hand, it is not enough for possible interaction between corticospinal and conditioning group I and group II inputs. The mechanism underlying the corticospinal depression of crossed action is unclear, either involving

control of commissural interneurone excitability and/or activation of other interneurones supplanting the crossed inhibition (Stecina et al. 2008).

Modulation during motor tasks

The early phase of the crossed inhibition, likely mediated by group I afferents, did not change according to the motor tasks while the late phase, likely mediated by group II afferents, was depressed during voluntary movement, as compared to quiet sitting, especially during the walking stance phase, when cSol was activated.

When investigating the various motor tasks, the intensity of the right PTN stimuli had to be changed to evoke test cSol H-reflexes of similar size (% Mmax) across conditions. On average, the test H-reflex size was between 20 and 35 % Mmax. It has been shown that changes in this range do not influence the effect of conditioning stimuli (Crone et al. 1990). Moreover, it is difficult to determine how the changes in stimulation intensity had influenced the afferent volley in the right PTN given the joint position changes and the resulting changes in volume conductor, but this possibility has to be raised. To our knowledge, the contralateral afferent inputs (from the right side) do not interact with commissural interneurones (located in the left spinal cord). On the other hand, the afferent inputs from the right soleus may have influenced the spinal excitability on the right side, which has in turn influenced the crossed inhibition, especially at long ISI based on our results. At long ISI, recurrent inhibition occurred but it has been shown enhanced at this time in the gait cycle (Lamy et al. 2008). Spinal group II excitation could also manifest, and it has been found particularly enhanced during walking (Marchand-Pauvert and Nielsen 2002; Mazzaro et al. 2006). The net result at motoneurone level might have been equal and might have had low influence on crossed inhibition. Moreover, if these mechanisms had interfere with crossed inhibition, we should have observed changes during quiet standing as well, because the right PTN intensity had to be particularly increased during quiet standing to evoke a test H-reflex of 20-30 % Mmax due to increased presynaptic inhibition (Mynark et al. 1997).

We therefore assume that the modifications of crossed inhibition are task-dependant. We found the crossed inhibition depressed during voluntary movement, as compared to quiet sitting, especially

during walking. This result further supports that descending inputs, whether produced voluntarily or artificially using TMS, depressed the crossed inhibition. However, during movement, we observed a specific depression of group II inhibition, which corroborates the results of our TMS experiments showing that the depression of group II crossed inhibition, by descending inputs, seemed to be more marked than that produced by group I. This might be related to the higher sensitivity of spinal group II inputs to neuromodulation by monoamines (midbrain structures relaying motor cortex outflow). Indeed, excitatory spinal group II inputs at cervical and lumbar levels have been particularly depressed by alpha 2 noradrenergic agonists, while group I inputs were unchanged (Corna et al. 1995; Rémy-Néris et al. 2003; Maupas et al. 2004; Marque et al. 2004; Lourenço et al. 2006). Therefore, while group I and group II commissural interneurones can receive common descending inputs, it appears that the two sub-populations can be controlled differentially rather than being co-activated during voluntary movement, as suggested in cats (Jankowska et al. 2005).

The group II crossed inhibition was abolished during the walking stance phase, when cSol was activated. This result further supports the hypothesis that group II afferent inputs are particularly involved in the control of spinal excitability during stabilized walking in humans (Marchand-Pauvert and Nielsen 2002; Mazzaro et al. 2006). As in cats (Matsuyama et al. 2004), the neural activity at the level of commissural interneurones is modulated during locomotion in humans and the fact that group II crossed action was particularly depressed during walking suggests possible monoaminergic control from midbrain structures, analogous to the mesencephalic locomotor region.

Possible mechanisms and functional implications

Group II crossed inhibition was depressed during tonic voluntary contraction and when subjects were standing up. In the standing position, the balance was not particularly challenged because the subjects were asked to stand on both legs with a support polygon enough to limit body sway. The depression was stronger, leading to its abolition, during the walking stance phase when cSol was activated and iSol was silent. Crossed inhibition was thus tested during the single-support phase, when the balance is particularly challenged. Given the powerful vestibulospinal control onto commissural interneurones (Krutki et al. 2003; Jankowska 2008), the further depression of crossed action during walking could be

due to vestibulospinal inputs to assist the upright posture during locomotion. However, at comfortable speed, vestibulospinal control is less than during slow or fast speed (Hirasaki et al. 1999; Jahn et al. 2000). Given the powerful cortical control of ankle muscles during walking (Petersen et al. 1998; 2001), it might be possible that the activation of midbrain structures by primary motor cortex contributes to the depression of group II crossed action. Alternatively, the depression occurred when the opposite leg was in the swing phase and soleus was stretched. The resulting afferent inputs, and those from other muscle groups of both legs (see the muscle activity on the same leg during walking as compared to the other motor tasks in Fig. 2), likely contributed to the modulation of spinal interneurones and changes in spinal excitability, possibly by activating excitatory pathways counteracting the crossed inhibition. We did not observed a reversal of crossed inhibition in our study, but such effect has recently been observed during walking (Gervasio et al. 2013). Whatever the mechanism of control, our results further support that spinal neural networks interact for interlimb coordination, especially during walking.

Conclusions

The present study has shown that crossed action to contralateral motoneurones in humans, is mediated through oligosynaptic spinal pathway involving commissural interneurones, likely controlled by group I and group II muscles afferents. We did not reveal any excitation to contralateral motoneurones, which suggests that the main crossed spinal action in humans is inhibitory, as in cats (Arya et al. 1991). We also showed that crossed inhibition is depressed by bilateral descending inputs from motor cortex. These findings support the idea that spinal pathways contribute to interlimb coordination during walking in humans. In cat spinal cord, two subsets of commissural interneurones have been identified, which are activated by group I and group II afferents (Jankowska 2008). In humans, it is difficult to definitively determine the pathways mediating group I and group II crossed inhibition using indirect electrophysiological tools. However, the present study provides support for a similar organisation in human spinal cord, given that crossed inhibition was differentially modulated according to motor tasks and when testing artificial corticospinal inputs. Future research is needed in order to confirm these connections and explore their possible applicability.

Acknowledgements

LSG was supported by a grant from UPMC Université Paris 6 (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche). The study was supported by UPMC Université Paris 6, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Institut pour la Recherche sur la Moelle épinière et l'Encéphale (IRME) and INSERM.

Conflict of interest

The authors declared no potential conflict of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Abbreviations

c, contraleral; Sol, soleus; EMG, electromyogram; H-reflex, Hoffmann reflex; i, ipsilateral; ISI, inter stimulus interval; MEP, motor evoked potential; Mmax, maximal motor response; MSO, maximal stimulator output; MT, motor threshold; MVC, maximal voluntary contraction; PTN, posterior tibial nerve; TMS, transcranial magnetic stimulation.

References

Arya T, Bajwa S, Edgley SA. Crossed reflex actions from group II muscle afferents in the lumbar spinal cord of the anaesthetized cat. *J. Physiol.* 444: 117–131, 1991.

Bannatyne BA, Edgley SA, Hammar I, Jankowska E, Maxwell DJ. Networks of inhibitory and excitatory commissural interneurons mediating crossed reticulospinal actions. *Eur. J. Neurosci.* 18: 2273–2284, 2003.

Christensen LO, Morita H, Petersen N, Nielsen J. Evidence suggesting that a transcortical reflex pathway contributes to cutaneous reflexes in the tibialis anterior muscle during walking in man. *Exp. Brain Res.* 124: 59–68, 1999.

Corna S, Grasso M, Nardone A, Schieppati M. Selective depression of medium-latency leg and foot muscle responses to stretch by an alpha 2-agonist in humans. *J. Physiol.* 484: 803–809, 1995.

Crone C, Hultborn H, Mazières L, Morin C, Nielsen J, Pierrot-Deseilligny E. Sensitivity of monosynaptic test reflexes to facilitation and inhibition as a function of the test reflex size: a study in man and the cat. *Exp. Brain Res.* 81: 35–45, 1990.

Duysens J, Tax AA, van der Doelen B, Trippel M, Dietz V. Selective activation of human soleus or

gastrocnemius in reflex responses during walking and running. *Exp. Brain Res.* 87: 193–204, 1991.

Edgley SA, Jankowska E, Hammar I. Ipsilateral actions of feline corticospinal tract neurons on limb motoneurons. *J. Neurosci.* 24: 7804–7813, 2004.

Gervasio S, Farina D, Sinkjaer T, Mrachacz-Kersting N. Crossed reflex reversal during human locomotion. *J. Neurophysiol.* .

Hirasaki E, Moore ST, Raphan T, Cohen B. Effects of walking velocity on vertical head and body movements during locomotion. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 127: 117–130, 1999.

Jahn K, Strupp M, Schneider E, Dieterich M, Brandt T. Differential effects of vestibular stimulation on walking and running. *Neuroreport* 11: 1745–1748, 2000.

Jankowska E, Edgley SA, Krutki P, Hammar I. Functional differentiation and organization of feline midlumbar commissural interneurones. *J. Physiol.* 565: 645–658, 2005.

Jankowska E, Edgley SA. How can corticospinal tract neurons contribute to ipsilateral movements? A question with implications for recovery of motor functions. *The Neuroscientist* 12: 67–79, 2006.

Jankowska E. Spinal interneuronal networks in the cat: elementary components. *Brain Res. Rev.* 57: 46–55, 2008.

Kiehn O, Butt SJB. Physiological, anatomical and genetic identification of CPG neurons in the developing mammalian spinal cord. *Prog. Neurobiol.* 70: 347–361, 2003.

Krutki P, Jankowska E, Edgley SA. Are Crossed Actions of Reticulospinal and Vestibulospinal Neurons on Feline Motoneurons Mediated by the Same or Separate Commissural Neurons? *J. Neurosci.* 23: 8041–8050, 2003.

Lackmy A, Marchand-Pauvert V. The estimation of short intra-cortical inhibition depends on the proportion of spinal motoneurones activated by corticospinal inputs. *Clin. Neurophysiol.* 121: 612–621, 2010.

Lackmy-Vallee A, Giboin L-S, Marchand-Pauvert V. Non-linear input–output properties of the cortical networks mediating TMS-induced short-interval intracortical inhibition in humans. *Eur. J. Neurosci.* 35: 457–467, 2012.

Lamy J-C, Iglesias C, Lackmy A, Nielsen JB, Katz R, Marchand-Pauvert V. Modulation of recurrent inhibition from knee extensors to ankle motoneurones during human walking. *J. Physiol.* 586: 5931–5946, 2008.

Lourenço G, Iglesias C, Cavallari P, Pierrot-Deseilligny E, Marchand-Pauvert V. Mediation of late excitation from human hand muscles via parallel group II spinal and group I transcortical pathways. *J. Physiol.* 572: 585–603, 2006.

Marchand-Pauvert V, Nicolas G, Marque P, Iglesias C, Pierrot-Deseilligny E. Increase in group II excitation from ankle muscles to thigh motoneurones during human standing. *J. Physiol.* 566: 257–271, 2005.

Marchand-Pauvert V, Nielsen JB. Modulation of non-monosynaptic excitation from ankle

dorsiflexor afferents to quadriceps motoneurones during human walking. *J. Physiol.* 538: 647–657, 2002.

Marque P, Nicolas G, Simonetta-Moreau M, Pierrot-Deseilligny E, Marchand-Pauvert V. Group II excitations from plantar foot muscles to human leg and thigh motoneurones. *Exp. Brain Res.* 161: 486–501, 2004.

Matsuyama K, Nakajima K, Mori F, Aoki M, Mori S. Lumbar commissural interneurons with reticulospinal inputs in the cat: morphology and discharge patterns during fictive locomotion. *J. Comp. Neurol.* 474: 546–561, 2004.

Maupas E, Marque P, Roques CF, Simonetta-Moreau M. Modulation of the transmission in group II heteronymous pathways by tizanidine in spastic hemiplegic patients. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75: 130–135, 2004.

Mazzaro N, Grey MJ, Nascimento OF, Sinkjær T. Afferent-mediated modulation of the soleus muscle activity during the stance phase of human walking. *Exp. Brain Res.* 173: 713–723, 2006.

Morita H, Baumgarten J, Petersen N, Christensen LOD, Nielsen J. Recruitment of extensor-carpi-radialis motor units by transcranial magnetic stimulation and radial-nerve stimulation in human subjects. *Exp. Brain Res.* 128: 557–562, 1999.

Mynark RG, Koceja DM, Lewis CA. Heteronymous monosynaptic Ia facilitation from supine to standing and its relationship to the soleus H-reflex. *Int. J. Neurosci.* 92: 171–186, 1997.

Nielsen J, Petersen N, Fedirchuk B. Evidence suggesting a transcortical pathway from cutaneous foot afferents to tibialis anterior motoneurones in man. *J. Physiol.* 501: 473–484, 1997.

Nielsen J, Petersen N. Is presynaptic inhibition distributed to corticospinal fibres in man? *J. Physiol.* 477: 47–58, 1994.

Pauvert V, Pierrot-Deseilligny E, Rothwell JC. Role of spinal premotoneurones in mediating corticospinal input to forearm motoneurones in man. *J. Physiol.* 508: 301–312, 1998.

Petersen N, Christensen LOD, Nielsen J. The effect of transcranial magnetic stimulation on the soleus H reflex during human walking. *J. Physiol.* 513: 599–610, 1998.

Petersen NT, Butler JE, Marchand-Pauvert V, Fisher R, Ledebt A, Pyndt HS, Hansen NL, Nielsen JB. Suppression of EMG activity by transcranial magnetic stimulation in human subjects during walking. *J. Physiol.* 537: 651–656, 2001.

Pierrot-Deseilligny E, Burke D. Spinal and corticospinal mechanisms of movement. In: *The circuitry of the human spinal cord*. New York: Cambridge University Press, 2012.

Rémy-Néris O, Denys P, Daniel O, Barbeau H, Bussel B. Effect of intrathecal clonidine on group I and group II oligosynaptic excitation in paraplegics. *Exp. Brain Res. Exp. Hirnforsch. Expérimentation Cérébrale* 148: 509–514, 2003.

Stecina K, Jankowska E, Cabaj A, Pettersson L-G, Bannatyne BA, Maxwell DJ. Premotor interneurones contributing to actions of feline pyramidal tract neurones on ipsilateral hindlimb motoneurones. *J. Physiol.* 586: 557–574, 2008.

Stubbs PW, Mrachacz-Kersting N. Short-latency crossed inhibitory responses in the human soleus muscle. *J. Neurophysiol.* 102: 3596–3605, 2009.

Stubbs, P.W., Nielsen, J.F., Sinkjaer, T., & Mrachacz-Kersting, N. (2011a) Crossed spinal soleus muscle communication demonstrated by H-reflex conditioning. *Muscle Nerve*, **43**, 845–850.

Stubbs, P.W., Nielsen, J.F., Sinkjær, T., & Mrachacz-Kersting, N. (2011b) Phase modulation of the short-latency crossed spinal response in the human soleus muscle. *J. Neurophysiol.*, **105**, 503–511.

Stubbs PW, Nielsen JF, Sinkjær T, Mrachacz-Kersting N. Short-latency crossed spinal responses are impaired differently in sub-acute and chronic stroke patients. *Clin. Neurophysiol.* 123: 541–549, 2012.

Tables

Table 1: Mean background cSol motoneurone activity during motor tasks

	Quiet sitting	Tonic sitting	Quiet standing	Tonic standing	Stance cSol+	Stance cSol-
EMG	3.7 ± 0.2 µV	24.5 ± 5.0 µV	15.8 ± 2.7 µV	35.3 ± 3.3 µV	76.4 ± 10.8 mV	88.2 ± 12.3 mV
M response	2.5 ± 0.7	2.2 ± 0.5	2.8 ± 0.6	2.6 ± 0.7	3.1 ± 0.6	2.9 ± 0.4
H-reflex	25.6 ± 2.6	25.1 ± 2.1	20.1 ± 1.5	23.6 ± 1.8	33.5 ± 5.7	27.6 ± 3.6

EMG: Mean right cSol background EMG according to motor task. M response: Mean M response in the right cSol expressed as % Mmax evaluated during each motor task. H-reflex: Mean test H-reflex in the right cSol expressed as % Mmax evaluated during each motor task.

Table 2: Results of *post hoc* analyses of long ISI inhibition during motor tasks

	Tonic sitting	Quiet standing	Tonic standing	Stance cSol+	Stance cSol-
Quiet sitting	0.14	< 0.05*	< 0.05*	< 0.001***	< 0.05*
Tonic sitting	-	0.66	0.49	< 0.01**	0.66
Quiet standing	-	-	0.8	< 0.05*	1
Tonic standing	-	-	-	< 0.05*	0.8

Stance cSol+	-	-	-	-	< 0.05*
Stance cSol-	-	-	-	-	-

P values for *post hoc* analysis (Bonferroni and Sidak corrections)

Figures

FIG. 1. TMS protocol for Experiment 2. *A*: The figure-of-eight coil was placed over the left hemisphere (2-3 cm lateral and 1.5-2.5 cm anterior to Cz) and produced MEP in the right soleus EMG only (upper EMG trace). *B*: The coil was moved to the right hemisphere, approximately at a symmetrical point, and produced an MEP in the left soleus EMG only (lower EMG trace). Right and left soleus EMGs were recorded simultaneously and the number of stimuli was 10.

FIG. 2. Mean EMG activity during motor tasks. Mean rectified EMG activity (N = 30) in soleus (first row), tibialis anterior (second row), biceps femoris (third row) and vastus lateralis (fourth row) on the right side of one subject during quiet sitting (first column), tonic sitting (second column), quiet standing (third column), tonic standing (fourth column), during the walking stance phase, in the ascending phase of the right soleus EMG burst (cSol+; fifth column) or the descending part of the burst (cSol-, sixth column). For Stance cSol+, the averaging started at 31 % the total duration of the gait cycle and for Stance cSol-, the averaging started at 47 % the total duration of the gait cycle.

FIG. 3. Characteristics of crossed inhibition. Top of the figure, on the left: diagram of the stimulation procedure for *Experiment 1* without TMS. *A*: Mean conditioned (rigt) soleus H-reflex (thin line; zoom of Fig. 4*A*) and its 3-points cumulative sum (CUSUM; thick line). *BC*: Mean conditioned (right) cSol H-reflex (% mean test H-reflex) against the ISI between left and right PTN stimulations (ms), in one subject (*A*) and in the group of 9 subjects (*B*). *C*: Mean conditioned cSol H-reflex (% mean test H-reflex) produced at short (5 ms; filled circles) and long (15 ms; open circles) ISI between left and right PTN stimulations, against the intensity of left PTN (x MT), in another individual. *D*: Mean threshold intensity of crossed inhibition at short (left column) and long ISI (right column) in the group of

subjects. Vertical bars are ± 1 s.e.m. *$P < 0.05$.

FIG. 4. Effects of left PTN stimulation on cSol H-reflex and MEP. Top of the figure: diagram of the stimulation procedure for *Experiment 1* with TMS. *A-D*: Mean test (grey line) and conditioned responses (dark line) at short (5 ms; *AC*) and long (15 ms; *BD*) ISI between left PTN and test stimuli applied to PTN evoking H-reflex (*AB*) or TMS producing MEP (*CD*) in the right soleus (cSol) EMG, in one subject. The intensity of the left PTN conditioning stimuli was 2-2.5 x MT. *E*: Mean left soleus (iSol) EMG activity after TMS evoking the MEP in the right soleus (cSol), in the same subject as in *AD*. *F*: Mean conditioned response (% mean test response) in the group of subjects, at short (left columns) and long ISI (right columns) when test response was an H-reflex (filled columns) or a MEP (open columns). Vertical bars are ± 1 s.e.m. **$P < 0.01$.

Fig. 5. Contralateral and ispilateral corticospinal control. Top of the figure: diagram of the stimulation procedure for *Experiment 2*. *AB*: Mean level of crossed inhibition (% mean test H-reflex) in the group of subjects, resulting from the algebraic sum of separate effects (open columns) or produced on combined stimuli (filled columns) at short (*A*) and long ISI (*B*). The data were grouped according to the ISI (between TMS and peripheral stimuli) at which TMS reinforced the crossed inhibition. This ISI varied from one subject to another between 0 and -6 ms. *C*: Mean difference between the effects on combined stimuli and the algebraic sum of separate effects in the group of subjects at short (left columns) and long ISI (right columns) when TMS was applied over the ipsilateral (open columns) or contralateral motor cortex (filled columns). Vertical bars are ± 1 s.e.m. *$P < 0.05$, **$P < 0.01$.

Fig. 6. Soleus EMG activities and H-reflexes during motor tasks. *A*: Mean soleus EMG activity on the right (upper trace) and left side (lower trace) during the step cycle, in one subject. *BC*: Mean test (grey line) and conditioned by left PTN stimuli (2-2.5 x MT; dark line) right soleus H-reflexes (% Mmax) in one subject, at short (*B*) and long ISI (*C*) during the various motor tasks. cSol+ and cSol-: stimuli were delivered respectively in the ascending and descending phase of the right cSol EMG burst in late stance (see *A*).

Fig. 7. Task-related modulation of crossed inhibition. Mean conditioned cSol H-reflex by left PTN

stimuli (2-2.5 x MT; % mean test H-reflex) in the group of subjects, at short (*A*) and long ISI (*B*), plotted against the motor tasks. cSol+ and cSol-: stimuli were delivered respectively in the ascending and descending phase of cSol EMG burst in late stance (see Fig. 6*A*). Vertical bars are ± 1 s.e.m. *P < 0.05.

Fig. 8. Schematic diagram of the corticospinal connections. Star with light centre represents spinal motoneurones innervating cSol. Grey line on the same side represent group Ia afferents running into the right PTN: test stimulus producing H-reflex in the right soleus EMG. Filled circles represent commissural interneurones activated respectively by group I and group II afferents running into left PTN (conditioning stimuli). Commissural interneurones receive descending influences produced by TMS over ispi and contralateral motor cortex, mediated through reticulo- and propriospinal pathways.

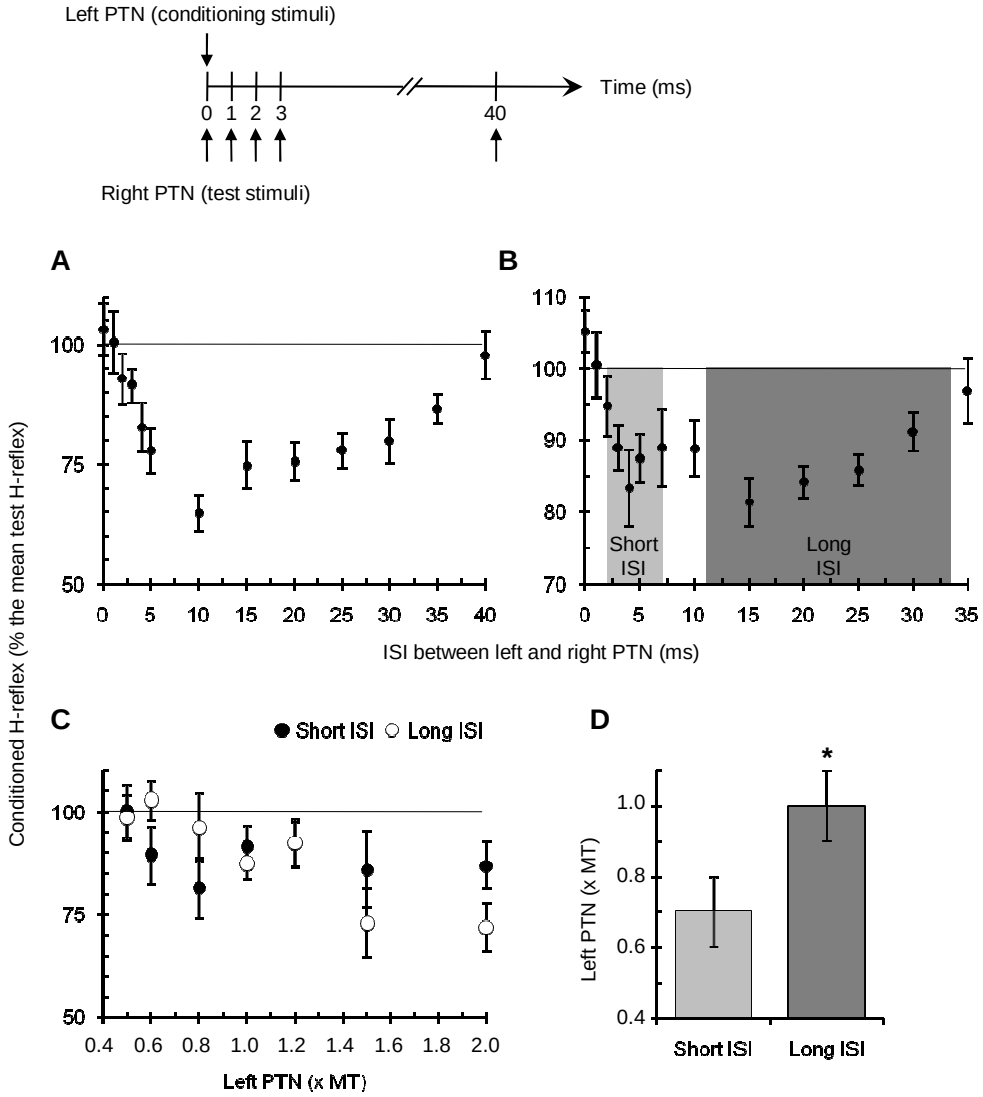


Figure 1 – *Hanna-Boutros et al.*

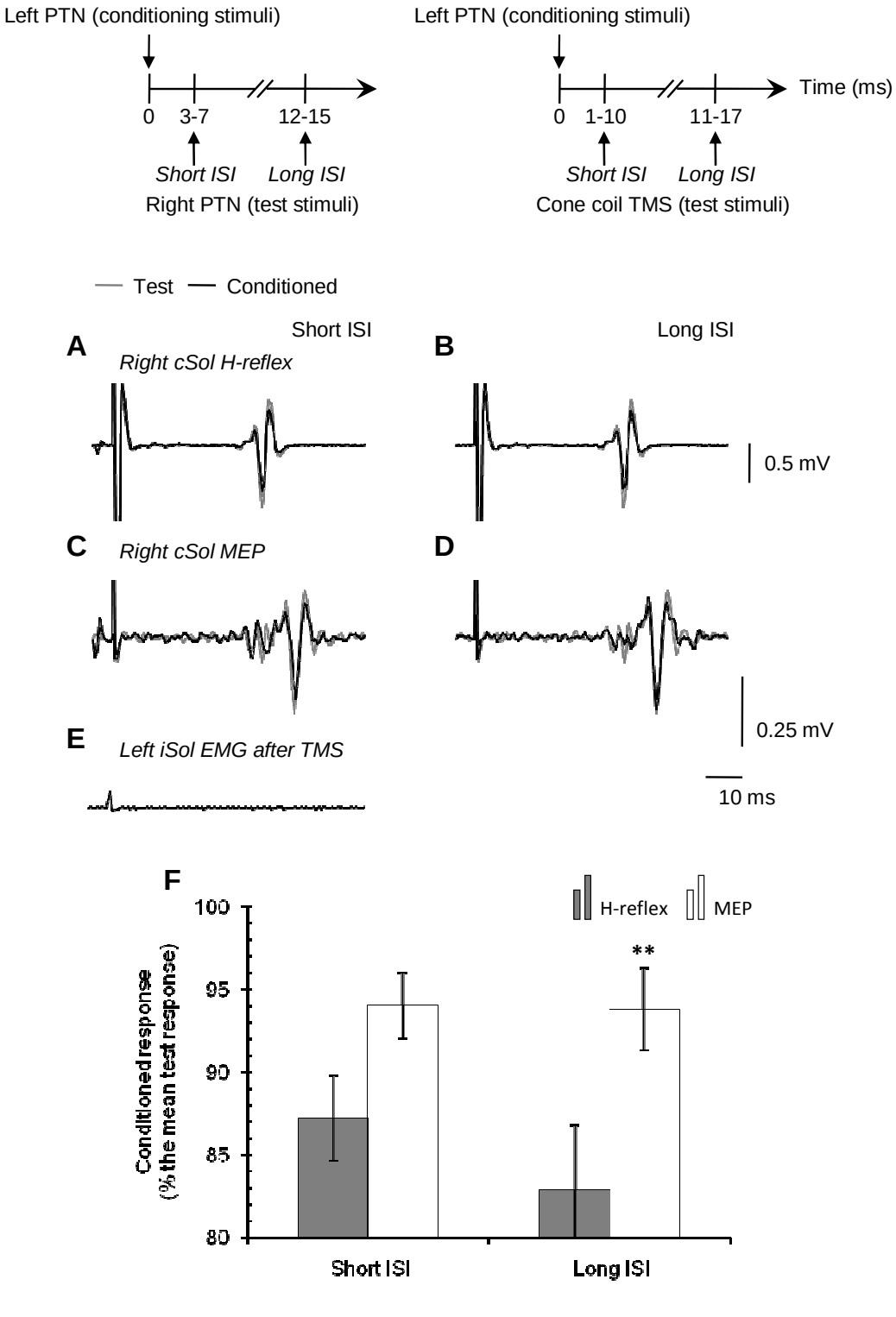


Figure 2 – *Hanna-Boutros et al.*

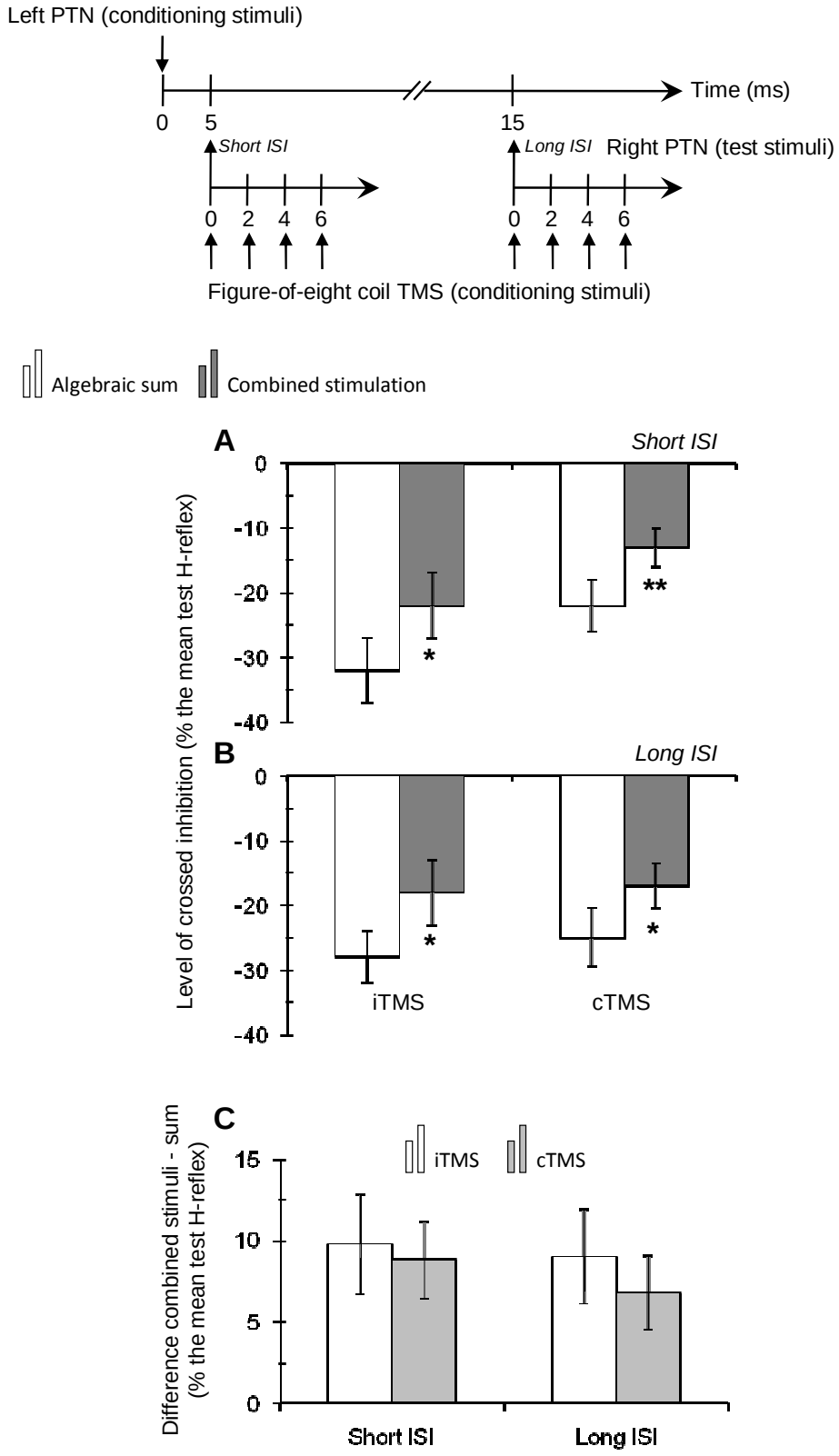


Figure 3 – *Hanna-Boutros et al.*

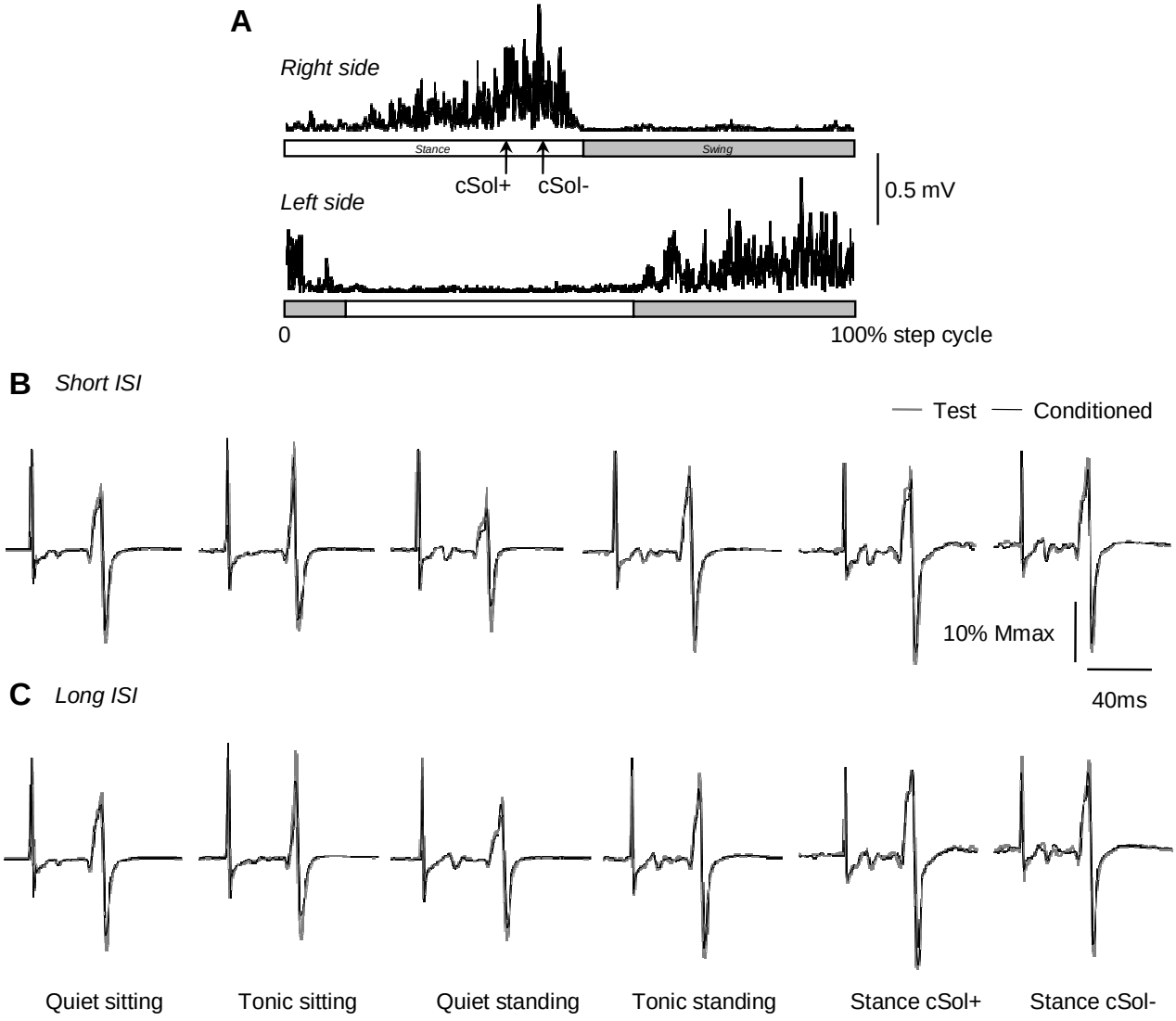


Figure 4 – *Hanna-Boutros et al.*

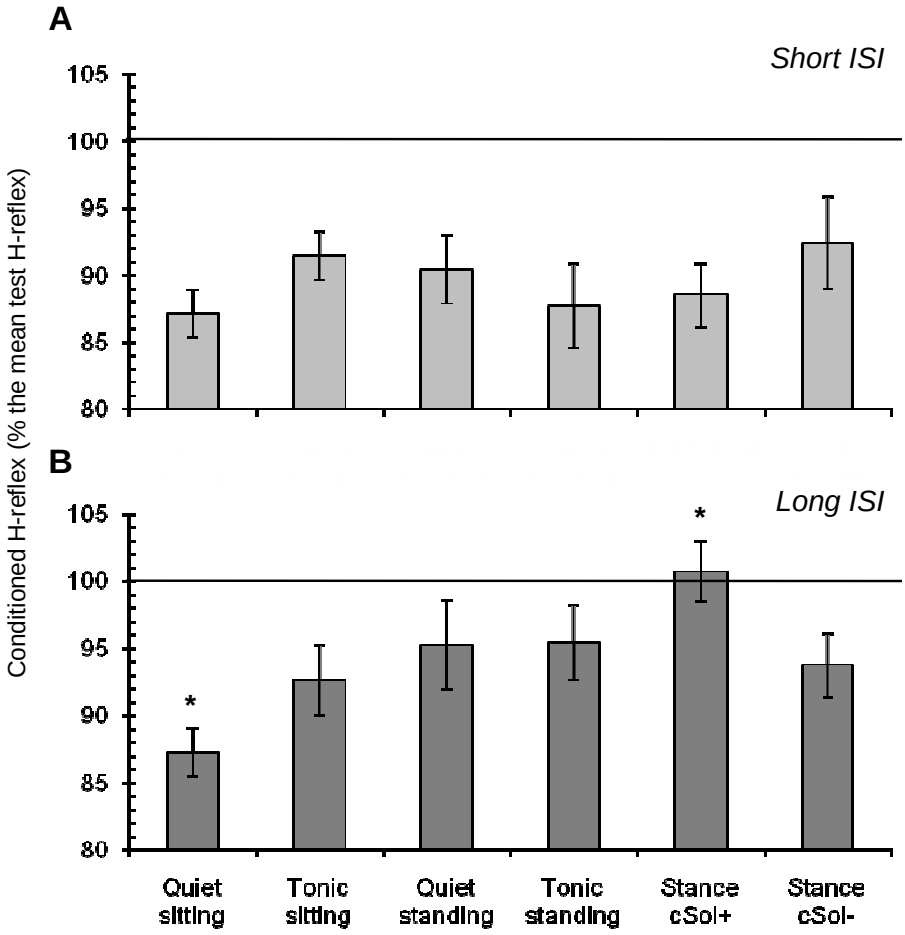


Figure 5 – *Hanna-Boutros et al.*

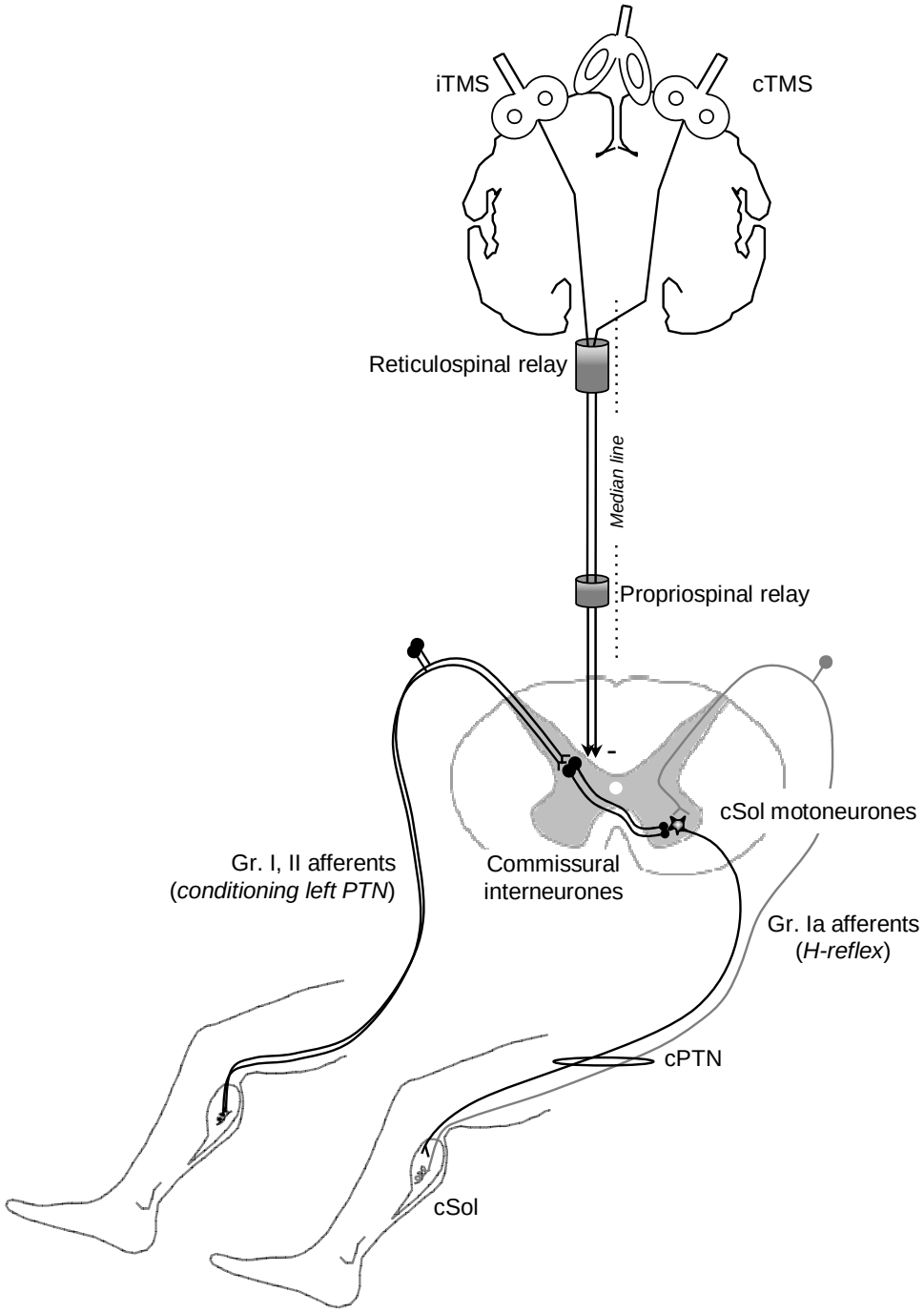


Figure 6 – *Hanna-Boutros et al.*