



COLLEGE DOCTORAL

École Doctorale
BIOLOGIE SANTÉ



UNIVERSITÉ DE LILLE 2 DROIT ET SANTÉ
ÉCOLE DOCTORALE BIOLOGIE SANTÉ

THÈSE

En vue de l'obtention du

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE 2

Spécialité : *NEUROSCIENCES*

Présentée et soutenue le 29 septembre 2016
Par Alexandre CAUX-DEDEYSTÈRE

**MODULATION TÂCHE-DÉPENDANTE DES MÉCANISMES INHIBITEURS ET
DÉSINHIBITEURS DU CORTEX MOTEUR PRIMAIRE CHEZ L'HOMME**

Jury

Hervé Devanne, Maître de conférences, Directeur de thèse
Véronique Marchand-Pauvert, Directeur de Recherche INSERM, rapporteur
Antoni Valéro-Cabré, Directeur de Recherche CNRS, rapporteur
Thierry Pozzo, Professeur des Universités, Examineur
Philippe Derambure, Professeur des Universités, Examineur



Cette thèse a été financée par un contrat doctoral de l'Université de Lille 2. Elle a été réalisée dans le service de neurophysiologie clinique de l'hôpital Roger Salengro, CHRU de Lille, dirigé par le Professeur Philippe Derambure (U1171 Inserm) et encadrée par le Docteur Hervé Devanne (EA7369 URePSSS).

Remerciements

Madame le Professeur Véronique Marchand-Pauvert et Monsieur Antoni Valéro-Cabré, je vous remercie d'avoir accepté d'être rapporteurs et d'évaluer mon travail de thèse. Vous me faites l'honneur de pouvoir bénéficier de votre expertise et vos connaissances.

Monsieur le Professeur Thierry Pozzo, je vous suis très reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de mon jury et d'apporter un regard critique sur mon travail de thèse.

Monsieur le Professeur Philippe Derambure, je vous remercie pour votre accueil dans l'équipe de recherche et au sein du service de Neurophysiologie clinique, de même que pour vos conseils avisés tout au long de mon master et ma thèse.

Je remercie tout particulièrement mon directeur de recherche, Hervé Devanne pour son encadrement depuis mon master 1 jusqu'à la fin de cette thèse, et sans qui ces travaux ne seraient pas ce qu'ils sont. Pour la confiance que tu m'as accordée, les nombreux conseils et toutes les connaissances que tu m'as apportés, ton investissement à mon égard, je te suis très reconnaissant.

Remerciements

Je souhaite remercier toutes les personnes que j'ai côtoyées pendant ces trois ans :

Hervé, Jean-Louis et François pour vos nombreux conseils avisés, la place que j'ai eu dans votre bureau (le loyer à payer), votre humour, les discussions et débats autour du foot, les pronostics, les cartes, les vendredis midi évidemment,

Valérie, Émilie et Yannick pour votre bonne humeur, les entre-midis en chanson, votre joie de vivre, les cartes, la course au nombre de kilomètres parcourus,

Lucie, Sophie, Etienne pour votre aide précieuse et votre soutien lorsque j'en avais besoin,

Christopher pour m'avoir fait une place dans ton bureau, ton humour décalé parfaitement conforme au mien, et ta bonne humeur au quotidien,

Arnaud, Céline, Aurore, les étudiants de master,

Alexandre Kreisler, pour sa collaboration dans la troisième étude,

Mes amis, ma famille,

Maman, pour ton soutien et les encouragements que tu m'as apportés,

Enfin, Clem, merci de m'avoir soutenu (supporté) pendant ces trois années, pour ton réconfort dans les moments difficiles ; sans toi je n'aurais pas pu réussir.

Je remercie également tous les volontaires sans qui je n'aurais pas pu réaliser ce travail.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	9
LISTE DES ABRÉVIATIONS	12
CHAPITRE I. CADRE THÉORIQUE	14
I/ Structures impliquées dans le contrôle du mouvement	14
I.1. Les grands systèmes responsables du mouvement.....	14
I.2. La voie corticospinale = voie de sortie de la commande des mouvements volontaires.....	15
I.3. Le cortex moteur primaire.....	18
II/ Mécanismes corticaux impliqués dans le contrôle moteur.....	23
II.1. Généralités sur la TMS	23
II.2. TMS et mesure de l'excitabilité corticale globale	28
II.3. Exploration du fonctionnement des circuits intrinsèques du cortex moteur primaire.....	32
II.4. Influences cortico-corticales sur M1.....	37
II.5. Influences proprioceptives et cutanées sur l'excitabilité de M1	41
III) Modifications tâche-dépendantes et activité-dépendantes de l'excitabilité corticale	44
III.1. Excitabilité corticale avant le début du mouvement.....	44
III.2. Pendant le mouvement ou au cours de la contraction	47
III.3. Plasticité des circuits de M1 : impact de l'entraînement.....	51
IV/Dérèglement mouvement-spécifique : la dystonie.....	53
IV.1. Généralités	53
IV.2. Une perte d'inhibition	55
IV.3. troubles sensoriels et plasticité anormale	56
IV.4. Autres aires impliquées.....	58
V/ Objectifs	60
CHAPITRE II. CHANGEMENTS TÂCHE-DÉPENDANTS DES MÉCANISMES INHIBITEURS ET DÉSINHIBITEURS DU CORTEX MOTEUR PRIMAIRE	62
I/ Méthode.....	62
I.1. Participants	62
I.2. Enregistrements	62
I.3. Paramètres de stimulation	63
I.4. Expérience 1 : Etude du décours temporel de la LICI en fonction de la tâche	64
I.5. Expérience 2 : Interaction LICI/SICI en fonction du temps et de la tâche	65
I.6. Analyse Statistique.....	68
II/ Résultats	70
II.1. Expérience 1	70
II.2. Expérience 2	74
CHAPITRE III. MODULATIONS INTRACORTICALES TÂCHE-DÉPENDANTES DANS LES MUSCLES ACTIFS VERSUS AU REPOS	76
I/ Méthode.....	76
I.1. Participants	76
I.2. Enregistrements EMG	76
I.3. Paramètres de stimulation	77

I.4. Design expérimental.....	77
I.5. Analyse statistique	79
II/ Résultats.....	80
II.1. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD au repos <i>versus</i> abduction de l'index, avec SC ₁₃₀	80
II.2. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD, avec un SC ₁₃₀ dans la condition de repos et un SC ajusté (SC* _{Lower}) dans la tâche d'abduction.....	83
II.3. Comparaison des profils de LICI et LCD avec un SC ₁₃₀ dans la tâche d'abduction, et un SC plus élevé (SC* _{higher}) au repos	85
II.4. Influence de l'intensité du SC	87
CHAPITRE IV. ANALYSE DES MÉCANISMES INTRACORTICAUX INHIBITEURS ET DÉSINHIBITEURS DANS LA DYSTONIE.....	90
I/ Méthode.....	90
I.1. Participants	90
I.2. Rappel de l'objectif.....	91
I.3. Enregistrement.....	91
I.4. Paramètres de stimulation	91
I.5. Design de l'étude	92
I.6. Analyse statistique	93
II/ Résultats.....	94
II.1. Seuil et amplitude des PEMs en réponse aux stimuli	94
II.2. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD au repos chez les dystoniques <i>versus</i> témoins	95
II.3. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD en abduction chez les dystoniques <i>versus</i> témoins.....	96
II.4. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD en pince chez les dystoniques <i>versus</i> témoins	99
CHAPITRE V. DISCUSSION	101
I/ Modifications du fonctionnement des mécanismes intracorticaux liées à la tâche effectuée	101
I.1. Différences du dérours temporel de la LICI et LCD entre tâche simple et tâche complexe	101
I.2. Différences de dérours temporel entre repos et tâche simple : la LCD est-elle spécifique de l'activité volontaire ?	106
II/ Modifications des mécanismes intracorticaux dans la crampe de l'écrivain.	112
III/ Période de silence.....	116
III.1. La LICI et la PS sont-ils le reflet d'un même mécanisme ?	116
III.2. Période de silence dans la dystonie	117
IV/ Conclusions et perspectives	118
BIBLIOGRAPHIE.....	120
Annexe.....	140

RÉSUMÉ

Les mouvements sont le résultat de contractions musculaires dont l'organisation spatio-temporelle est régie par des structures cérébrales et médullaires. Étudier les circuits qui les sous-tendent est une étape indispensable pour renforcer nos connaissances des mécanismes à l'origine de la commande des mouvements volontaires et pour mieux comprendre la pathophysiologie des mouvements anormaux. Les muscles squelettiques sont innervés par les motoneurons α de la moelle épinière qui à leur tour sont influencés par des neurones des aires corticales motrices. Cette voie descendante constitue la voie corticomotoneuronale (CM) et est responsable de l'exécution des mouvements volontaires. Le cortex moteur primaire est considéré comme une structure clé, au cœur du système, permettant l'intégration complexe de nombreuses influences multi-régions pour conduire aux comportements moteurs adéquats. Les interactions qui existent entre les différents groupes de neurones au sein de M1 influent en dernier lieu sur la sortie motrice. De la balance complexe entre ces influences inhibitrices et excitatrices, locales ou à distance va dépendre l'état d'excitabilité des cellules CM contrôlant les différents muscles. L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier comment évoluent certains de ces mécanismes excitateurs ou inhibiteurs du cortex moteur primaire lorsque la commande motrice volontaire d'un muscle de l'index est modifiée. Nous avons étudié le rôle de ces mécanismes dans les changements d'excitabilité de la voie CM qui accompagnent la contraction tonique volontaire du muscle premier *interosseus dorsalis* (FDI) en comparant une tâche simple mais peu naturelle : l'abduction de l'index, et une tâche naturelle plus complexe: la pince pouce-index et la condition de repos musculaire. Nous avons également étudié l'effet de la commande motrice sur l'interaction entre deux de ces mécanismes inhibiteurs, l'un à longue latence, la LICI, l'autre à courte latence, la SICI. Enfin nous avons souhaité évaluer le déroulement temporel de ces mécanismes dans un cadre pathologique tâche-dépendant: la crampe de l'écrivain. Pour cela, nous avons utilisé la technique d'électromyographie de surface pour enregistrer les potentiels moteurs évoqués par la Stimulation Magnétique Transcrânienne. Nous avons mis en évidence une modulation tâche-dépendante de la LICI. Par rapport à la tâche d'abduction simple, la LICI s'estompait plus tôt lors de la tâche de pince pouce-index, traduisant une désinhibition plus précoce lors d'un mouvement plus complexe. Nous avons observé, et ce pour la première fois dans la littérature, une phase de facilitation nette qui suivait cette désinhibition, et qui était absente lorsque le muscle était au repos. Ces résultats sont également visibles dans un muscle voisin du FDI, non engagé dans la tâche; cela suggère que les mécanismes à l'origine de la facilitation sont impliqués dans l'activité volontaire sans spécificité topographique. L'interaction entre la LICI et la SICI n'a pas été modifiée par la tâche effectuée, laissant penser qu'elle n'est pas

impliquée dans les changements d'excitabilité tâche-dépendants. Enfin, il apparaît que la désinhibition est retardée chez les sujets dystoniques quand le muscle est engagé dans un mouvement complexe de pince pouce-index mais pas dans une tâche simple d'abduction de l'index en comparaison à des sujets contrôles. Ces résultats illustrent le fait que lors d'un mouvement plus complexe, l'efficacité des circuits inhibiteurs du cortex moteur primaire est modifiée, ce qui permet de réguler l'activité des cellules CM, afin d'adapter la commande motrice au mouvement souhaité. Le fait que cette désinhibition soit retardée dans une tâche complexe (proche de la tâche affectée) mais pas dans une tâche simple chez les patients atteints d'une crampe de l'écrivain suggère que les mécanismes à l'origine de la désinhibition pourraient participer aux troubles moteurs qui caractérisent la maladie.

ABSTRACT

Movements are evoked by muscles contractions whose spatial and temporal organization is mediated by both spinal and cortical components. It is important to investigate the underlying neuronal circuitry of movements to extend our knowledge on how voluntary movement are controlled and to better understand the pathophysiology of movements disorders. The spinal α motoneurons innervating distal muscles are controlled at least in parts by corticomotoneuronal neurons located in the motor cortical areas. Among them, the primary motor cortex is considered as a key structure, performing a complex integration of multi-regional influences leading to appropriate motor behaviors. Axons from corticomotoneuronal (CM) cells of the primary motor cortex reach the spinal cord via descending motor pathway. CM neurons are influenced by local or distant, inhibitory and excitatory components which determine the balance of excitability. The aim of this thesis was to explore changes of some of the excitatory and inhibitory mechanisms of the motor cortex as a function of the task being performed. We assessed the time course of Long-interval Intracortical Inhibition (LICI), Late Cortical Disinhibition (LCD) and Long interval Intracortical Facilitation (LICF), which are mechanisms that potentially act to modulate the output of CM controlling the first dorsal interosseus (FDI) muscle. We compared three conditions: index finger abduction (a simple but not natural task), precision grip between index and thumb (a natural and complex task), and rest. We also evaluated the effect of task on interaction between LICI and Short Interval Intracortical Inhibition (SICI). Finally, we assessed the time course of LICI in patients suffering from writer's cramp. For all these purposes, we used surface electromyography to record motor evoked potentials and Transcranial Magnetic Stimulation to activate cortical networks.

We showed a task-dependent change in late inhibitory and disinhibitory components. Compared with the abduction task, the LICI induced during precision grip was shorter, suggesting an early

disinhibition mechanism in more complex task. The disinhibition was followed by a period of facilitation only during the active tasks, i.e. facilitation was not observed when all muscles were at rest. However, long interval intracortical facilitation persisted in a muscle at rest not engaged in an active task if a neighboring muscle is activated. It is therefore likely that mechanisms underlying facilitation are associated with voluntary contraction albeit with lack of topographic specificity. Interaction between LICI and SICI was not modified between tasks, suggesting that it was not involved in task-dependent changes of cortical excitability. Lastly, disinhibition was shown to be delayed in dystonic patients when the FDI was actively engaged in a precision grip but not in index abduction, compared with control subjects. An explanation might be that mechanisms underlying disinhibition are impaired in thumb-index precision grip (a task similar to that inducing unwanted contractions in writer's cramp). Task-specific disruption of LICI and late cortical disinhibition may therefore be at least in part responsible for pathophysiology of dystonia. It is likely that during complex task, the efficacy of LICI, and more generally of motor cortex inhibitory mechanisms, is modified to allow adaptation of CM neurons activity to the functional requirements of the motor task being performed.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADM : *abductor digiti minini*, muscle abducteur du 5ème doigt

AIF : *afferent-induced facilitation*

APB : *abductor pollicis brevis*, muscle court abducteur du pouce

CM : corticomotoneuronal(e)

cPP : cortex pariétal postérieur

ECR : *extensor carpi radialis*, muscle extenseur radial du carpe

EMG : électromyogramme

EEG : électroencéphalogramme

ES : erreur standard

FDI : *first dorsalis interosseus*, muscle premier interosseux dorsal

FPL : *flexor pollicis longus*, muscle fléchisseur long du pouce

ICF : *intracortical facilitation*, facilitation intracorticale

IHI : *interhemispheric inhibition*, inhibition inter-hémisphérique

IRM : imagerie par résonance magnétique

ISI : *inter-stimulus interval*, intervalle inter-stimulus

LAI : *long-latency afferent inhibition*, inhibition afférente à longue latence

LCD : *late cortical disinhibition*

LICF : *long interval intracortical facilitation*, facilitation intracorticale à longue latence

LICI : *long interval intracortical inhibition*, inhibition intracorticale à longue latence

M1 : cortex moteur primaire

Onde D : onde directe

Onde I : onde indirecte

OP : *opponens pollicis*, muscle opposant du pouce

PAS : *paired associative stimulation*

PEM : potentiel évoqué moteur

PM (v,d) : cortex prémoteur (ventral, dorsal)

PS (i) : période de silence (ipsilatérale)

PS_{PIN/ABD} : période de silence dans la tâche de pince/abduction

RMS : *root mean square*

(r)TMS : stimulation magnétique transcrânienne (répétitive)

S1 : cortex sensoriel primaire

S2 : cortex sensoriel secondaire

SAI : *short latency afferent inhibition*, inhibition afférente à courte latence

SC/CS : stimulus conditionant/*conditioning stimulus*

SICF : *short interval intracortical facilitation*, facilitation intracorticale à courte latence

SICI : *short interval intracortical inhibition*, inhibition intracorticale à courte latence

SMr : seuil moteur de repos

SMa : seuil moteur actif

ST/TS : stimulus test/*test stimulus*

TEP : tomographie par émission de positons

TES : *transcranial electrical stimulation*, stimulation électrique transcrânienne

CHAPITRE I. CADRE THÉORIQUE

Les mouvements sont le résultat de contractions musculaires dont l'organisation spatio-temporelle est régie par la moelle épinière et l'encéphale. Il est important d'étudier les circuits qui les sous-tendent pour comprendre la mécanique des mouvements normaux et des troubles liés au mouvement. La contraction des muscles striés (squelettiques) est induite en dernier lieu par les motoneurones α de la moelle épinière qui innervent les muscles. Leur niveau d'activité est influencé par des neurones issus des centres supérieurs, dont le corps cellulaire est situé dans le cortex. Cette voie descendante est responsable de l'exécution des mouvements volontaires. La première partie de ce chapitre présentera de manière détaillée les structures impliquées dans le contrôle du mouvement. La seconde partie portera sur les mécanismes corticaux qui sont impliqués dans le contrôle moteur, avec en particulier les mécanismes connus intracorticaux, et cortico-corticaux, et la technique utilisée pour les étudier : la stimulation magnétique transcrânienne. Puis seront présentées les modifications de l'excitabilité corticale liées à l'activation musculaire et à la tâche, pour ensuite aborder le cas d'une pathologie tâche-dépendante : la dystonie. Enfin en dernière partie, les objectifs de la thèse seront présentés.

I/ Structures impliquées dans le contrôle du mouvement

I.1. Les grands systèmes responsables du mouvement

L'ensemble des structures nerveuses impliquées dans le contrôle moteur peut être divisé en quatre systèmes distincts. D'abord la composante spinale avec les motoneurones (α et γ notamment) et les circuits locaux (interneurones Ia, cellules de Renshaw), derniers acteurs avant la transmission nerveuse vers les muscles. Les motoneurones α représentent « la voie finale commune de la motricité » selon Sherrington. Les circuits locaux reçoivent des informations sensorielles et des projections des centres supérieurs ; ils sont donc en grande partie impliqués dans la coordination réflexe, fondamentale aux mouvements.

Le second système est constitué par les aires corticales « sensorimotrices », parmi lesquelles le cortex moteur primaire (aire IV de Brodmann) et le cortex prémoteur (aire VI de Brodmann) qui ont un rôle majeur dans la planification, la commande et le guidage des mouvements volontaires. Elles sont à l'origine de la voie pyramidale, composée de neurones corticaux qui se projettent

soit vers la moelle épinière, soit vers le tronc cérébral (cortico-bulbaire) où ils innervent les interneurons locaux ou directement les motoneurons α . Cette voie est donc la voie d'accès des commandes motrices centrales vers la moelle épinière. D'autres neurones moteurs descendants issus du tronc cérébral constituent la voie réticulospinale et vestibulospinale. Ils projettent bilatéralement au niveau de la moelle épinière et sont quant à eux responsables du contrôle postural (tonus musculaire) et de l'orientation de la tête et des yeux en rapport avec les informations sensorielles (neurones provenant des cortex somatosensoriel et pariétal), même si une étude récente électrophysiologique a suggéré que le tractus réticulospinal peut aussi avoir des connexions avec les muscles distaux de la main (Baker, 2011).

Le troisième système est le cervelet, qui n'a pas de sortie directe vers la moelle épinière, mais exerce son influence sur les neurones moteurs centraux de la voie descendante. Il peut être subdivisé en plusieurs parties et va participer à la planification et l'exécution des séquences motrices à fort degré de complexité temporo-spatiale (incluant la parole), la correction de l'erreur motrice (qui correspond à la différence entre le mouvement souhaité et le mouvement effectué), l'apprentissage moteur, la régulation de la posture et de l'équilibre ou encore les mouvements oculaires (réflexe vestibulo-oculaire, poursuite).

Enfin, le dernier système, constitué de plusieurs structures regroupées sous le nom de Ganglion de la Base, ou Noyaux Gris Centraux, exercerait un rôle de filtrage sur les mouvements non désirés et pré-activerait les neurones de la voie descendante (sur lesquels il projette) pour le début du mouvement (Purves et al., 2011). Les pathologies en lien avec des perturbations des ganglions de la base, telles que la maladie de Parkinson ou de Huntington, montrent leur importance capitale dans le déclenchement et le contrôle des mouvements. Ces structures n'ont pas non plus de connexions motrices directes avec la moelle épinière.

1.2. La voie corticospinale = voie de sortie de la commande des mouvements volontaires

Les neurones moteurs du cortex sont localisés dans plusieurs aires fortement interconnectées, responsables de la planification et du déclenchement des mouvements, et qui reçoivent des afférences régulatrices des ganglions de la base et du cervelet, ainsi que des informations sensorielles des cortex pariétal postérieur et somatosensoriel. L'ensemble de ces aires peut être regroupé sous le terme d'aires sensorimotrices. Le cortex moteur primaire (M1), situé dans le gyrus précentral et le lobule paracentral est au cœur de ces régions sensorimotrices. Il existe une voie directe monosynaptique relativement importante entre M1 et les motoneurons α , il

s'agit de la voie corticomotoneuronale (CM). Elle a été découverte par Bernhard et Bohm (1954) chez le primate et n'existe à priori que chez les primates (Lemon, 2008); il n'existe pas de telles connexions chez le chat (Illert et al., 1976), chez le rat (Yang et Lemon, 2003 ; Alstermark et al., 2004) ou chez la souris (Alstermark et Ogawa, 2004). Chez le singe, la quantité de connexions CM et le niveau de dextérité sont intimement liés (Heffner et Masterton, 1983). Les données existantes suggèrent que la voie CM est une composante relativement évoluée qui caractérise de nouveaux aspects du comportement moteur, incluant le contrôle volontaire de chaque doigt. Et même si de tels mouvements ne sont pas spécifiques des espèces avec connexions CM, ils sont nettement plus fins et plus riches chez les primates que chez les non primates. Selon Lemon, (2008) qui se base sur une étude précédente de Rathelot and Strick, (2006), la voie pyramidale issue du cortex moteur regroupe en fait des connexions avec des interneurons inhibiteurs locaux au niveau de la moelle épinière des connexions monosynaptiques directes aux motoneurons (Figure 1). Le terme corticomotoneuronal fait référence à cette dernière connexion, alors que le terme corticospinal ou pyramidal englobe l'intégralité des connexions sortantes de la voie motrice (Lemon, 2008) même si en pratique aucune différence n'est faite lors de l'utilisation de ces deux termes.

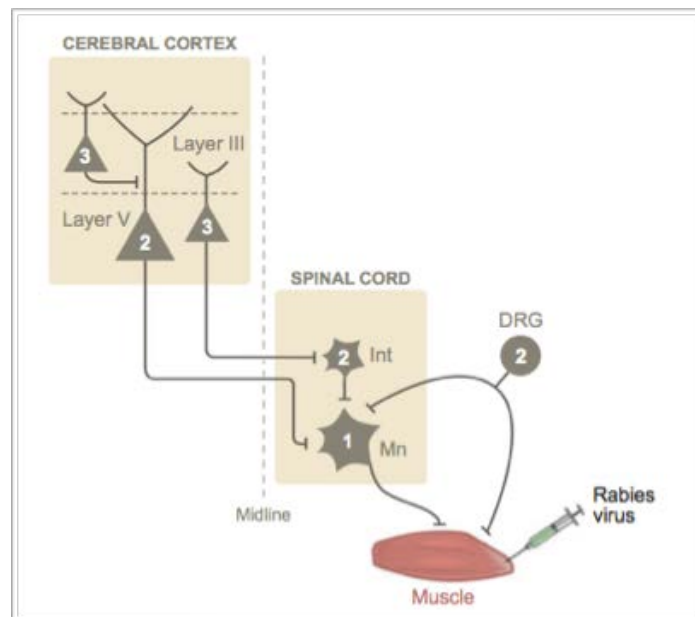


Figure 1: A l'aide d'une méthode de traçage rétrograde viral, marquant les cellules corticomotoneuronales chez le singe, 3 niveaux peuvent être distingués du cortex moteur primaire au muscle. Les motoneurons constituent les neurones de premier ordre. Les interneurons spinaux (fibres Ia) et les cellules pyramidales de la couche V, qui font synapses aux motoneurons, forment les neurones de second ordre. Les neurones de troisième ordre sont des neurones de la couche III du cortex moteur primaire connectés aux neurones de la couche V, ou aux interneurons spinaux. (Lemon, 2008)

Le cortex moteur primaire, d'où proviennent 40% des fibres corticospinales (Lemon, 2008) est le plus gros contributeur à la voie pyramidale. Les neurones de la voie corticospinale ont leur corps cellulaire dans la couche V du cortex où se situent les cellules de Betz. Les axones de ces cellules forment les faisceaux appelés corticospinaux, pyramidaux, ou corticomotoneuronaux. La très grande majorité de ces fibres (environ 80%) décussent au niveau du bulbe (innervation controlatérale) et se terminent sur la partie latérale de la corne ventrale (voie corticospinale latérale – Figure 2) et certains de ces neurones innervent directement les motoneurones α contrôlant les muscles distaux. Cette connexion directe (monosynaptique) ne concerne qu'une partie seulement des motoneurones α qui innervent les muscles de l'avant bras et de la main. Les 20% restant, qui forment la voie corticospinale ventrale (figure 2), projettent sur des interneurones locaux et sont responsables du contrôle des muscles plus proximaux. Il a été montré chez certaines espèces (le chat et les primates non humain) qu'ils projetaient également sur des neurones propriospinaux situés dans les segments cervicaux supérieurs (C3-C4) et que ce système serait impliqué dans le contrôle proximal des tâches de « reaching » (Alstermark et Lundberg, 1992; Maier et al., 1998; Alstermark et al., 1999; Nakajima et al., 2000). Chez l'Homme, des éléments indirects plaident en faveur de son existence (Gracies et al., 1991; Burke et al., 1992) et il est possible qu'il intervienne dans les mouvements, en plus du système corticomotoneuronal direct (Roberts et al., 2008; Giboin et al., 2012).

Les fibres corticospinales (environ 1.000.000 chez l'Homme — Lemon, 2008) ne donnent pas que des projections excitatrices vers les motoneurones, elles projettent aussi sur de puissants interneurones inhibiteurs spinaux tels que les cellules de Renshaw et les interneurones Ia, comme indiqué plus haut. A l'heure actuelle, il est généralement admis que la voie pyramidale permettrait de contrôler finement et sélectivement de petits groupes de muscles.

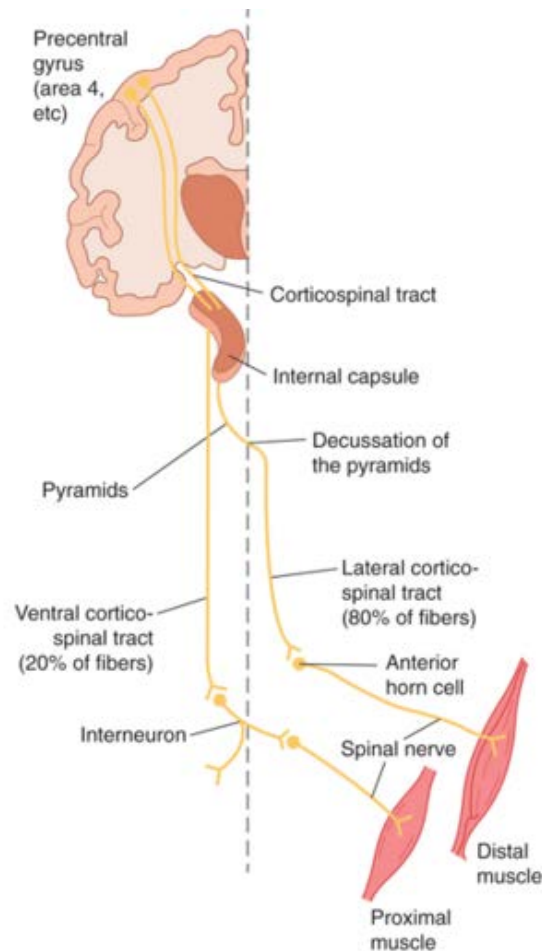


Figure 2 : Voie corticospinale chez l'Homme. 80% de la voie forme le faisceau corticospinal latéral et se projette directement sur les motoneurones, elle est responsable du contrôle des muscles distaux, comme les muscles de la main. Les 20% restants forment le faisceau corticospinal ventral et contrôlent les muscles plus proximaux, par un relai au niveau des interneurons médullaires. (figure tirée de Barrett et al., 2012)

I.3. Le cortex moteur primaire

A partir du milieu du XIX^{ème} siècle, et à la suite des travaux précurseurs de Broca qui identifia chez l'homme une aire du langage, plusieurs études aboutirent à l'idée que le cortex cérébral était organisé en aires spécialisées en termes de fonction. Les premières observations et recherches expérimentales datant de plus d'un siècle ont permis d'apporter des informations quant à l'organisation fonctionnelle de M1. A la fin du XIX^{ème} siècle, des expériences de Fritsch et Hitzig chez le chien (figure 3A) ont montré qu'une stimulation électrique de M1 provoquait des contractions musculaires de l'hémicorps controlatéral. Les premières indications de l'existence d'une représentation motrice au niveau du cortex moteur chez l'homme datent de la même époque avec les observations du neurologue John Hughlings Jackson (fin XIX^{ème}). En se

fondant sur le fait que les convulsions accompagnant certaines formes d'épilepsie suivent un chemin d'une région du corps vers une autre, il en conclut que M1 intégrait une représentation de la musculature du corps. Cela a par la suite été soutenu par Charles Sherrington qui, en utilisant la stimulation électrique du cortex chez le gorille, a décrit des cartes de l'organisation du cortex moteur (1901 – figure 3B). Dans les années 1930, Wilder Penfield, ancien étudiant de Sherrington, vint compléter ces informations en montrant que M1 contenait également une représentation topographique de la musculature du corps chez l'homme (figure 4). A l'aide de stimulations électriques de M1 chez des patients lors d'interventions neurochirurgicales, il pu tracer la cartographie de la musculature du corps (Penfield et Rasmussen, 1950), et remarqua que cette carte motrice suivait la même topographie que la carte somesthésique ; plus la musculature exigeait un contrôle fin et précis (comme pour les doigts) et plus la surface correspondante était étendue (Figure 4). A partir des années 1960, à l'aide de la microstimulation corticale (microélectrode implantée dans le cortex) permettant des stimulations plus précises, des informations sont venues confirmer les observations de Penfield et apporter des détails sur les cartes motrices. La microstimulation corticale (Stoney et al., 1968) couplée à l'enregistrement de l'activité musculaire a montré qu'il s'agissait de mouvements organisés représentés dans les cartes et non des muscles individuels (figure 4), et qu'un mouvement pouvait être provoqué par la stimulation de zones distinctes, suggérant ainsi que des régions voisines sont connectées entre elles par des interneurons locaux qui organisent ces mouvements. De ce fait, la carte motrice ne peut pas être vue sous la forme d'un homonculus (figure 4) similaire à la carte somesthésique, mais plutôt comme une cartographie dynamique et modelable des paramètres responsables du mouvement, qui tiendrait compte de la coordination de groupes de muscles actifs (Kwan et al., 1978; Donoghue et al., 1992; Nudo et al., 1992; Gould et al., 1986). En accord avec cette idée, des travaux ont montré qu'un même groupe de neurones dans l'aire du bras de M1 influençait plusieurs muscles du bras (Buys et al., 1986; Fetz et al., 1989) incluant une combinaison de muscles proximaux et distaux (McKiernan et al., 1998). De plus, les neurones de M1 ne semblent pas contrôler une tâche particulière, mais participent à de multiples mouvements de la main (Schieber et Hibbard, 1993). Des études avec les nouvelles méthodes contemporaines de neuroimagerie ont en outre renforcé cette idée de l'organisation particulière du cortex moteur primaire : des études en TEP (tomographie par émission de positons) et IRM (imagerie par résonance magnétique) ont montré un chevauchement de l'activation dans l'aire du bras de M1 lors de mouvements distaux et proximaux (Colebatch et al., 1991; Grafton et al., 1991; Sanes et al., 1995). Dans leur ensemble, ces données suggèrent qu'il existe une circuiterie corticale motrice riche et complexe, où seraient réalisées les étapes finales de la programmation motrice avant que la commande soit envoyée vers l'étage spinal. En outre, il a été montré par stimulation électrique intracorticale que les connexions corticocorticales au

L'organisation descendante directe relativement simple (deux neurones entre le cortex moteur primaire et le muscle pour une partie de la voie pyramidale) permet d'utiliser l'enregistrement de l'activité musculaire comme le reflet de la commande motrice générée au niveau cortical et de pouvoir étudier comment celle-ci est élaborée pour réaliser un mouvement volontaire ?

Chez l'Homme, Le cortex moteur primaire qui se situe au centre de l'organigramme du contrôle moteur et vers lequel convergent toutes les informations influençant la sortie motrice (voie corticospinale) est, comme cité plus haut, interconnecté à de nombreuses régions corticales et sous-corticales (Figure 5) qui peuvent moduler l'activité de ses neurones pyramidaux. De manière très schématique, le cervelet et les noyaux gris centraux participent à la programmation spatio-temporelle des contractions musculaires, les cortex somesthésique et pariétal postérieur intègrent des informations sensorielles plurimodales qui renseignent sur l'environnement et apportent également des informations intrinsèques (position des segments corporels, tensions musculaires,...), et le cortex prémoteur contribue de façon importante aux fonctions motrices, indirectement via ses connexions avec M1 et directement via ses projections sur l'étage spinal par la voie pyramidale (Purves et al., 2011). Bien que le prémoteur et M1 soient tout deux interconnectés à de nombreuses régions corticales, et que leurs neurones constituent la plus grande partie de la voie corticospinale, M1 possède bien plus de connexions monosynaptiques avec les motoneurones α , en particulier avec ceux responsables des mouvements distaux. Et si la plus grande activité des neurones de M1 est observée lors de la réalisation d'un mouvement, celle des neurones du cortex prémoteur dorsal se situe bien avant que soit donné le signal de l'exécution du mouvement. Chez le singe, des lésions de cette région altèrent grandement la capacité de choisir et exécuter des mouvements sur la base d'indices externes (visuel). Le prémoteur ventral a quant à lui un rôle dans la sélection et le déclenchement des mouvements sur la base d'indices internes ; chez le singe une lésion du prémoteur ventral diminue les mouvements « spontanés » à déclenchement interne (Purves et al., 2011).

Ces différentes structures exercent une action sur les neurones corticospinaux via les interneurones inhibiteurs et excitateurs locaux de l'aire 4. De ce fait, l'activité des cellules corticomotoneuronales de l'aire motrice primaire reflète des processus de planification et de programmation qui ont lieu en amont.

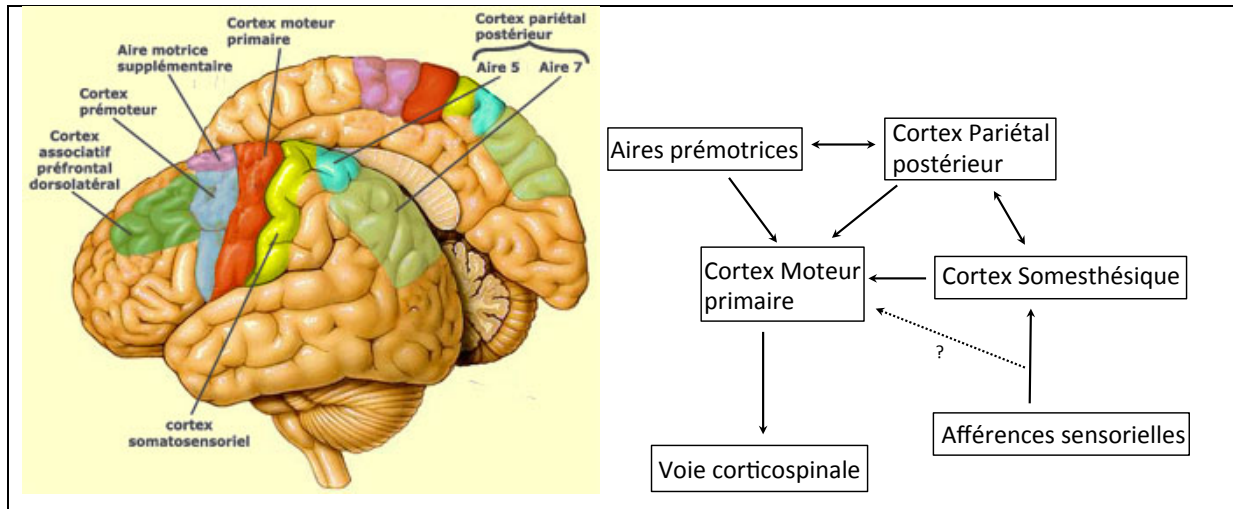


Figure 5: A gauche : localisations anatomiques des aires motrices. A droite : interactions sensorimotrices entre les différentes régions corticales impliquées dans la programmation et le contrôle moteur. Les boucles impliquant les ganglions de la base et le cervelet ne sont pas montrées.

II/ Mécanismes corticaux impliqués dans le contrôle moteur

Le rôle de M1, initialement considéré comme un simple exécuteur de commandes provenant de régions d'ordre supérieur, a été considérablement revalorisé et le cortex moteur primaire est maintenant considéré comme une structure clé, au cœur du système, permettant l'intégration complexe de nombreuses influences multi-régions pour conduire aux comportements moteurs adéquats (Figure 5). Les interactions qui existent entre les différents groupes de neurones au sein de M1 influent en dernier lieu sur la sortie motrice. De la balance complexe entre ces influences inhibitrices et excitatrices, locales ou à distance va dépendre l'état d'excitabilité globale du cortex moteur. Chez l'homme, l'outil de prédilection pour étudier le fonctionnement intrinsèque de ces circuits ainsi que les liens fonctionnels qui existent entre différentes régions et le cortex moteur primaire est la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS). Dans les paragraphes qui suivent sont présentées d'abord des notions sur le principe de la TMS puis sur son utilisation dans l'étude du fonctionnement des régions en rapport avec le contrôle et la commande des mouvements volontaires.

II.1. Généralités sur la TMS

Dans la fin du XIX^{ème} siècle, plusieurs tentatives ont été réalisées pour stimuler différentes régions du cerveau chez l'animal. Fritsch (1870) et Ferrier (1876) ont stimulé le cortex moteur animal et obtenu des réponses évoquées motrices sur des muscles des membres controlatéraux. La première tentative de stimulation du cerveau chez l'Homme a été faite par Bartholow (1874) qui stimula électriquement le cortex cérébral exposé d'un sujet avec une fracture du crâne. Plus tard, Penfield et Jasper (1954) explorèrent le cerveau chez l'Homme avec des stimulations électriques au cours d'opérations neurochirurgicales, et dessinèrent l'homonculus moteur. Par la suite, de nombreux travaux tentèrent d'élucider les principes de fonctionnement des circuits de neurones qui participent au contrôle moteur au sein du (ou en association avec) le cortex moteur primaire. Les enregistrements du tractus pyramidal chez le chat et les primates constituent la première démonstration de l'effet d'un stimulus électrique sur le cortex moteur (Patton et Amassian, 1954). En 1980, Merton et Morton (1980) mirent au point la première méthode applicable de stimulation électrique (TES pour *transcranial electrical stimulation*), en utilisant une décharge capacitive à haut voltage, avec un courant circulant de l'anode vers la cathode pouvant aller jusque 1A. Ils ont montré qu'un bref choc électrique au niveau de M1 produisait une secousse des muscles controlatéraux, et qu'une stimulation sur le cortex visuel provoquait des phosphènes. Plus tard l'homonculus moteur de Penfield fut reproduit par TES

(Cohen et Hallett, 1988). Cependant, la douleur importante (due à la stimulation des nocicepteurs et à la contraction des muscles du scalp provoquée par le courant) qui accompagnait la stimulation électrique était un désagrément non négligeable qui freinait son utilisation chez l'Homme. Cinq ans plus tard, Barker et al. (1985) mirent au point une technique permettant de stimuler magnétiquement le cerveau et les nerfs périphériques, de manière indolore : la stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Cette technique a permis pour la première fois d'étudier plus finement le fonctionnement de M1 de manière non invasive et relativement sans douleur. Cela a permis de faire avancer la recherche neurophysiologique du cortex cérébral, qui était plus ou moins restreinte aux études animales avant l'apparition de la TMS.

II.1.1. Principe de la stimulation magnétique transcrânienne

Le principe de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS — Barker et al., 1985) repose sur un courant intense et bref, produit dans une bobine de fil conductrice, appelée sonde ou bobine magnétique. Un champ magnétique est créé avec les lignes du flux qui passent perpendiculairement au plan de la bobine, d'ordinaire placée à la tangente du scalp (Terao et Ugawa, 2002). Ce champ magnétique peut atteindre 2 Teslas et dure environ 100 μ s ; il traverse le crâne et les tissus, sans atténuation ni douleur et induit un champ électrique perpendiculaire au champ magnétique (donc parallèle au plan de la bobine), et les courants issus de ce champ vont activer les membranes des neurones conduisant possiblement à la naissance de potentiels d'actions (Hallett, 2007).

On peut distinguer plusieurs types de bobines permettant de modifier la forme du champ magnétique : les premières bobines, circulaires (Figure 6a), sont les plus puissantes, mais relativement peu précises, avec des effets globaux sur les deux hémisphères lorsque la sonde est placée sur le vertex ; celles en forme de huit (Figure 6b) sont constituées de deux bobines de cuivres enroulées en sens inverse, produisant le courant le plus fort à l'intersection des deux bobines (Figure 6e), permettant au courant induit d'être très focal (Ueno et al., 1988). Si les deux bobines sont disposées avec un angle de 90 à 100° (bobine en forme de 8 inclinée, Figure 6c), le courant induit est plus puissant à l'intersection, tout en restant relativement focal, et permet par exemple la stimulation de l'aire de la jambe située plus profondément dans la fissure interhémisphérique, à environ 4 cm de la surface. Une autre configuration particulière est la bobine H (Figure 6d), constituée d'enchevêtrements complexes de conducteurs, permettant une perte d'intensité plus lente du champ magnétique avec la profondeur (Zangen et al., 2005). Ces enchevêtrements peuvent entourer un cœur en fer, augmentant encore la force de pénétration

en profondeur (Epstein et Davey, 2002). Cependant, pour tous les modèles cités ci-dessus, le champ magnétique diminue rapidement en s'éloignant de la bobine : avec une sonde circulaire, le champ diminue de moitié à 4 cm de la surface de la bobine (Hess et al., 1987), et cela empêche la stimulation des structures cérébrales profondes, en se limitant donc à l'activation du cortex cérébral ou de la matière blanche sous-corticale immédiatement située sous la couche VI du cortex.

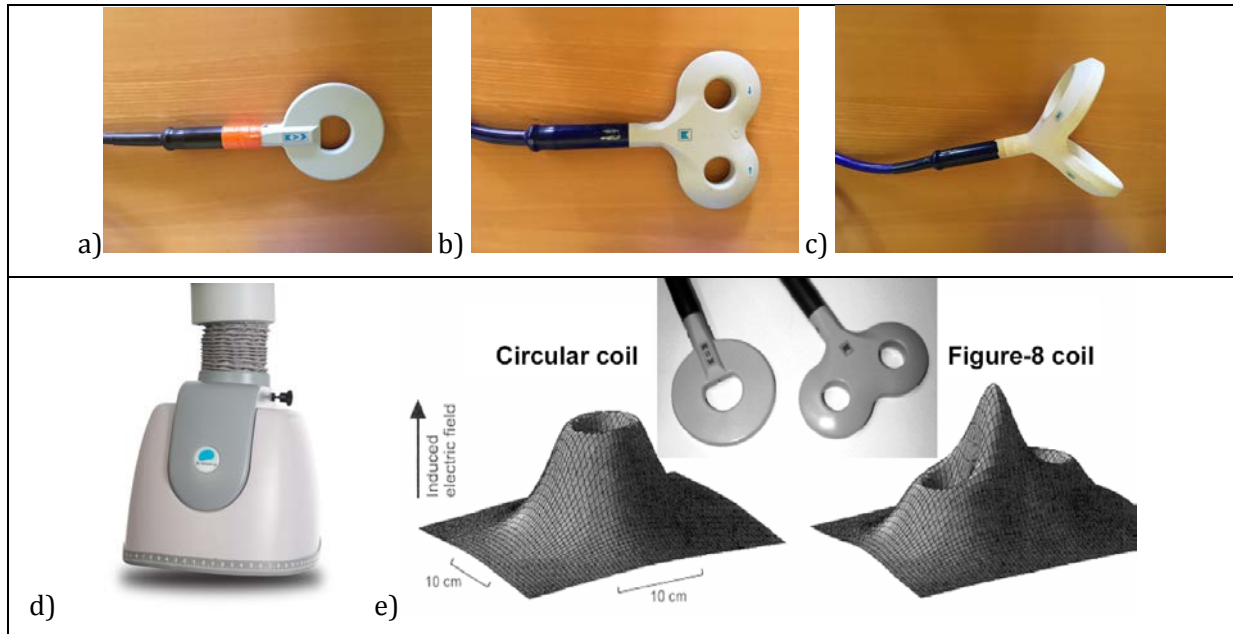


Figure 6 : les différentes bobines de stimulation magnétique transcrânienne et le champ magnétique induit ; la bobine circulaire (a), la bobine « en forme de 8 » (b), la bobine en 8 inclinée (c), la bobine H (d) et le champ magnétique produit par les bobines circulaires et « en forme de 8 » (e) - (Cohen et al., 1990).

II.1.2. Mode d'activation et sens du courant

Chez le chat et le singe, les enregistrements directs du tractus pyramidal ont montré qu'un stimulus électrique à une intensité liminaire, directement à la surface de M1, active une séquence d'ondes (ou volées) dans le tractus pyramidal. La première onde, appelée onde D (directe), est le résultat d'une activation directe des axones de la voie corticospinale, soit au segment initial du neurone, soit aux entre-nœuds proximaux de la matière blanche sous-corticale (Patton et Amassian, 1954). Avec une intensité de stimulation croissante, des ondes plus tardives, appelées ondes I, surviennent après l'onde D à des intervalles de 1,5ms. Elles sont appelées ondes I1, I2 et I3. Ces dernières disparaissent après ablation de la substance grise

(Patton et Amassian, 1954). La séquence de volées multiples reflète donc la décharge répétitive des neurones du faisceau pyramidal. Cependant, la source des entrées de l'onde I et les mécanismes qui conduisent à une décharge répétitive des neurones pyramidaux ne sont pas connus (Rothwell, 1997). Comme les latences des ondes I sont plus longues que celle de l'onde D, elles proviennent sûrement d'une activation trans-synaptique des neurones du tractus pyramidal. Chez l'Homme, les enregistrements épiduraux ont également révélé que de multiples volées excitatrices survenaient dans les axones corticospinaux après une stimulation électrique corticale, représentant l'onde D suivie de plusieurs ondes I (Boyd et al., 1986; Berardelli et al., 1990; Day et al., 1987; Nakamura et al., 1996). Les résultats obtenus avec la TMS sur M1 sont similaires à la TES à une exception près : la latence des réponses induites par la TES du membre supérieur est environ 2ms plus courte que celle des réponses induites par la TMS. Cela peut s'expliquer par le fait que la TES active directement les fibres corticospinales, reflétée par l'onde D, alors que la TMS active les neurones pyramidaux trans-synaptiquement, représentée par les ondes I (Amassian et al., 1987; Rothwell et al., 1991). La comparaison des volées d'ondes D et I induites par TMS et TES a permis d'appuyer cette hypothèse. Chez le singe, Edgley et al. (1990) ont comparé les effets de TMS et TES sur les neurones corticospinaux et démontré que les deux pouvaient induire une onde D au seuil, mais avec la TMS, les ondes I étaient plus importantes (Figure 7).

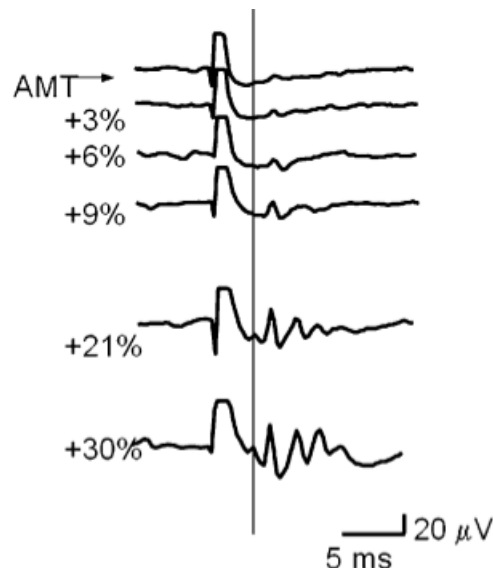


Figure 7 : Volées descendantes enregistrées au niveau de la moelle épinière après TMS dans le sens postéro-antérieur. AMT représente le seuil moteur actif, la barre verticale représente le moment d'induction de l'onde D ; on observe d'abord une onde I1, puis avec l'intensité croissante, d'autres ondes I plus tardives apparaissent de même que l'onde D. (Hallett, 2007)

En comparant les réponses liées à l'utilisation de différents angles de la bobine, on constate que des potentiels évoqués moteurs (PEMs – voir II.2.1) plus amples sont produits quand le courant dans le cerveau est dirigé dans le sens postéro-antérieur (et de façon optimale à un angle perpendiculaire au sulcus central), et la première onde produite est l'onde I1 (1,5ms après l'onde D — Figure 7). Quand le courant cérébral est latéro-médian, il peut y avoir une onde D produite en premier. Quand le courant est antéro-postérieur, l'onde I3 (4,5ms après l'onde D) peut apparaître en premier. Les PEMs sont également plus amples quand le muscle est activé volontairement, dû au fait qu'une plus grande fraction du pool de neurones moteurs est proche du seuil de déclenchement d'un potentiel d'action (en plus de ceux activés) et un courant moindre permettra de les recruter (Hallett, 2007).

Quand un courant monophasique est appliqué, la latence des réponses électromyographiques (EMG) varie selon l'orientation du courant induit dans le cerveau (Day et al., 1989 ; Werhahn et al., 1994). Une direction antéro-postérieure induit des volées descendantes plus petites, et avec des latences de pics différentes de la direction postéro-antérieure (Di Lazzaro et al., 2001). Les latences des pics des ondes I induites par une stimulation antéro-postérieure sont retardées de 0.2 à 0.7ms en comparaison à la stimulation postéro-antérieure. Des résultats similaires ont été mis en évidence chez le singe par stimulation du cortex prémoteur ventral (Shimazu et al., 2004) : une stimulation du cortex prémoteur ventral induisait des ondes I plus petites et plus tardives que celles induites par une stimulation de M1, suggérant que cette activité pourrait être modulée par des entrées cortico-corticales dans M1 affectant les interneurons de M1 responsables des ondes I tardives (Shimazu et al., 2004). Un mécanisme similaire pourrait expliquer l'activité plus dispersée et retardée des ondes I induites par une stimulation magnétique antéro-postérieure chez l'Homme (Di Lazzaro et Ziemann, 2013). Le courant latéro-médian quant à lui produit des réponses 1 à 3ms plus rapides que celles induites par un courant postéro-antérieur. Dans la plupart des cas, les réponses à la stimulation latéro-médiane ont les mêmes latences que celles produites par la stimulation électrique transcrânienne, ce qui signifie que cette direction du courant induit des ondes D préférentiellement, alors que le courant postéro-antérieur induit plutôt des ondes I. A noter enfin, que la forme de l'onde utilisée va également être un critère à prendre en considération. La comparaison des courants mono- et biphasiques par exemple a permis de montrer des modalités de recrutement différentes des neurones corticaux de l'aire de la main (Kammer et al., 2001).

II.1.3. Les contres indications de la TMS

L'unique contre-indication absolue de la TMS est la présence d'implants ferromagnétiques ou d'appareil de neurostimulation du fait du risque de dysfonctionnement, comme pour les implants cochléaires ou les pacemakers (où il est toutefois possible de faire de la TMS en utilisant un écran d'une certaine épaisseur pour protéger d'un dysfonctionnement)(Lefaucheur et al., 2011). Lors de l'interrogatoire pratiqué avant une séance de TMS, il est également recommandé d'interroger les sujets sur le risque de présence de particules métalliques fines dans les yeux.

Les femmes enceintes et les enfants représentent également une population spécifique où l'on considère que la TMS est déconseillée par précaution dans la mesure où il n'existe pas de données expérimentales. De plus, la pratique de la TMS répétitive (rTMS) chez des personnes épileptiques ou avec antécédents de traumatisme crânien peut augmenter le risque d'engendrer une crise (Lefaucheur et al., 2011). Les patients épileptiques, ou avec un historique épileptique, de lésions cérébrales vasculaires, traumatiques, ou sous médication qui abaisse le seuil épileptique ont un facteur de risque augmenté, mais cela concerne surtout la TMS répétitive.

II.2. TMS et mesure de l'excitabilité corticale globale

Plusieurs mesures par TMS au niveau de M1 permettent d'évaluer différents aspects de l'excitabilité corticale. De telles mesures sont intéressantes pour comprendre les changements dans la physiologie cérébrale, comme par exemple l'établissement de la plasticité corticale ou de troubles cérébraux.

II.2.1. Potentiel évoqué moteur

L'activation des neurones pyramidaux de la couche V du cortex moteur primaire induit des potentiels d'action qui sont transmis aux motoneurones, soit directement, soit via des interneurones spinaux. Les motoneurones vont à leur tour activer les unités motrices du muscle ciblé ; cela est identifiable par l'enregistrement de l'activité EMG avec des électrodes de surface, sous la forme d'un potentiel évoqué moteur (PEM). L'amplitude dépend du pool de neurones recrutés aux différents étages de l'axe corticospinal et de l'intensité de stimulation. Le PEM observé à l'aide d'un enregistrement électromyographique (EMG) reflète donc à un instant donné l'excitabilité (figure 8) de la voie corticospinale stimulée (directe pour les muscles de la main).

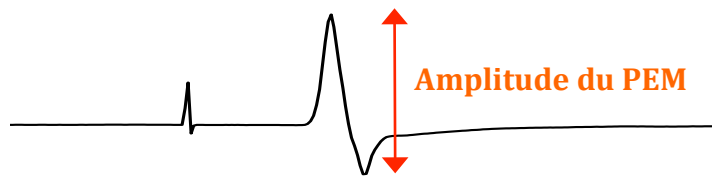


Figure 8 : Exemple de potentiel évoqué moteur obtenu chez un sujet au repos dans le muscle premier interosseux dorsal (FDI) de la main dominante.

II.2.2. Seuil moteur

Après avoir placé la bobine au niveau du point optimal de stimulation (hotspot) pour évoquer une réponse dans le muscle controlatéral ciblé (avec le PEM maximum à une intensité donnée), on peut mesurer le seuil moteur qui représente l'intensité liminaire de stimulation nécessaire pour évoquer cinq PEMs d'au moins $50\mu\text{V}$ dans une série de 10 stimuli (Rossini et al., 1994). Comme il peut être modifié par des substances pharmacologiques affectant les canaux sodiques et calciques, il reflète probablement l'excitabilité membranaire des neurones corticospinaux et des motoneurones (Ziemann et al., 1996a ; Ziemann, 2004 ; Hallett, 2000). Il peut être mesuré au repos (SMr) ou en activité (SMa) ; ce dernier est généralement plus faible dans la mesure où les neurones sont déjà excités par la contraction musculaire volontaire et donc plus facilement recrutables. Plus la représentation motrice du muscle est importante, et le plus le PEM sera ample et le seuil moteur bas, et cela est également valable pour les muscles qui reçoivent de fortes connexions pyramidales, comme les muscles de la main (Brouwer et Ashby, 1990; Wassermann et al., 1992).

II.2.3. Courbe de recrutement

Elle représente l'évolution de la taille du PEM en fonction de l'intensité de stimulation. La pente représente le taux de recrutement des unités corticospinales (Devanne et al., 1997). Le plateau représente l'intensité de stimulation pour laquelle l'amplitude du PEM est au maximum, et reflète donc la capacité maximale de recrutement des neurones corticospinaux. Cette courbe reflète avec fiabilité l'excitabilité corticospinale pour les muscles distaux et proximaux (Ridding et Rothwell, 1997 ; Boroojerdi et al., 2001).

II.2.4. Période de silence controlatérale

Lors d'une contraction volontaire d'un muscle, le PEM induit par la stimulation magnétique au niveau de M1 est suivi d'une période d'interruption de l'activité électromyographique (figure 9), appelée période de silence (PS - Fuhr et al., 1991).

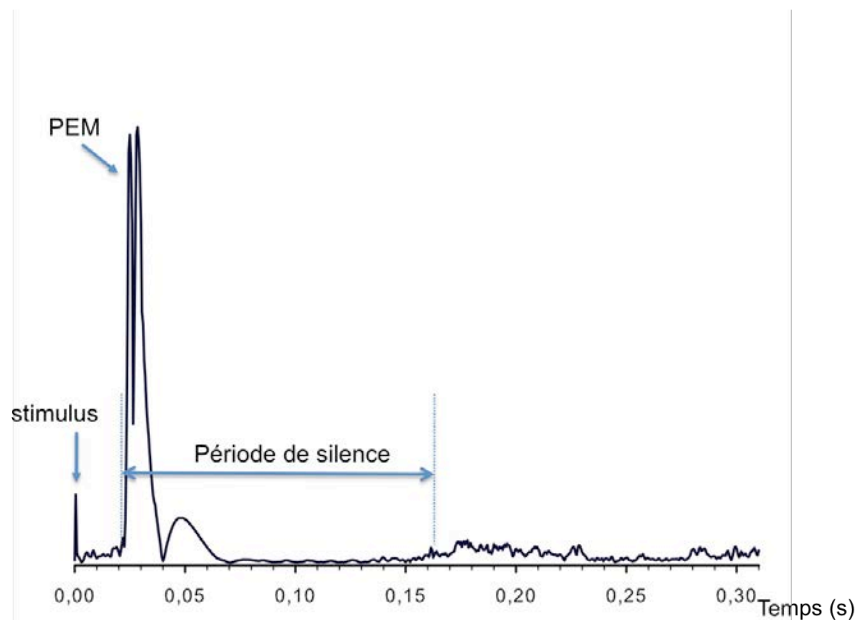


Figure 9 : Tracé corrigé et redressé d'un sujet où l'on observe la période de silence induite après une stimulation magnétique supraliminaires au niveau de la représentation corticale du muscle FDI activé. La durée de la PS se mesure du début du PEM jusqu'au retour de l'activité EMG.

Si la première partie de la PS semble modulée par des mécanismes spinaux, dans la mesure où le réflexe H est diminué pendant les 100 premières millisecondes (Cantello et al., 1992; Fuhr et al., 1991), la seconde partie est plutôt le résultat d'une suppression de la sortie motrice par des interneurons au niveau cortical (Fuhr et al., 1991; Tergau et al., 1999). Cracco et al. (1989) ont montré qu'une stimulation corticale excitait des interneurons inhibiteurs connectés aux cellules pyramidales, produisant une diminution de la décharge neuronale corticospinale. La durée de la période de silence est fortement corrélée à l'amplitude du PEM, supposant qu'elle puisse dépendre de l'activité des collatérales récurrentes (Orth et Rothwell, 2004). Les neurones corticospinaux émettent des collatérales récurrentes qui ont de nombreux effets sur les circuits corticaux. En particulier, chez le chat, les collatérales récurrentes des axones corticospinaux rapides ont une action majoritairement inhibitrice sur la décharge des neurones avec axones à conduction plus lente (Phillips et Porter, 1977). Des neurones avec de gros axones semblent être activés par les stimulations magnétiques sur M1, et si les contractions volontaires toniques sont

sous-tendues par l'activité des neurones à axones lents, cela pourrait alors expliquer le phénomène de période de silence (Orth et Rothwell, 2004). De plus, la durée de la période de silence est augmentée après l'administration de tiagabine (inhibiteur de recapture du GABA) ou de baclofène (agoniste GABA-B), signifiant qu'elle est modulée par des populations de neurones GABA agissant sur des récepteurs GABA-B (Siebner et al., 1998; Werhahn et al., 1999; Kimiskidis et al., 2006). Cependant, l'effet du baclofène sur la période de silence n'a pas été retrouvé dans d'autres études utilisant un mode d'administration différent (McDonnell et al., 2006 ; Inghilleri et al., 1996). Plusieurs études ont également mis en évidence l'interrelation complexe entre la période de silence et des mécanismes intracorticaux excitateurs et inhibiteurs.

II.2.5. Période de silence ipsilatérale

En outre, une stimulation supraliminaire sur le M1 ipsilatéral à la contraction tonique volontaire peut provoquer une interruption de l'activité électromyographique, appelée période de silence ipsilatérale (PSi), même en l'absence d'un PEM ipsilatéral (Ferbart et al., 1992 ; Meyer et al., 1995). Les données de la littérature soutiennent l'idée que la PSi puisse être modulée par des fibres traversant le corps calleux : la PSi est absente chez des patients avec des lésions chirurgicales du corps calleux (Meyer et al., 1995), mais normale chez des patients avec des lésions cérébrovasculaires sous-corticales qui bloquent le tractus corticospinal mais épargnent le corps calleux (Boroojerdi et al., 1996). De plus, chez les jeunes enfants la PSi est significativement plus courte que chez l'adulte, et le développement et la myélinisation du corps calleux sont associés à l'apparition de la PSi (Heinen et al., 1998). Du fait de l'implication de connexions transcalleuses, la relation entre la PSi et l'inhibition inter-hémisphérique (IHI - voir II.4.1) a été étudiée par Chen et al., (2003) qui ont montré que l'IHI40 (stimulus conditionnant l'IHI délivré 40ms avant le stimulus test controlatéral - voir paragraphe II.4.1 pour plus de détails) était, à la fois au repos et en activité, corrélée avec la durée de la PSi pour certaines intensités testées. Cette découverte soutient la possibilité d'une population commune de neurones inhibiteurs qui pourrait moduler l'IHI40 et la PSi.

II.3. Exploration du fonctionnement des circuits intrinsèques du cortex moteur primaire

Comme dit précédemment, l'état d'excitabilité du cortex moteur primaire peut être représenté comme une balance complexe entre un poids excitateur regroupant les influences facilitatrices, et un poids inhibiteur englobant les mécanismes inhibiteurs. Dans le but de transposer les découvertes faites chez l'animal qu'une stimulation électrique du cortex était suivie d'une période d'inhibition qui pouvait durer jusqu'à 300ms, Kujirai et al., (1993) ont utilisé un protocole de doubles-chocs et furent les premiers à montrer qu'un stimulus conditionnant par TMS, même infraliminaire, était suivi également chez l'homme d'une phase d'inhibition. Toutefois, celle-ci était courte (1-6ms) et suivie d'une facilitation d'origine intracorticale (ICF pour IntraCortical Facilitation) pour des intervalles interstimulus entre 10 et 25ms. Depuis ce travail précurseur, de très nombreux travaux basés sur des protocoles de doubles- et triples-chocs ont permis de mieux appréhender le fonctionnement des circuits inhibiteurs et facilitateurs intracorticaux.

II.3.1 Influences facilitatrices locales

Le premier type de facilitation intracorticale à avoir été mis en évidence est l'ICF (Kujirai et al., 1993) pour des intervalles interstimulus de 10-15ms. Alors qu'il fut initialement proposé que l'ICF n'était ni plus ni moins qu'un phénomène de rebond après l'inhibition mise en évidence à des ISIs plus courts (SICI, voir plus bas), des éléments ont permis de penser qu'il s'agissait bien d'un mécanisme commandé par un groupe de neurones excitateurs. Ziemann et al. (1996b) ont démontré que la SICI survenait à des intensités de stimulus conditionnant plus faibles que l'ICF, d'autant plus que les deux mécanismes se comportaient différemment selon la direction du courant utilisée pour la stimulation : alors que la SICI pouvait être induite indépendamment du sens du courant, l'ICF nécessitait que le stimulus conditionnant soit émis dans une direction postéro-antérieure. Cela suggère donc que des populations différentes de neurones modulent l'ICF et la SICI (Ziemann et al., 1996b). De plus, une origine corticale (plutôt que spinale) semblait être privilégiée dans la mesure où l'intensité du stimulus conditionnant requise pour observer l'ICF était sous le seuil moteur et que le réflexe H n'était pas affecté (Ziemann et al., 1996b).

La neurotransmission excitatrice modulée par les récepteurs NMDA au sein de M1 semble influencer l'ICF (Ziemann, 2003). Des antagonistes NMDA ont supprimé ou inversé l'ICF de façon significative à 10 et 15ms (Ziemann et al., 1998a ; Schwenkreis et al., 1999). L'ICF pourrait être par ailleurs modulée par l'activité des neurones GABA-A car elle est réduite par un agoniste

GABA-A, le lorazepam, et supprimée par l'Ethanol, qui favorise les courants à modulation GABA (Ziemann et al., 1995, 1996b ; Ziemann, 2004). Cela est d'ailleurs soutenu par l'observation que l'inhibition des ondes I3 responsables de la SICI (voir II.3.2) peut durer jusqu'à 20ms après le stimulus conditionnant (Hanajima et al., 1998). L'ICF serait donc le résultat d'une facilitation glutamatergique temporisée par une inhibition GABAergique persistante (Ziemann, 2003). De plus, Ziemann et al. (1996b) ont montré à l'aide d'un protocole de triple-chocs, permettant l'étude de l'interaction entre plusieurs mécanismes corticaux, que l'ICF et la SICI pouvait interagir : une forte SICI peut supprimer l'ICF.

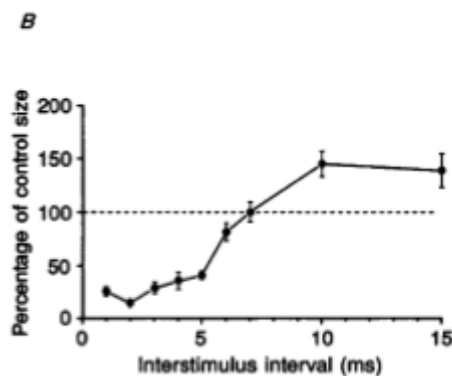


Figure 10 : SICI et ICF observables par TMS doubles-chocs selon l'intervalle interstimuli. La courbe représente le ratio PEM conditionné / PEM test selon l'intervalle ; à moins de 5ms, on observe la SICI et à 10 et 15ms, l'ICF (Kujirai et al., 1993).

L'effet d'une stimulation conditionnante sur les volées descendantes, enregistrées par des électrodes cervicales épidurales a également été analysé, et une facilitation des ondes I tardives fut constatée à l'intervalle de 25ms, appuyant là encore l'hypothèse d'une interaction synaptique au sein de M1 (Nakamura et al., 1997) (Figure 10). Cependant, dans une étude plus récente, Di Lazzaro et al. (2006), bien qu'ayant retrouvé cette même facilitation à 25ms avec une technique similaire, n'ont pas observé de changements d'amplitudes de l'onde I à 10 et 15ms, et ce malgré la facilitation du PEM, laissant penser à des changements d'excitabilité des motoneurones. Le fait que les PEMs induits par une stimulation via les électrodes épidurales cervicales (à priori sans effet cortical donc) n'étaient pas modifiés écartait cette possibilité. En d'autres termes, outre l'ICF observée jusqu'à 15ms, il existe également une facilitation à 25ms, reflétant possiblement une ICF plus tardive.

Outre l'ICF, un autre phénomène facilitateur au sein de M1 fut mis en évidence par TMS, à des ISIs plus courts. Cette facilitation intracorticale à courte latence (SICF pour Short latency IntraCortical Facilitation) survient quand deux stimulations sont appliquées avec des intervalles

compris entre 1 et 4ms (Tokimura et al., 1996 ; Ziemann et al., 1998b ; Chen et Garg, 2000), sous forme de trois pics d'excitation (intervalles exacts de 1.5, 2.9 et 4.5 ms), et il a été proposé que ces derniers reflètent en fait la production des ondes I (Ziemann et Rothwell, 2000). Cela fut démontré avec le 1^{er} pic en observant des effets similaires sur les volées descendantes générées au cours de stimulations via les électrodes cervicales épidurales (Di Lazzaro et al., 1999). Aux mêmes intervalles, on peut retrouver la SICI (voir II.3.2, Kujirai et al., 1993) et une étude a émis l'idée que la SICI et l'ICF soient contrôlées par une action trans-synaptique sur les interneurons excitateurs, alors que la SICF serait plutôt le reflet d'une action directe sur le segment initial axonal de ces interneurons excitateurs (Ilić et al., 2002). La SICF est supprimée après une stimulation périphérique sensorielle, suggérant là une interaction inhibitrice entre les entrées afférentes et les populations d'interneurons responsables de l'onde I (Zittel et al., 2007). Une suppression de l'ICF est également rapportée, mais à des intensités de stimulus conditionnant plus faibles, renforçant l'idée que ces deux phénomènes sont gérés par des mécanismes différents. Ces interactions et mécanismes sont schématisés sur la figure 11.

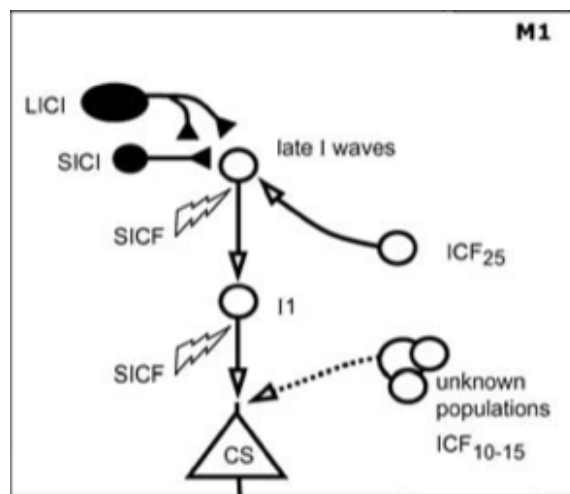


Figure 11 : interactions au sein de M1. Les mécanismes et interactions intracorticales de M1, impliqués dans le contrôle de la sortie motrice, sont schématisés ici. Chaque élément représente une population de neurone distincte, les interactions inhibitrices apparaissent en noir et facilitatrices en blanc. La figure ne tient pas compte des influences externes, discutées plus bas. I1 et les « late I waves » représentent les populations de neurones responsables des ondes I1 I2 et I3 en réponse à une stimulation magnétique transcrânienne. ICF = facilitation intracorticale. SICF = facilitation intracorticale à courte latence. SICI = inhibition intracorticale à courte latence. LICI = inhibition intracorticale à longue latence. Cs = neurones corticospinaux. M1 = cortex moteur primaire. (Reis et al., 2008)

II.3.2. Influences inhibitrices locales

La composante inhibitrice qui influence l'excitabilité corticale peut être séparée en plusieurs phénomènes distincts. L'un d'entre eux est l'inhibition intracorticale à courte latence (SICI pour Short-interval IntraCortical Inhibition) et a été décrit pour la première fois par Kujirai et al., (1993) en utilisant un protocole de doubles-chocs : d'abord un stimulus conditionnant infraliminaire suivi, 1 à 6ms plus tard (figure 10), par un stimulus test. Basé principalement sur l'absence de changements au niveau spinal, les auteurs ont suggéré que la SICI était le reflet d'interactions synaptiques au niveau de M1 (figure 11). De plus, une autre étude qui enregistrait directement les volées descendantes sur la moelle épinière a observé que l'onde I1 était supprimée par le stimulus conditionnant sur M1, confirmant que la SICI est bien modulée au niveau cortical (Nakamura et al., 1997) . En 1998, Di Lazzaro et al. (1998) ont apporté la première démonstration directe que la SICI était bien d'origine corticale, en montrant qu'un stimulus conditionnant infraliminaire réduisait à la fois les volées descendantes et la taille du PEM induit par le stimulus test. L'inhibition de ces volées descendantes était la plus prononcée à un intervalle de 1ms et persistait jusqu'à 5ms.

Des études pharmacologiques ont apporté d'autres éléments d'information sur les mécanismes responsables de la SICI. Bon nombre d'études ont montré que des agonistes GABA-A (diazepam, lorazepam) renforçaient la SICI (Ziemann et al., 1996a ; Di Lazzaro et al., 2000a, 2006; Ilić et al., 2002). Cependant en présence d'un antagoniste GABA-A, le flumazenil, il n'y avait pas d'altération de la SICI, indiquant qu'il pourrait ne pas y avoir d'activité tonique au niveau du site de liaison des benzodiazépines des récepteurs GABA-A dans le cortex moteur chez l'Homme (Jung et al., 2004). Concernant la SICI, deux phases principales d'inhibition ont été décrites, à 1 et 2.5ms (Fisher et al., 2002 ; Roshan et al., 2003). Cependant l'inhibition à 1ms ne semble pas dépendre de récepteurs GABA-A alors que la « vraie » SICI à 2.5ms est vraisemblablement modulée par une inhibition GABAergique au niveau cortical (Fisher et al., 2002 ; Roshan et al., 2003) et cela signifie qu'elles sont contrôlées par des mécanismes différents. Fisher et al. (2002) ont proposé que la SICI à 1ms soit due à la période réfractaire ou à des changements de l'excitabilité axonale des interneurones excitateurs. Selon cette hypothèse, le stimulus conditionnant infraliminaire qui induit la SICI pourrait amener les interneurones excitateurs dans un état réfractaire conduisant alors à un impact amoindri du stimulus test, qui se traduit sous la forme d'une inhibition. Ainsi, il devrait y avoir moins d'inhibition en augmentant l'intensité du stimulus test car celui-ci activerait en théorie plus d'interneurones non-réfractaires. Cependant, plusieurs éléments s'opposent à cette hypothèse : la SICI à 1ms augmente avec l'intensité du stimulus test au repos, et diminue avec l'activité volontaire (Roshan et al., 2003), et la SICI diminue de les mêmes proportions à 1 et 2.5ms pendant la

période de silence (Ni et al., 2007). Comme la période de silence n'affecte pas la période réfractaire, un mécanisme synaptique serait plutôt responsable de la SICI à 1ms, bien que cela reste à démontrer.

Le second phénomène inhibiteur, moins bien étudié que la SICI, survient à des intervalles interstimulus plus longs. L'inhibition intracorticale à longue latence (LICI pour Long-Interval intraCortical Inhibition) est induite par un stimulus conditionnant supraliminaire séparé d'un stimulus test par des intervalles compris entre 50 et 200ms (Valls-Solé et al., 1992; Wassermann et al., 1996). Si l'intensité des deux stimuli est identique, deux PEMs sont alors générés dont le second est d'amplitude plus faible que le premier. Les études pharmacologiques ont suggéré que la LICI est modulée par des récepteurs GABA-B (Werhahn et al., 1999; McDonnell et al., 2006) alors que la SICI est modulée par des récepteurs GABA-A (Ziemann, 2003) laissant penser que ces deux phénomènes sont sous le contrôle de populations de neurones différentes. Néanmoins l'implication de sous-types de récepteurs différents n'exclue pas à elle seule la possibilité d'une population de neurones commune qui agirait sur ces deux phénomènes inhibiteurs. Une étude a rapporté que la SICI et la LICI pouvait interagir entre elles. La SICI augmente avec des amplitudes de PEMs test plus grandes alors que la LICI diminue (Chen et Currà, 2004). Cela suggère que les neurones corticaux recrutés à des intensités de TS plus basses sont plus sensibles à la SICI qu'à la LICI, et soutient l'idée de deux populations de neurones distinctes responsables de ces deux mécanismes.

A l'aide d'un protocole de triples-chocs (voir méthode, Chapitre II), Sanger et al. (2001) furent les premiers à mettre en évidence une interaction entre la LICI et la SICI : au repos, lorsque la SICI était mesurée en présence de LICI, elle était diminuée. En revanche, la LICI n'était pas modifiée selon le taux de SICI. D'autres études ont retrouvé par la suite cet effet inhibiteur de la LICI sur la SICI au repos ou lors d'une contraction volontaire (Chu et al., 2009; Cash et al., 2010; Ni et al., 2007; Ni et al., 2011a). En outre, la LICI et la SICI inhibent toutes deux les ondes I tardives mais pas les ondes I précoces (Nakamura et al., 1997; Di Lazzaro et al., 1998, 2002). Il a été suggéré que l'interaction inhibitrice entre la LICI et la SICI serait due à une saturation des effets inhibiteurs sur les ondes I tardives causée par le premier système inhibiteur (LICI) de telle sorte que le second système (SICI) ne soit pas capable d'inhiber encore plus ces ondes I tardives (Ni et al., 2011b). Cependant, à l'aide d'enregistrements des ondes I tardives chez des patients implantés avec des électrodes épidurales cervicales, il a été montré que les ondes I tardives n'étaient pas inhibées différemment entre la SICI, et la SICI en présence de LICI suggérant que la baisse de SICI en présence de LICI ne serait pas due à l'absence d'ondes I tardives causée par la LICI, et serait plutôt due à une interaction entre elles au niveau cortical (Ni et al., 2011a).

Compte tenu des observations chez l'animal d'une réduction du relargage de GABA induite par une inhibition présynaptique des récepteurs GABA-B à la fois dans l'hippocampe (Pitler et Alger, 1994) et le néocortex (Deisz, 1999a), l'interaction inhibitrice entre les deux pourrait être expliquée par une inhibition présynaptique d'interneurones GABAergiques menant à une baisse du relargage de GABA par les neurones de la SICI (Cash et al., 2010; Ni et al., 2011a). De plus, la tiagabine, un inhibiteur de recapture du GABA (Werhahn et al., 1999), et le baclofène, un agoniste des récepteurs GABA-B (McDonnell et al., 2006) diminuent tous deux la SICI, supportant la notion que la SICI est contrôlée par un mécanisme d'inhibition présynaptique des récepteurs GABA-B d'interneurones inhibiteurs (Sanger et al., 2001; Müller-Dahlhaus et al., 2008)

Il est par ailleurs intéressant de noter que la LICI a été retrouvé dans une étude couplant la TMS à l'EEG. Daskalakis et al. (2008) ont rapporté une corrélation entre la LICI enregistrée par EMG au niveau du muscle court abducteur du pouce et la suppression de l'activité corticale évoquée dans l'électrode C3 enregistrée par EEG, confirmant l'origine corticale de la LICI.

Plus généralement, la neurotransmission inhibitrice, modulée par son activité GABAergique constitue un composant fondamental de la fonction cérébrale. Une altération de la SICI et de la LICI est retrouvée dans plusieurs troubles du mouvement comme la maladie de Parkinson, d'Huntington ou dans la dystonie (Berardelli et al., 2008), attestant de leur importance pour le contrôle moteur.

II.4. Influences cortico-corticales sur M1

En dehors des interactions et mécanismes au sein de M1, la TMS a également beaucoup contribué à l'amélioration des connaissances sur la connectivité cérébrale entre différentes régions et le cortex moteur primaire. En ce sens, elle constitue, même isolément, une technique d'imagerie cérébrale fonctionnelle à part entière.

II.4.1. Connectivité interhémisphérique

Les projections transcalleuses entre les deux aires motrices de la main ont été mises en évidence chez le singe (Jenny, 1979). L'Inhibition inter-hémisphérique (IHI pour InterHemispheric Inhibition) est un des mécanismes empruntant cette voie. Elle fut mise en évidence chez l'homme en utilisant un protocole de doubles-chocs TMS : un stimulus conditionnant délivré en regard d'un hémisphère, suivie 6 à 50 ms plus tard par un stimulus test délivré en regard de

l'aire homologue de l'autre hémisphère (Figure 12). Lorsque le stimulus conditionnant précède le stimulus test de 8ms, l'inhibition est maximale (Ferber et al., 1992 ; Daskalakis et al., 2002). Du fait de son absence chez des patients avec lésions ischémiques affectant les projections transcalleuses, il est fort probable que ce phénomène emprunte le corps calleux (Borojerdi et al., 1996), et qu'il reflète des voies excitatrices interhémisphériques qui font synapses sur les circuits locaux inhibiteurs de M1 (Ni et al., 2009; Ferbert et al., 1992) Une étude a montré que l'IHI était modulée par des récepteurs GABA-B (Kukaswadia et al., 2005). Il semble que l'IHI évoquée à des ISIs courts (8-10ms) soit contrôlée par des mécanismes différents de celle induite à de plus longs intervalles (40-50ms) (Kukaswadia et al., 2005). Une étude analysant l'IHI40 a montré qu'un agoniste GABA-B, le baclofène, renforçait l'IHI, à des intervalles pouvant aller jusqu'à 200ms, ce qui suggère qu'elle puisse être modulée par des récepteurs GABA-B postsynaptiques (Irlbacher et al., 2007). Les éléments qui indiquent que l'IHI à ces deux ISIs (IHI10 et IHI40) est issue de mécanismes différents proviennent essentiellement des études des interactions entre l'IHI et les autres phénomènes inhibiteurs, dont ceux décrits plus haut. Il a été suggéré par exemple que la LICI et l'IHI40 pouvaient être contrôlées par une population de neurones inhibiteurs en partie commune (Kukaswadia et al., 2005). Selon ces auteurs, le fait que 1) les deux phénomènes nécessitent un stimulus conditionnant infraliminaire (Kujirai et al., 1993; Daskalakis et al., 2002 ; Chen et al., 2003) et 2) ils inhibent tous deux la SICI (Sanger et al., 2001; Chen, 2004), appuie cette hypothèse. Un troisième phénomène inhibiteur, l'inhibition afférente à longue latence (LAI, voir II.5) supprime la LICI (Sailer et al., 2002 ; Chen, 2004). Par ailleurs, Kukaswadia et al. (2005) ont observé que la LAI supprimait également l'IHI40 et conclu que la LICI serait plus en lien avec l'IHI40 qu'avec l'IHI10, d'autant plus que l'IHI10 diminue avec l'activation volontaire (Chen et al., 2003) alors que l'IHI40 (Chen et al., 2003) et la LICI (Valls-Solé et al., 1992, Wassermann et al., 1996) ne montrent aucun changement.

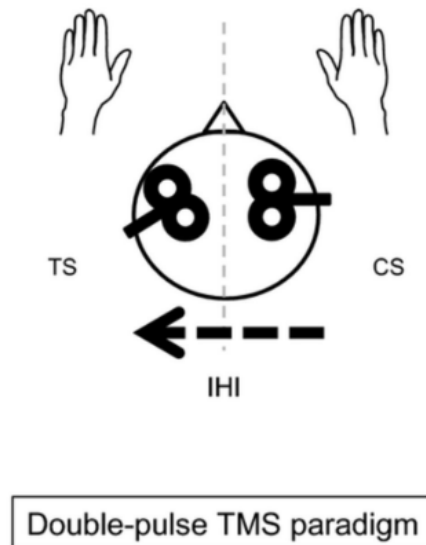


Figure 12 : Induction de l'inhibition interhémisphérique par TMS doubles-chocs avec deux sondes, situées sur les deux cortex moteurs primaires (figure tirée de Morishita et al., 2014)

II.4.2. Connectivité cortex prémoteur-M1

En plus des connexions M1-M1 interhémisphériques impliquées dans le contrôle moteur, les aires motrices secondaires jouent également un rôle sur la sortie motrice corticale, comme le cortex prémoteur ventral et dorsal (PMv et PMd), le cortex pariétal postérieur (cPP) ou l'aire motrice supplémentaire (Chouinard et Paus, 2006). Le cortex prémoteur dorsal (PMd) est connu pour son importance dans la sélection du mouvement (Cisek et Kalaska, 2005), son rôle dans le couplage séquentiel des muscles proximaux et distaux au cours de tâches de « reach-and-grasp » (Davare et al., 2006) et pour ses très nombreuses connexions à M1, montrées chez le singe (Ghosh et Porter, 1988).

Afin d'étudier l'influence du PMd sur le M1 ipsilatéral, deux approches différentes peuvent être utilisées. La première, indirecte, utilise la TMS répétitive sur le PMd, qui consiste, à l'aide d'un train de stimulation à haute ou basse fréquence, à augmenter ou diminuer l'excitabilité corticale. Celle-ci est ensuite mesurée par l'amplitude du PEM induit par une stimulation simple sur M1. Un protocole de rTMS inhibitrice (stimulation infraliminaire à 1Hz) appliquée sur le PMd provoque une baisse des amplitudes de PEMs induits par la stimulation sur M1 (Gerschlager et al., 2001) et réduit également la période de silence (Münchau et al., 2002). A l'opposé, un protocole de rTMS excitatrice (stimulation à 5Hz) sur le PMd mène à des effets inverses, les amplitudes de PEMs étant augmentées (Rizzo et al., 2004). Ces données dans leur ensemble

signifient qu'influencer l'excitabilité du PMd module l'excitabilité corticospinale de M1, suggérant a priori une influence facilitatrice du PMd sur M1.

La seconde approche nécessite l'utilisation de deux sondes dans un protocole de doubles-chocs. Civardi et al. (2001) ont montré qu'un stimulus conditionnant infraliminaire sur le PMd diminue l'excitabilité du M1 ipsilatéral (reflétée par une baisse du PEM induit par la stimulation sur M1), avec un effet maximal à un intervalle de 6ms. D'autres auteurs ont utilisé la même approche pour analyser l'interaction interhémisphérique entre le PMd et le M1 controlatéral (avec le stimulus conditionnant sur le PMd droit et le stimulus test sur le M1 gauche), et ont mis en évidence une baisse significative du PEM pour des intervalles compris entre 4 et 20ms (Mochizuki et al., 2004). De plus, cette inhibition inter-hémisphérique PMd-M1 est spécifique au PMd car aucune modification n'était observée quand la stimulation était appliquée 2cm autour de la cible (antérieur, latéral et médian). Dans l'autre direction, la stimulation du PMd gauche et du M1 droit a montré les mêmes résultats (Bäumer et al., 2006 ; Koch et al., 2006). Une activation de projections longue-distance du PMd vers le M1 ipsi- ou controlatéral pourrait expliquer ce mécanisme, et cela s'appuie sur des études anatomiques qui montrent des connexions importantes, à la fois excitatrices et inhibitrices, entre ces deux aires (Ghosh et Porter, 1988 ; Tokuno et Nambu, 2000). Cependant, il n'existe presque aucune donnée sur la façon dont interagissent ces projections longues distances avec les circuits intracorticaux de M1. Une seule étude a montré que l'inhibition inter-hémisphérique PMd-M1 était associée à une baisse de la SICI (Mochizuki et al., 2004).

II.4.3. Connectivité cortex pariétal postérieur-M1

L'approche à deux sondes a également été utilisée pour étudier le lien entre le cPP et M1, et a révélé une interaction facilitatrice entre le cPP et le M1 ipsi- et controlatéral (Koch et al., 2007). Entre le cPP et le M1 ipsilatéral, cette facilitation était mise en évidence à des intervalles compris entre 4 et 15ms, avec un stimulus conditionnant infraliminaire, mais elle était absente pour des intensités de stimulus conditionnant plus fortes ou plus faibles. L'enregistrement des unités motrices a permis de suggérer que la stimulation du cPP améliorait l'onde I3, responsable de l'induction du PEM, et cela expliquerait l'intervalle étonnamment court de 4ms pour observer cette facilitation (Les ondes I peuvent mettre jusqu'à 7ms pour sortir de M1, Day et al., 1989). Par ailleurs, une facilitation des PEMs issus du M1 controlatéral a également été observée, avec un stimulus conditionnant infraliminaire et des ISIs entre 6 et 12ms (Koch et al., 2007). Cependant, les voies modulant ces effets ne sont pas connues, et il est possible que cette facilitation implique des connexions pariéto-prémotrices, qui sont plus nombreuses que les connexions pariéto-motrices directes. Le sens de l'effet (excitateur ou inhibiteur) dépend par

ailleurs de la zone du CPP qui est stimulée. La stimulation au niveau du sillon intrapariétal antérieur exerçait une action inhibitrice (Karabanov et al., 2013) alors que la stimulation de la région postérieure a un effet facilitateur (Koch et al., 2007).

II.5. Influences proprioceptives et cutanées sur l'excitabilité de M1

Les influx afférents en provenance des récepteurs musculaires et cutanés peuvent moduler l'excitabilité des réseaux corticaux sensorimoteurs chez les primates non humains (Evarts, 1973) et chez l'Homme (Marsden et al., 1973). La stimulation d'un nerf périphérique fournit une entrée afférente temporaire importante mais elle cible une population mixte de fibres nerveuses incluant afférences musculaires, cutanées, articulaires et efférences motrices. De ce fait, il n'est pas surprenant que les études des effets d'une stimulation d'un nerf périphérique sur l'excitabilité corticale apportent des résultats très hétérogènes dont les mécanismes sous-jacents sont difficiles à cerner. L'approche principale consiste à combiner une stimulation périphérique et une stimulation corticale pour analyser les interactions sensorimotrices. Ainsi, un stimulus électrique conditionnant appliqué sur un nerf mixte (généralement le nerf médian) va exercer un effet modulateur relativement complexe sur l'excitabilité corticale. Tout d'abord, un effet inhibiteur relativement puissant va être observé à un intervalle autour de 20ms entre le stimulus périphérique et le stimulus cortical (Delwaide et Olivier, 1990). La latence de cette inhibition correspond à quelques millisecondes près à la latence de la réponse N20, et suggère un trajet relativement direct vers M1, ou via un relais par le cortex sensoriel primaire (S1) avant d'affecter les neurones de la sortie de M1. Cette inhibition afférente à courte latence (SAI pour Short-latency Afferent Inhibition - Tokimura et al., 2000) a été beaucoup étudiée chez l'homme. Elle pourrait mettre en jeu des mécanismes de transmission cholinergique et est de ce fait considérée comme étant un bon marqueur de déficits cholinergiques caractéristiques de certaines formes de démences (Nardone et al., 2011). A un délai de 45-70ms, un stimulus électrique porté sur le nerf médian induit une élévation de l'excitabilité corticale dans les muscles des doigts (Devanne et al., 2009) alors qu'une stimulation du nerf tibial est suivie d'une facilitation des muscles distaux du membre inférieur (Deletis et al., 1992; Roy et Gorassini, 2008). Cet effet facilitateur (AIF pour Afferent Intracortical Inhibition) lié aux afférences sensorielles de gros calibre emprunte un circuit encore inconnu. Enfin, une seconde phase inhibitrice apparaît pour des intervalles interstimulus plus longs (LAI pour Long-latency Afferent Inhibition — Chen et al., 1999a) entre 100 et 500ms, mais de manière moins robuste que l'inhibition afférente à courte latence.

De nombreuses études chez l'animal ont montré que l'aire de la main dans M1 recevait des entrées à courte latence en provenance des récepteurs périphériques (Friedman et Jones, 1981 ; Darian-Smith et Darian-Smith, 1993). L'élément principal qui confirme que l'entrée au niveau sensoriel module la sortie motrice au niveau cortical également chez l'Homme provient des enregistrements des volées corticospinales chez des patients implantés avec des électrodes cervicales épidurales (Tokimura et al., 2000). Cette étude montrait que les ondes I2 et I3 étaient réduites à l'intervalle correspondant à celui de la SAI, alors que l'onde I1 n'était quant à elle modifiée à aucun intervalle. Cependant les données de la littérature ne permettent pas de dire si l'entrée afférente projette directement sur M1 ou si elle transite par d'autres structures. Il est à noter qu'avec l'évolution des techniques d'investigations neurophysiologiques, et notamment le couplage TMS-EEG, une étude a mis en évidence une forte diminution de l'amplitude de l'onde N100 lorsqu'un stimulus magnétique en regard de l'aire de la main de M1 était délivré 25ms après un stimulus somatosensoriel appliqué au niveau de la main controlatérale (Bikmullina et al., 2009), ce qui constitue un argument indirect en faveur d'une localisation corticale de l'effet SAI.

Les études pharmacologiques ont révélé un rôle des deux systèmes cholinergiques et GABAergiques sur la SAI ; un anticholinergique, la scopolamine provoque une diminution de la SAI (Di Lazzaro et al., 2000b), qui est également altérée chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Elle montre par ailleurs des comportements opposés en présence de deux agonistes des récepteurs GABA, le lorazepam et le diazepam ; elle diminue avec le premier mais augmente avec le second (Di Lazzaro et al., 2005). En se basant sur le fait que la SAI peut être un marqueur de la fonction cholinergique, et que les deux benzodiazépines ont des effets différents sur la SAI, en prenant en compte leur rôle fonctionnel dans la mémoire (très perturbée par le lorazepam, mais pas par le diazepam), les auteurs ont soumis l'idée que le lorazepam altère la SAI via un effet sur la fonction cholinergique. De plus, la LAI aurait également une localisation corticale dans la mesure où l'onde F n'est pas modifiée à un intervalle de 200ms (Chen et al., 1999a). Mais là encore, comme pour la SAI, aucune donnée ne permet de dire si ce phénomène reflète une action directe sur M1 ou via un relais indirect dans une structure somatosensorielle ou d'autres régions associatives comme le cortex pariétal postérieur. En outre, la LAI semble interagir avec la LICI car cette dernière est réduite en présence de LAI (Sailer et al., 2002). Elle exerce également une action inhibitrice sur l'IHI (Kukaswadia et al., 2005). En utilisant la stimulation cutanée des doigts plutôt que le nerf médian, des résultats similaires ont été observés pour la SAI ; les PEMs étaient inhibés quand le stimulus test était délivré 25 à 50ms après la stimulation électrique d'un nerf digital (Classen et al., 2000 ; Tamburin et al., 2005) même si à des intervalles supérieurs à 50ms, les PEMs étaient facilités. De plus, en présence d'un stimulus cutané appliqué 35ms avant le stimulus

conditionnant magnétique, une baisse de la SICI a été observée (Ridding et Rothwell, 1999), et cela suggère que les influx afférents induits par le stimulus digital a un effet direct sur les circuits impliqués dans l'inhibition intracorticale, probablement sous la forme d'une interaction avec les neurones responsables des ondes I2 et I3, conduisant à une baisse d'efficacité du stimulus conditionnant.

Une autre forme d'entrée sensorielle est générée par la vibration musculaire de faible amplitude, qui stimule principalement les fibres Ia et qui peut « imiter » la proprioception musculaire (Burke et al., 1976) influençant l'excitabilité des voies somatosensorielles (Cohen et Starr, 1985). Si l'excitabilité corticospinale de M1 est testée avec un stimulus magnétique après 1 seconde de vibration musculaire de la main, les amplitudes des PEMs augmentent dans le muscle qui vibre et diminuent dans les muscles voisins non stimulés par la vibration (Rosenkranz et Rothwell, 2003). Malgré le fait que la vibration musculaire altère certainement l'excitabilité spinale (Claus et al., 1988), l'association de certains changements dans les paramètres de stimulations doubles-chocs suggère fortement un effet au niveau de M1 : la SICI dans le muscle stimulé par vibration est diminuée alors que la LICI est renforcée, avec un effet exactement inverse sur les muscles voisins non stimulés (Rosenkranz et Rothwell, 2003). Cette « surround inhibition » muscle-spécifique suggère que les effets proprioceptifs de M1 sont spatialement plus spécifiques au repos que ceux des entrées cutanées, qui provoquent des changements somatotopiques moins précis (Classen et al., 2000 ; Tamburin et al., 2001). De tels changements corticaux en réponse à une vibration musculaire concordent avec l'observation faite chez le Babouin que l'entrée afférente proprioceptive de gros calibre, contrairement à l'entrée cutanée, projette directement sur M1 (Hore et al., 1976).

III) Modifications tâche-dépendantes et activité-dépendantes de l'excitabilité corticale

Tous les mécanismes détaillés dans les paragraphes précédents ont été décrits lorsque les muscles cibles étaient au repos. Si comme on le présume, ces mécanismes jouent un rôle fonctionnel dans le contrôle moteur, alors ils devraient être modifiés quand le sujet réalise une tâche motrice, et potentiellement dépendre du type de tâche réalisée. Cette seconde étude a fait l'objet d'un article joint en annexe (Caux-Dedeystère et al., 2015).

III.1. Excitabilité corticale avant le début du mouvement

Les paramètres d'excitabilité corticale « globale », i.e. celle de la voie corticospinale et l'efficacité des mécanismes intracorticaux peuvent être mesurés lors de protocoles de temps de réaction, fournissant des données sur les changements physiologiques menant à l'exécution du mouvement. En appliquant une stimulation simple à différents temps après un signal « GO », des études ont décrit une augmentation progressive de l'excitabilité corticospinale, commençant entre 120 et 80 ms avant le début du mouvement (Rossini et al., 1988; Leocani et al., 2000). Les protocoles de doubles-chocs peuvent être utilisés de la même manière pour rechercher des changements de l'excitabilité intracorticale en lien avec le mouvement. Reynolds et Ashby, (1999) ont démontré que la SICI commençait à diminuer environ 95ms avant le début d'un mouvement phasique, et que ce changement affecte spécifiquement les groupes de muscles agonistes, mais pas les antagonistes. Comme la SICI est un phénomène intracortical local, elle représente un bon candidat pour moduler la relation entre les représentations intracorticales adjacentes via des modifications dans les connexions et ces auteurs ont proposé que la baisse de SICI pourrait contribuer à augmenter l'excitabilité corticospinale affectant le muscle cible (Reynolds et Ashby, 1999). Réciproquement, la SICI ciblant le muscle court abducteur du pouce (APB, *abductor pollicis brevis*), non engagé dans le mouvement de flexion de l'index, devient plus puissante chez des sujets avec le muscle FDI activé, appuyant le fait que cette hausse de SICI pourrait empêcher des contractions non voulues de muscles voisins (Stinear et Byblow, 2003). La SICI augmente également après un signal « NO-GO » dans un protocole de temps de réaction GO/NO-GO (Sohn et al., 2002). Ces éléments vont en faveur du rôle de la SICI pour stopper l'exécution de mouvements planifiés ; en d'autres termes, une augmentation de la SICI permettrait d'empêcher la réalisation d'un mouvement. Il est possible que le rétrocontrôle afférent puisse être responsable des changements observés dans la mesure où l'on sait qu'il diminue la SICI (Rosenkranz et Rothwell, 2003).

Par l'approche à deux sondes, déjà évoquée précédemment, il est aussi possible de tester l'activité des interactions cortico-corticales pendant la phase de préparation motrice. Dans un protocole de temps de réaction, l'IHI qui s'applique sur l'hémisphère contrôlant la main sollicitée est supprimée voire inversée pour devenir une facilitation dans la fenêtre de temps juste avant le début du mouvement (Murase et al., 2004), et cet effet est d'autant plus important s'il s'agit de l'IHI ciblant la main dominante (Duque et al., 2007). D'après ces observations, il est possible que cette inversion de l'inhibition tonique permette d'affiner le mouvement lorsque les mains sont utilisées séparément (Reis et al., 2008).

Koch et al. (2006) ont analysé l'interaction PMd-M1 interhémisphérique au cours d'un protocole de temps de réaction avec choix. Ils ont observé une influence facilitatrice du PMd sur M1, reflétée par une hausse de l'amplitude du PEM 75ms après le signal « GO » si la main gauche, ciblée par cette interaction, était mise en mouvement alors qu'un effet inhibiteur était observé 100ms après le signal « GO » si la main droite controlatérale était mise en mouvement (Koch et al., 2006). De plus, ces deux influences facilitatrices et inhibitrices du PMd sur M1 étaient absentes à tous les autres intervalles de temps avant le mouvement testé. En tenant compte de ces résultats, les auteurs ont proposé que la réaction au signal du mouvement peut entraîner dans un premier temps une commande de mouvement dans les deux mains, et que le mouvement non désiré est éliminé par la suite. Le fait de se préparer à devoir réaliser un mouvement unilatéral pourrait ainsi supprimer les interactions interhémisphériques, sauf celle impliquée dans le mouvement souhaité, qui serait active pendant la fenêtre de temps juste avant le début du mouvement. Par conséquent, le PMd gauche exercerait une brève influence facilitatrice ou inhibitrice sur le M1 droit en fonction de la main qui est impliquée dans le mouvement. Il a par ailleurs été montré que l'interaction PMd-M1 était inhibitrice au repos, mais facilitée pendant la préparation du mouvement (Bestmann et al., 2008). Davare et al. (2006) ont quant à eux démontré que la lésion virtuelle du PMd gauche altérait la préparation du mouvement dans une tâche de « pincer/soulever » (attraper entre le pouce et index un cylindre et le soulever). Ces éléments confirment le rôle de l'interaction PMd-M1 interhémisphérique dans la préparation motrice.

Une étude a montré le rôle du cortex pariétal postérieur (région du sillon intrapariétal postérieur) dans la phase de planification de mouvement pour atteindre une cible (« reach plan » —Vesia et al., 2006), car une stimulation au niveau du cPP dorsolatéral perturbe la phase précoce de traitement spatial de l'atteinte vers une cible visuelle, en dérégulant le jugement interne de la position initiale de la main (Vesia et al., 2008), et donc entraînant des erreurs d'atteinte de la cible. De plus, une facilitation timing-dépendante a été décrite concernant l'interaction cPP droit-M1 ipsilatéral dans une tâche de temps de réaction à choix (Koch et al.,

2007). La même facilitation que celle observée au repos était visible, 50ms après le signal « GO » mais pas aux autres intervalles de temps. Cela confirme le rôle très précoce du cPP dans la planification du mouvement.

En résumé, d'après les travaux cités ci-dessus, une idée globale commence à émerger sur les changements dans les interactions au sein de et vers M1 et conduisant à l'exécution d'un mouvement. Les timings cités ci-dessus sont bien évidemment approximatifs, d'autant plus que des changements d'excitabilité spinale n'ont pas été pas testés pour la plupart des études. En outre, il est à noter que les interactions PMd-M1 et cPP-M1 ont été examinées lors de protocoles plus élaborés de temps de réaction que ceux utilisés pour les autres changements exposés plus haut. L'ordre des évènements pourrait être le suivant : d'abord une sélection d'orientation (cPP), puis une sélection de la main (PMd) conduisant à une augmentation de l'excitabilité dans la région de M1 qui la contrôle, cette excitabilité étant ensuite affinée par des changements tâches-spécifiques de mécanismes inhibiteurs (SICI, IHI) juste avant le début du mouvement (Figure 13 — Reis et al., 2008). Cependant, ce modèle est à considérer avec précaution car il ne se base que sur les interactions ayant été testées avec les protocoles dont on dispose et représente un modèle relativement simple pour des mouvements peu complexes et sa validité est directement liée au cadre comportemental impliqué. Des changements pourraient survenir pour d'autres interactions cortico-corticales non testées, ou inconnues. Cette limite symbolise le principal fossé des connaissances actuelles sur le sujet.

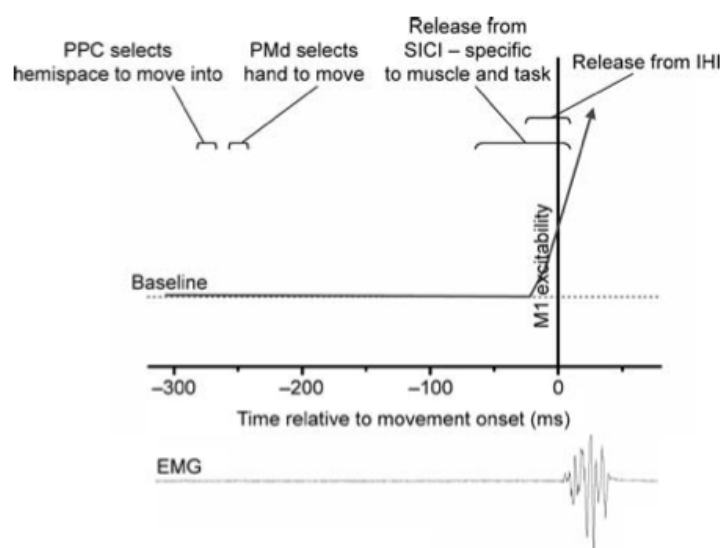


Figure 13 : Modèle d'influences corticales sur M1 pendant la préparation motrice. L'excitabilité de M1 augmente juste avant le début du mouvement (0 ms). Les cortex pariétal postérieur (PPC), et prémoteur dorsal (PMd) exercent une influence facilitatrice, suivie d'une baisse de la SICI et de l'IHI controlatérale. Les timings présentés sont approximatifs et dépendent des expériences réalisées. EMG = Electromyogramme (Reis et al., 2008).

III.2. Pendant le mouvement ou au cours de la contraction

III.2.1. Excitabilité globale

Chez le singe, des études basées sur l'enregistrement d'unités motrices ont montré que l'activité corticomotoneuronale dépendait de la tâche réalisée (Cheney et al., 1991). Chez l'Homme, l'adaptation tâche-dépendante de l'excitabilité des réseaux neuronaux a également été mise en évidence à un niveau spinal — le réflexe H était diminué d'une position « debout » à « marcher » (Capaday et Stein, 1986), et l'inhibition réciproque des extenseurs de la cheville était plus forte durant la phase d'oscillation de la marche que dans les autres tâches motrices (Lavoie et al., 1997). Au niveau cortical, des modulations du fonctionnement des circuits ont d'abord été recherchées dans l'excitabilité globale reflétée par l'amplitude de PEM en réponse à un stimulus magnétique ou électrique (Datta et al., 1989; Hess et al., 1986; Flament et al., 1993).

La plupart des études en TMS sur les modifications tâche-dépendantes de l'activité corticospinale et l'efficacité des mécanismes intracorticaux locaux de M1 ont ciblé les muscles de la main. Selon les études, différents mouvements des doigts ou de la main, plus ou moins élaborés ont été explorés : abduction du pouce ou de l'index, serrage d'un objet entre le pouce et tous les autres doigts (power grip), pince pouce-index (figure 14). Cette dernière (« precision grip ») est le fait de tenir un objet (un cylindre la plupart du temps) entre le pouce et l'index ; elle est fondamentale pour pouvoir réaliser des mouvements précis de la main dans les tâches quotidiennes (Lemon et Griffiths, 2005 ; Lemon, 2008). Chez l'Homme, l'exécution de la pince pouce-index dépend de la capacité à réaliser correctement des mouvements fractionnés des doigts (Lemon, 1997), qui sont régis par une activité coordonnée des muscles de l'éminence thénar, tels que le premier interosseux dorsal (FDI pour « first dorsalis interosseus ») ou le court abducteur du pouce (APB pour « abductor pollicis brevis ») (Napier, 1956; Forssberg et al., 1991; Johansson, 1996). Cette tâche requiert donc un couplage fonctionnel entre les muscles du pouce et de l'index, ou plus généralement des muscles de la main. Les processus centraux responsables de l'exécution de la pince pouce-index doivent encore être déterminés, mais des études neurophysiologiques chez l'animal et chez l'Homme ont identifié l'importance des réseaux corticaux, en particulier l'axe corticomotoneuronal qui projette directement sur les motoneurones spinaux (Lemon, 2008).

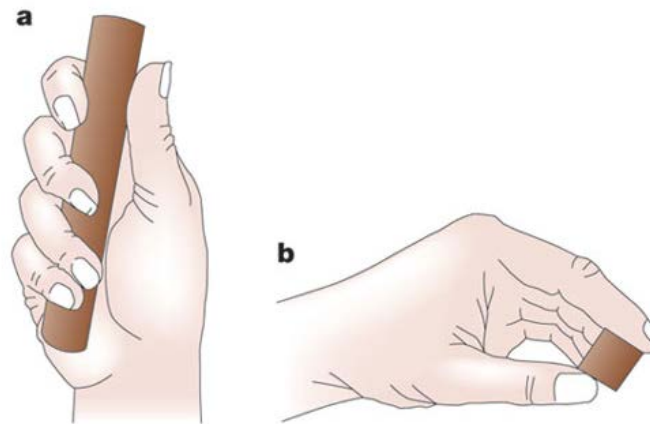


Figure 14: Exemple de tâches étudiées dans le cadre de modulations tâche-dépendantes d'excitabilité corticale. a) pince entre le pouce et tous les autres doigts (power grip), b) pince pouce-index (precision grip) demandant un contrôle plus précis — (Castiello, 2005)

Chez le singe, l'activité corticomotoneuronale est graduellement augmentée pendant une pince pouce-index, en comparaison à une pression avec la main entière et au repos et de tels changements seraient la conséquence de l'adaptation de la commande motrice aux exigences fonctionnelles de mouvements fractionnés des doigts (Muir et Lemon, 1983; Buys et al., 1986; Lemon, 2008). L'importance des réseaux corticaux moteurs dans la régulation de la fonction manuelle est soulignée par des différences de poids inhibiteur et facilitateur intracorticaux dirigés vers les muscles des membres supérieurs distaux et proximaux : la SICI est plus puissante dans les muscles thénars comparé au biceps brachial (Abbruzzese et al., 1999), laissant penser qu'une plus grande force des réseaux inhibiteurs corticaux est dirigée vers les muscles de la main, qui sont fondamentaux pour l'exécution de la pince pouce-index. Des changements tâche-dépendants d'excitabilité des réseaux corticaux moteurs ont été mis en évidence par de nombreuses études, principalement par une hausse d'amplitude du PEM, ou du taux de recrutement corticospinal (reflétée par une pente de la courbe entrée sortie plus importante — (Devanne et al., 1997)), au cours d'un mouvement nécessitant une coactivation de plusieurs muscles, dont le FDI, demandant plus de précision (comme la pince pouce-index) en comparaison à des mouvements plus simples en termes de muscles engagés ou de précision (Flament et al., 1993; Schieppati et al., 1996; Huesler et al., 1998; Hasegawa et al., 2001; Kouchtir-Devanne et al., 2012).

III.2.2. Influences inhibitrices

L'une des hypothèses les plus séduisantes est qu'une modulation de l'action inhibitrice locale serait à l'origine de ces changements tâches-dépendants de l'excitabilité corticospinale (Liepert

et al., 1998a; Devanne et al., 2002; Tinazzi et al., 2003). Devanne et al. (2002) ont par exemple observé que les PEMs plus grands dans le muscle extenseur radial du carpe (ECR, *extensor carpi radialis*) pendant une tâche de pointage étaient associés à une baisse de la SICI, sans changement de l'ICF. De même, la SICI est significativement plus faible au cours d'une contraction d'un muscle de la main, en comparaison au repos (Ridding et al., 1995c). La LICF est également plus courte (étude du décours temporel) et plus faible en intensité lors d'une activité en comparaison au repos (Wassermann et al., 1996 ; Chen et al., 1997; Hammond et Vallence, 2007). Une étude plus récente a confirmé ces observations en montrant que l'augmentation de l'excitabilité corticospinale du FDI augmentée pendant une tâche de pince pouce-index était accompagnée d'une baisse conjuguée de la LICF mesurée à 100ms et de la SICI (Kouchtir-Devanne et al., 2012). En outre, les mêmes auteurs ont rapporté que la LICF était remplacée par une facilitation chez certains sujets, ce qui avait déjà été observé dans des études antérieures (Cash et al., 2010; Valls-Solé et al., 1992; Chen et al., 1997). Vallence et al. (2014) ont également mis en évidence une facilitation du PEM à un ISI de 100ms (intervalle normalement utilisé pour mesurer la LICF) en utilisant un stimulus conditionnant infraliminaire, suggérant que cela reflète un mécanisme facilitateur à longue latence (LICF long latency intracortical facilitation — Vallence et al., 2014). Ensemble, ces résultats suggèrent que la hausse de l'excitabilité de la voie corticospinale dans un mouvement plus fin et complexe de pince pouce-index est accompagnée d'une baisse de l'efficacité de l'inhibition intracorticale, et ce phénomène désinhibiteur tâche-dépendant pourrait être un prérequis pour la réalisation de mouvements nécessitant un contrôle plus fin des muscles thénars.

L'un des facteurs pouvant influencer ces changements de LICF et SICI discuté ci-dessus est la modulation tâche-dépendante de l'inhibition présynaptique de M1, mesurée par l'interaction LICF-SICI (Sanger et al., 2001; Cash et al., 2010; Ni et al., 2011b ; Opie et al., 2015). Plusieurs éléments d'information suggèrent que la baisse de SICI pendant la LICF est liée à une inhibition présynaptique par les collatérales de la LICF (McDonnell et al., 2006 ; Ni et al., 2011b; Sanger et al., 2001). Cette interaction présynaptique entre la LICF et la SICI est perturbée dans la maladie de Parkinson et cela pourrait contribuer aux déficits de mouvements (Chu et al., 2009). Elle aurait un rôle dans l'organisation sensorimotrice (Rosenkranz et al., 2008, 2009). Cependant, ces études ont analysé l'inhibition présynaptique de M1 dans des muscles au repos, mais on ne sait pas si celle-ci est modulée au cours de différentes tâches motrices, et si cela est en lien avec l'inhibition post-synaptique intracorticale.

D'autres auteurs ont rapporté que l'amplitude des PEMs enregistrées dans deux muscles de la main (FDI et OP, le muscle opposant du pouce, *opponens pollicis*) était plus grande quand la précision de la tâche était plus importante, mais cette augmentation n'était visible que dans l'un

ou l'autre muscle, mais jamais les deux à la fois (Bonnard et al., 2007). Il est intéressant de noter qu'avec une demande de précision plus importante, l'excitabilité corticospinale n'augmentait jamais dans les deux doigts en même temps. Selon les auteurs (Bonnard et al., 2007), cela suggérait qu'afin d'être en adéquation avec les demandes de précision, chaque doigt aurait une fonction plus spécifique, l'un étant engagé dans le contrôle précis, incluant la calibration précise de la force et la correction des erreurs (son excitabilité corticospinale serait augmentée en lien avec la précision plus importante), alors que l'autre serait plutôt responsable d'une fonction posturale et de soutien (son excitabilité corticospinale ne serait pas affectée).

III.2.3. Rôle des aires prémotrices

Lors du mouvement, des modifications sont également visibles au niveau du lien prémoteur dorsal - cortex moteur primaire. L'inhibition PMd-M1 ipsilatérale observée par Civardi et al. (2001) était significativement plus faible avec une activation légère du muscle ciblé. De même, sous des conditions qui induisent la facilitation interhémisphérique PMd-M1 au repos, cet effet est supprimé par l'activation du muscle concerné (Bäumer et al., 2006). De plus, une étude a mis en évidence une corrélation entre les changements du signal BOLD du PMv controlatéral et ceux de M1, du PMd et de l'aire motrice supplémentaire observés lors de différentes tâches demandant plus de précision (Bonnard et al., 2007). Il avait déjà été mis en évidence que le PMv était impliqué dans l'élaboration de la commande motrice (Davare et al., 2006) car une lésion virtuelle transitoire du PMv controlatéral juste avant le début d'un mouvement entraînait une perturbation du recrutement séquentiel des muscles de la main. Cela suggère donc que le PMv controlatéral joue en plus un rôle dans le contrôle précis de la force exercée, et donc dans l'exécution des mouvements. Les auteurs ont en outre réalisé une lésion virtuelle transitoire du PMd et montré que cela entraînait une perturbation du couplage saisie-levée de l'objet, dans une tâche qui consistait à saisir et lever un cylindre ; spécifiquement la lésion virtuelle altérait le recrutement des muscles proximaux, responsable du soulèvement de l'objet. Cela montre donc la participation séquentielle du PMv et le PMd dans la préparation du mouvement

III.2.4. Influx afférents sensoriels

En observant les effets sur la sortie motrice de M1 pendant la contraction d'un muscle, la question se pose quant au rôle éventuel de l'entrée sensorielle. Mais dans un contexte de contraction musculaire, il est difficile de séparer les effets de l'axe moteur de ceux induits par le rétrocontrôle proprioceptif. Les changements physiologiques décrits plus hauts pouvant être

provoqués par une vibration musculaire apportent cependant des éléments d'informations sur l'entrée proprioceptive des fuseaux musculaires. L'effet de la vibration sur le M1 controlatéral est en fait très similaire à celui de la contraction : une augmentation précise de l'excitabilité corticale avec l'induction d'une surround inhibition reflétée par une SICI plus faible dans le muscle de la main soumis à la vibration (trois muscles testés : FDI, APB, et ADM – *abductor digiti minimi*), mais plus forte dans les autres muscles voisins non stimulés, avec l'effet inverse pour la LICI : elle était plus puissante dans le muscle vibrant (Rosenkranz et Rothwell, 2003). Comme la contraction musculaire, la vibration augmente également l'IHI ciblant le muscle controlatéral homologue (Swayne et al., 2006). Les afférences sensorielles peuvent donc contribuer aux changements d'IHI mis en évidence lors de la contraction, même si l'axe moteur doit certainement y participer aussi car l'excitabilité corticale dans le M1 controlatéral est réduite avec la vibration (mais augmentée avec la contraction tonique). La LAI et la SAI provoquées avec une stimulation d'un nerf périphérique peuvent être testées lors du mouvement, avec le stimulus test appliqué juste après le début du mouvement. Au repos, la LAI obtenue par la stimulation cutanée agit sur les muscles des doigts stimulés mais également sur les muscles voisins. Pendant un mouvement, la LAI est renforcée dans le doigt au repos mais supprimée dans le doigt en mouvement (Voller et al., 2005). La SAI est également diminuée dans un muscle en mouvement (Asmussen et al., 2013). En conséquence, les changements d'inhibition afférente dans une condition active semblent démontrer les propriétés de la surround inhibition qui concentre l'effet inhibiteur sur les muscles au repos tout en désinhibant le muscle en mouvement (Reis et al., 2008).

III.3. Plasticité des circuits de M1 : impact de l'entraînement

L'entraînement répété d'une tâche motrice simple induit des changements de l'excitabilité de M1. Plusieurs études se sont intéressées à ces modifications. Des changements d'amplitudes de PEMs spécifiques au muscle entraîné peuvent être provoqués par seulement 30 minutes d'entraînement (Classen et al., 1998; Muellbacher et al., 2001). Le sens d'un mouvement du pouce en réponse à une stimulation magnétique peut aussi être modifié par un entraînement d'une trentaine de minutes, et cela suggère donc que l'exercice musculaire influence le codage de la direction au niveau de M1 (Classen et al., 1998). Un protocole de rTMS à basse fréquence (1Hz) juste après un entraînement provoque une perte d'amélioration de la performance motrice dans une tâche consistant à attraper puis soulever un cylindre avec sa main. Cet effet perturbateur était spécifique de M1 et n'était pas retrouvé lors d'une stimulation du cortex

visuel. Ces données indiquent que M1 joue un rôle dans la phase précoce de consolidation motrice (Muellbacher et al., 2002).

L'ICF était renforcée après l'entraînement d'une tâche qui implique de simples mouvements répétés du poignet (Lotze et al., 2003) mais n'était pas modifiée après une tâche sensorimotrice complexe (McDonnell et Ridding, 2006). Des modifications de la SICI peuvent également être provoqués par un entraînement moteur ; Liepert et al. (1998a) ont mis en évidence que des mouvements répétés du pouce conduisent à une baisse globale de la SICI qui cible ces muscles, alors que celle contrôlant les muscles voisins au repos augmente. De même, une réduction similaire de la SICI a été rapportée après l'entraînement poussé d'une tâche de mouvement de la cheville (Perez et al., 2004). Dès lors, il apparaît que des changements dans la force de la SICI peuvent être spécifique du muscle et de la tâche. Au cours de l'acquisition d'une nouvelle compétence motrice, une baisse de l'inhibition GABAergique pourrait d'une façon ou d'une autre faciliter la force des connexions cortico-corticales horizontales, comme cela a déjà été observé dans le cortex moteur du rat (Riout-Pedotti et al., 1998), même s'il s'agit là d'une spéculation et que le rôle de la SICI dans ce processus reste à démontrer.

Enfin, des changements à long terme de l'excitabilité corticale après un entraînement répété (de plusieurs mois à années) ont été mis en évidence : l'ICF et la SICI sont globalement plus faibles chez les musiciens que chez les non musiciens (Nordstrom et Butler, 2002) et l'ICF peut être augmentée après la répétition d'un nouveau morceau de musique chez les pianistes (D'Ausilio et al., 2006). Il est intéressant dans ce cadre de faire le parallèle avec la dystonie du musicien, considérée comme une forme de plasticité inadaptée, où l'apprentissage a été poussé à un extrême où le système, au lieu de les améliorer, provoque une altération des performances.

En résumé, toutes les données discutées dans cette partie redessinent le rôle de M1 non pas comme un exécuter passif des commandes supérieures mais plutôt comme un intégrateur d'influences multiples provenant des deux hémisphères, jouant ainsi un rôle que l'on pourrait comparer à un gardien de la sortie motrice qui s'adapterait avec précision afin de générer des comportements moteurs bien définis.

IV/Dérèglement mouvement-spécifique : la dystonie

La dystonie est un syndrome caractérisé par des spasmes musculaires non désirés qui provoquent des mouvements involontaires et des postures anormales (Fahn et al., 1998; Hallett, 2011). Il existe plusieurs types de dystonie telles que les dystonies généralisées, affectant tout le corps, ou les dystonies focales qui affectent une zone localisée comme le blépharospasme (mouvements non contrôlés des paupières), la dystonie cervicale (atteinte du cou) ou la dystonie focale de la main.

IV.1. Généralités

La crampe du musicien (pianiste, flutiste, guitariste) ou de l'écrivain (figure 15) sont des dystonies focales de la main; Il s'agit d'un trouble tâche-spécifique qui est lié à la répétition d'une action (écriture, instrument de musique) la plupart du temps dans le cadre du loisir, ou de l'environnement professionnel. La spécificité de la tâche est un problème intéressant d'un point de vue clinique, mais la physiopathologie n'est à l'heure actuelle pas encore bien comprise. Certains patients n'ont jamais d'aggravations alors que d'autres ont des symptômes qui empirent, avec une progression au fil des ans, impliquant parfois d'autres tâches, s'étalant à d'autres muscles plus proximaux, ou même avec une dystonie présente au repos. La crampe peut parfois être reproduite dans la main affectée en effectuant la tâche atteinte avec la main controlatérale d'apparence normale ; on parle de dystonie miroir. Il est évident qu'il existe un problème dans le contrôle moteur, particulièrement dans le contrôle des doigts pour la crampe de l'écrivain ou du musicien. En effet, si les patients tentent d'écrire ou de jouer d'un instrument (selon la tâche affectée), cela aboutit à des contractions et donc des mouvements involontaires de torsion et d'étirement des doigts voir même des muscles plus proximaux (figure 15). Dans la crampe de l'écrivain, les mouvements excessifs incluent des bouffées anormalement longues de l'activité EMG, la co-contraction des muscles antagonistes et une activité trop importante dans les muscles non impliqués dans la tâche (Hallett, 2006).

Il y a eu de nombreuses études de neuro-imagerie sur différents types de mouvements de la main ; une activation commune à toutes les études était retrouvée pour le cortex moteur primaire controlatéral, le cortex sensoriel controlatéral, le cortex prémoteur et les aires motrices supplémentaires bilatéraux et le cervelet ipsilatéral (Hanakawa et al., 2003, 2005). Une étude a tenté de définir les structures impliquées dans l'écriture (Rijntjes et al., 1999). Cela fut réalisé en comparant une tâche d'écriture avec des mouvements en zig-zag de la main et du pied. Les régions identifiées étaient en particulier le PMd et le PMv, l'aire motrice supplémentaire, le

cortex pariétal postérieur, le cervelet et le thalamus. Les auteurs ont conclu que les paramètres du mouvement d'écriture étaient stockés dans les couches sensorimotrices secondaires, et qu'il existait un chevauchement entre programme et effecteur qui concernait un grand nombre d'aires (Rijntjes et al., 1999).

Dans la crampe de l'écrivain, ces anomalies se traduisent par la co-contraction des muscles antagonistes, conduisant à une pression trop forte exercée sur le stylo (Figure 15). L'excès de mouvement dans la dystonie semble être dû à une perte du poids inhibiteur du contrôle moteur (Hallett, 2004) conduisant à la sortie motrice excessive. L'analyse des courbes de recrutement chez les dystoniques a mis en évidence une pente plus forte, témoignant d'un recrutement beaucoup plus rapide et important du pool de neurones corticaux (Mavroudakis et al., 1995). Le système nerveux est composé de circuits inhibiteurs et excitateurs qui représentent une balance et dans la dystonie, le fait que l'inhibition soit déficiente conduirait à une balance déséquilibrée vers un surplus d'excitation. En particulier, il est fort probable que lors d'un mouvement, le signal du contrôle moteur soit à la fois une commande excitatrice pour le mouvement souhaité et une commande inhibitrice pour des mouvements non désirés (Sohn et Hallett, 2004a).



Figure 15 : illustration des symptômes rencontrés lors de l'écriture chez le crampe de l'écrivain

Actuellement, le seul traitement contre la dystonie focale de la main est l'injection de toxine botulique (Ceballos-Baumann et al., 1997) dans les muscles atteints, pour diminuer les crampes et les mouvements non désirés en paralysant les muscles. Cependant, cela ne traite en aucun cas le problème au niveau central, à savoir la perte globale d'inhibition, associée à une perturbation sensorielle et une plasticité excessive.

IV.2. Une perte d'inhibition

Une inhibition anormale a été constatée à plusieurs niveaux. Au niveau spinal, des études ont montré une perte d'inhibition réciproque au niveau des bras de patients dystoniques (Nakashima et al., 1989; Panizza et al., 1990) ; à l'étage sous-cortical il a été constaté un réflexe cornéen anormal dans le blépharospasme (Berardelli et al., 1985). Enfin, au niveau de la fonction motrice corticale, la perte d'inhibition peut être montrée en évaluant les circuits inhibiteurs du cortex par TMS, tels que les interneurons inhibiteurs de M1. De nombreuses études ont mis en évidence que la SICI était diminuée dans la crampe de l'écrivain (Ridding et al., 1995b; McDonnell et al., 2007; Beck et al., 2009a) alors que l'ICF n'était pas modifiée (Ridding et al., 1995b) appuyant ainsi l'hypothèse que le problème fonctionnel est bien une perte d'inhibition et non une augmentation de la facilitation. Le traitement actuel à la toxine botulique n'a pas permis de rétablir la SICI (Boroojerdi et al., 2003).

Les données concernant la période de silence sont en revanche contradictoires : si certains auteurs montrent une réduction de la durée de la PS dans la dystonie focale (Chen et al., 1997; Filipović et al., 1997; Quartarone et al., 2003; Borich et al., 2009; Kimberley et al., 2009; Samargia et al., 2014), d'autres ne retrouvent pas cette diminution (Stinear et Byblow, 2005; Mavroudakis et al., 1995; Byrnes et al., 1998; Rona et al., 1998). De plus, cette baisse de la période de silence a été observée dans une tâche de pince de précision mais pas dans une tâche de pince de force (Tinazzi et al., 2005) chez des patients avec crampe de l'écrivain, appuyant d'idée d'une spécificité de la tâche comme trouble principal.

Un autre mécanisme inhibiteur, la LICI, reflétant des processus d'inhibition différents de la SICI, mais proche de la période de silence (ils dépendent tous deux de récepteurs GABA-B), est également déficiente dans la crampe de l'écrivain (Chen et al., 1997) mais cela n'était le cas qu'avec une légère contraction, et dans la main symptomatique. De plus, l'IHI est absente dans une sous-catégorie de patients dystoniques avec une dystonie miroir (Beck et al., 2009b).

Enfin, la perte de la sélectivité du mouvement des patients peut être démontrée lors d'un protocole d'imagination du mouvement. Chez des sujets normaux, le fait de penser à un mouvement de l'index va provoquer une augmentation de l'amplitude du PEM dans le muscle FDI uniquement, mais chez des patients dystoniques, cette hausse s'étend aux muscles voisins (Quartarone et al., 2005).

La surround inhibition est un concept aisément accepté dans la physiologie sensorielle (Angelucci et al., 2002). Elle n'est pas connue pour le système moteur mais elle constitue pourtant un concept logique. Lors d'un mouvement, le cerveau active le système moteur ; il est possible qu'il active uniquement le mouvement spécifique mais il est plus probable que le

mouvement désiré soit généré, et qu'en parallèle les autres mouvements possibles soient supprimés (Hallett, 2006). La suppression des mouvements non souhaités représenterait la surround inhibition et cela permettrait un mouvement plus précis, comme pour la surround inhibition du système sensoriel qui produit des perceptions plus précises. Dans la dystonie, une perte de la surround inhibition pourrait être particulièrement importante car le surplus de mouvement est souvent considéré comme le trouble principal (Hallett, 2011). Il existe des éléments qui soutiennent l'hypothèse de l'existence de la surround inhibition pour un mouvement; Sohn et al. (2003) ont montré que lors d'un mouvement d'un doigt, il y avait une inhibition globale et simultanée des muscles de la main controlatérale, sous la forme d'une baisse significative de l'amplitude des PEMs enregistrés. Il y avait également une inhibition des muscles de la main ipsilatérale quand ces muscles n'étaient pas impliqués dans le mouvement (Sohn et Hallett, 2004a). Chez des patients dystoniques, la surround inhibition est considérablement diminuée (Beck et al., 2008; Sohn et Hallett, 2004b; Stinear et Byblow, 2004), ce qui pourrait entraîner les mouvements anormaux et non désirés des muscles antagonistes ou plus proximaux (Hallett, 2006).

IV.3. troubles sensoriels et plasticité anormale

IV.3.1. Troubles de la fonction sensorielle

Bien que la dystonie soit principalement un problème moteur, il existe également des troubles sensoriels évidents. Ces troubles concernent la discrimination spatiale (Bara-Jimenez et al., 2000a) et temporelle (Bara-Jimenez et al., 2000b). Il a de plus été observé une somatotopie anormale, par plusieurs techniques dont l'électroencéphalographie (Bara-Jimenez et al., 1998) et l'IRM fonctionnelle (Nelson et al., 2009), caractérisée par un chevauchement ou un ordre anormal de la représentation des doigts, et qui pouvait également concerner les deux mains (Meunier et al., 2001). Une étude en TEP a montré que le cortex sensoriel était plus activé chez des patients qui écrivaient par rapport aux contrôles, et encore plus activé avec une dystonie plus sévère (Lerner et al., 2004).

La LAI est déficiente chez des patients avec une crampe de l'écrivain (Abbruzzese et al., 2001) mais la SAI a été rapportée comme normale (Avanzino et al., 2008) ou déficiente (McDonnell et al., 2007) chez des crampes de l'écrivain. La LAI est normale dans la dystonie cervicale (Avanzino et al., 2008) indiquant que cette perturbation peut être spécifique à la dystonie focale

de la main. Globalement cela indique une perturbation du traitement central des arrivées sensorielles.

Une autre technique permettant d'étudier la composante sensorielle est de combiner un protocole de TMS avec la vibration musculaire ; si le stimulus magnétique est appliqué sur M1 après une vibration d'un muscle de la main, l'excitabilité de M1 est augmentée dans le muscle stimulé par vibration et diminuée dans les muscles voisins (Rosenkranz et Rothwell, 2003). De plus, l'activité des interneurons inhibiteurs (SICI) ciblant le muscle qui vibre est réduite mais augmentée dans les muscles voisins (Rosenkranz et Rothwell, 2003). Ce profil d'intégration sensori-motrice est altéré chez des patients dystoniques, avec un très faible effet de la vibration musculaire sur l'excitabilité corticale (Rosenkranz et al., 2005).

Ensemble, ces données montrent que dystonie est un trouble sensoriel autant qu'une trouble moteur.

IV.3.2. Plasticité anormale

L'activité répétée sur de longues périodes semble conduire à un défaut de plasticité (Hallett, 2006). Un modèle animal a appuyé cette hypothèse (Byl et al., 1996). Des singes ont été entraînés à répéter un mouvement de la main pendant plusieurs semaines. Après un certain temps, ils sont devenus incapables de reproduire le mouvement (Byl et al., 1996), et cette anomalie motrice fut interprétée comme une dystonie probable (Byl et al., 1996). Le cortex sensoriel des singes a montré que les champs récepteurs étaient élargis. Les auteurs ont suggéré que l'entrée sensorielle synchronisée provoquait l'étalement du champ récepteur et que la fonction sensorielle anormale induisait la fonction motrice anormale (Byl et al., 1996). Il pourrait survenir la même chose dans la dystonie focale chez l'Homme : une activité répétée induit des changements des champs récepteurs et conduit aux désordres moteurs observés (Hallett, 2006). Byl et al. (1996) ont proposé que la dystonie pouvait être considérée comme le résultat d'une réponse inadaptée du cerveau à des performances répétées d'un mouvement stéréotypé (comme l'écriture). L'hypothèse formulait que les processus habituels de réorganisation qui accompagnent l'apprentissage de nouvelles tâches (plasticité) peuvent être tellement poussés qu'ils finissent par interférer avec la tâche plutôt que de l'améliorer (plasticité anormale). Une plasticité anormale du cortex moteur primaire est présente chez des patients dystoniques de la main : des réponses exagérées à la rTMS ont été retrouvées chez des dystoniques en comparaison aux contrôles dans de nombreuses études (Quartarone et al., 2003; Weise et al., 2006; Quartarone et al., 2008; Tamura et al., 2009). Cela a également été démontré avec la technique de « paired associative stimulation » (PAS), qui consiste en l'application répétitive d'une stimulation d'un nerf périphérique (généralement le nerf médian), couplée à

une stimulation magnétique de M1, provoquant une hausse de l'amplitude du PEM induit par TMS si l'intervalle entre le stimulus périphérique et la stimulation de M1 est de l'ordre de 25ms. Dans la dystonie focale de la main, la PAS produit une augmentation encore plus importante du PEM que chez les participants sains (Stefan et al., 2000).

Ensemble, ces données suggèrent qu'il semble y avoir une plasticité anormale favorisant les symptômes observés.

IV.4. Autres aires impliquées

Comme évoqué en II.4, les interactions entre M1 et d'autres régions impliquées dans le contrôle sensori-moteur (prémoteur et cortex pariétal postérieur notamment) peuvent être étudiées en couplant une stimulation sur M1 avec une stimulation conditionnante délivrée sur une autre région cible. Chez des sujets sains, une stimulation conditionnante sur le cortex pariétal postérieur droit (région postérieure du sillon intrapariétal) augmente l'excitabilité de l'air de la main du M1 droit (Koch et al., 2007). L'interaction cPP-M1 est fondamentale pour la préparation et la planification des mouvements de « reaching » et « grasping » vers une cible visible (Koch et al., 2008a). Cette connectivité a été étudiée chez des patients atteints d'une dystonie cervicale et les auteurs ont observé que la facilitation sur M1 induite par la stimulation du cPP ipsilatéral était absente (Porcacchia et al., 2014).

Chez des sujets sains, l'étude de la connectivité PMd-M1 controlatéral a mis en évidence une interaction interhémisphérique inhibitrice (Mochizuki et al., 2004). En utilisant le même protocole que Mochizuki et al. (2004), où une stimulation conditionnante sur le PMd précédait la stimulation sur le M1 controlatéral par un ISI de 10ms, Koch et al. (2008b) ont démontré que l'interaction inter-hémisphérique inhibitrice entre le PMd et le M1 controlatéral était diminuée dans la crampe de l'écrivain par rapport aux témoins, sans changement de l'interaction facilitatrice, pouvant donc contribuer à la sur-activation motrice qui survient quand les patients essaient de faire le mouvement pathologique.

L'implication du cortex prémoteur dans la physiopathologie de la dystonie a été établie par des études de TMS répétitive. Siebner et al. (2003) et Murase et al. (2005) ont réalisé un protocole de rTMS inhibitrice du cortex prémoteur chez des patients dystoniques et, après une session, les mesures d'écritures étaient améliorées. De plus, une session de rTMS sur le PMd produit des changements robustes et étendus de l'activité synaptique locale, symbolisés par des diminutions bilatérales du débit sanguin cérébral dans les cortex moteur et prémoteur (Siebner et al., 2003). Les effets potentiels de la rTMS sur le prémoteur pourraient impliquer des effets indirects sur les mécanismes inhibiteurs de M1 (SICI et LICI). Cela est par ailleurs corroboré par une étude

qui a montré qu'appliquer un protocole de rTMS inhibitrice sur le PMd améliorerait plusieurs paramètres, dont la vitesse d'écriture et l'efficacité des mécanismes inhibiteurs de M1 (SICI), pour les ramener au même niveau que chez les sujets contrôles (Huang et al., 2010).

Ibáñez et al. (1999) ont analysé le débit sanguin cérébral de patients avec une crampe de l'écrivain au cours de différentes tâches — dont l'écriture — et mis en évidence une activation déficiente du cortex prémoteur pendant l'écriture des patients, en comparaison aux contrôles ; comme le cortex prémoteur est le siège d'un important chevauchement entre programme et effecteur, il représente sûrement une zone critique pour les problèmes observés chez les dystoniques.

En résumé, la crampe de l'écrivain représente une pathologie tâche-dépendante, caractérisée par un trouble de l'écriture ; Elle est le résultat conjugué d'une plasticité anormale, d'un défaut global d'inhibition et d'une perturbation sensorielle. Les études physiopathologiques de la crampe sont importantes pour la compréhension des autres dystonies focales, pour découvrir des traitements efficaces mais également pour la compréhension plus générale du contrôle moteur chez l'Homme.

V/ Objectifs

Dans une étude menée dans notre équipe, l'hypothèse selon laquelle l'excitabilité du circuit corticospinal contrôlant le muscle premier interosseux dorsal était modifiée selon la tâche motrice réalisée avait été testée (Kouchtir-Devanne et al., 2012) en utilisant la méthode des courbes entrée-sortie pour tenter de résoudre une contradiction de la littérature. En effet, en se basant sur l'amplitude des réponses évoquées à une intensité de stimulation lors de différentes tâches motrices, Datta et al. (1989) montraient d'un côté que les réponses du FDI étaient plus amples en abduction de l'index par rapport à une tâche de pince pouce-index, et de l'autre Flament et al. (1993) montraient que c'était dans la pince pouce-index que comparativement à d'autres tâches moins précises, l'excitabilité du FDI semblait la plus importante. L'étude menée dans notre équipe avait permis de trancher en faveur de Flament et al. (1993), puisqu'il avait été montré que le plateau et la pente des courbes entrée-sortie du FDI étaient significativement augmentés dans la tâche de pince pouce-index, indiquant une élévation du taux de recrutement des éléments corticospinaux. Dans cette même étude, il était également montré que la SICI était légèrement diminuée dans la pince par rapport à l'abduction de l'index, et que la LICI, mesurée à l'intervalle de 100ms était supprimée dans la tâche de pince, sans modification concomitante de la durée de la période de silence. En d'autres termes, l'excitabilité corticale plus importante lors de la pince s'accompagnait d'une baisse du niveau d'inhibition représentée par la LICI et SICI. Les auteurs suggéraient donc que les mécanismes de désinhibition pourraient également être tâche-dépendants mais cette hypothèse restait encore à confirmer, d'autant plus que ce travail ne réalisait qu'une analyse très partielle de la LICI, et ne donnait pas une indication précise de l'intensité et de la durée de cette inhibition. Par ailleurs, le fait qu'une réduction de la LICI n'était accompagnée d'aucun changement de la durée de la période de silence était inattendu dans la mesure où ces deux paramètres sont considérés dans la littérature comme le reflet du même processus.

Enfin, ce résultat soulevait une question fondamentale puisque, au moins au repos, la LICI et la SICI ne sont pas censées évoluer dans le même sens. En effet, il a été montré qu'au lieu d'exercer une influence indépendamment l'un de l'autre, ces différents circuits peuvent interagir (Sanger et al., 2001). En particulier les neurones de la LICI semblent exercer une action inhibitrice présynaptique sur ceux de la SICI en plus de leur action postsynaptique sur la voie corticospinale (Figure 11). De ce fait, lorsque la LICI augmente, la SICI diminue, et on comprend dès lors mal comment la LICI et la SICI peuvent diminuer en même temps dans la tâche de pince pouce-index par rapport à l'abduction de l'index. L'une des hypothèses est que, au cours d'une activité volontaire, le fonctionnement de ces circuits inhibiteurs et leur interaction pourrait

varier en fonction de la complexité de la tâche réalisée. En d'autres termes, l'action inhibitrice des neurones la LICI sur ceux de la SICI pourrait être modulée en fonction du type de tâche. C'est cette hypothèse que nous avons également voulu tester.

Dans le chapitre 2, sont présentés les méthodes et les résultats de l'étude sur l'influence de la tâche motrice sur le décours temporel de la LICI afin, d'une part, de confirmer (ou non) l'implication de la LICI dans les changements d'excitabilité tâche-dépendants et d'autre part, de déterminer si le fonctionnement combiné des différents circuits est ou non affecté par la nature et la complexité de la tâche en cours de réalisation. Nous avons comparé les résultats obtenus dans deux tâches motrices volontaires impliquant le FDI, l'une simple, d'abduction de l'index contre une résistance, l'autre complexe, le maintien d'une pince entre le pouce et l'index.

Les résultats obtenus dans cette première étude nous ont amenés à comparer une tâche active au repos musculaire, travail qui sera présenté (matériel, méthodes et résultats) dans le chapitre 3. En effet, notre première étude montrait que la LICI était suivie d'une phase de désinhibition qui n'avait été jamais été mise en évidence dans un muscle actif et seulement par une équipe auparavant lorsque les muscles étaient au repos (Cash et al., 2010). Il nous semblait dès lors intéressant de mieux comprendre le mécanisme de désinhibition en comparant une tâche active et le repos musculaire, et en considérant d'une part le muscle impliqué dans la tâche (le FDI) mais également un muscle voisin (l'abducteur du 5^{ème} doigt) pour déterminer si ce mécanisme concernait de manière spécifique le muscle responsable du mouvement réalisé.

Nos deux études ont permis de constater que le décours temporel de la LICI et de la désinhibition qui suivait était très différent selon que l'on était au repos ou en activité, et également différent selon que la tâche réalisée était précise et complexe ou simple (toujours en termes de muscles engagés et de synergie du mouvement). Nous nous sommes dès lors demandé si ces mécanismes, possiblement à l'origine du contrôle de la sortie motrice corticale pouvaient être sélectivement modifiés dans la crampe focale de l'écrivain, une dystonie de fonction caractérisée entre autres, par une hyperexcitabilité corticale et un défaut de contrôle moteur dans un seul type de tâche motrice. Les méthodes et résultats de cette étude seront présentés dans le chapitre 4.

L'ensemble des résultats sera discuté dans le chapitre 5

CHAPITRE II. CHANGEMENTS TÂCHE-DÉPENDANTS DES MÉCANISMES INHIBITEURS ET DÉSINHIBITEURS DU CORTEX MOTEUR PRIMAIRE

La première partie de cette étude a fait l'objet d'un article joint en annexe (Caux-Dedeystère et al., 2014)

I/ Méthode

I.1. Participants

Au total, 21 sujets ont participé à cette étude. Treize sujets (dont cinq femmes) âgés de 22 à 46 ans (âge moyen \pm erreur standard (ES) ; 29.08 ± 7.24 ans) ont participé à l'expérience 1, et huit sujets (dont quatre femmes) âgés de 22 à 29 ans (âge moyen \pm ES ; 27.13 ± 4.11 ans) ont été inclus dans l'expérience 2, tous après avoir donné leur consentement éclairé. Aucun des participants ne prenait de médicaments ou ne souffrait de troubles neurologiques ou psychiatriques. Les objectifs et le protocole de cette étude étaient en accord avec la Déclaration d'Helsinki et ont été approuvés par le comité consultatif de protection des personnes Nord-Ouest IV et par l'ANSM. Avant chaque séance expérimentale, les sujets étaient informés par écrit (lettre d'information) et par oral par un des investigateurs des objectifs de l'étude et des moyens expérimentaux mis en œuvre.

I.2. Enregistrements

Les sujets étaient assis confortablement dans un fauteuil type dentiste réglable, avec leur avant bras placé en semi-pronation, au repos, sur une tablette ajustable. L'activité EMG du muscle premier interosseus dorsalis était recueillie avec des électrodes de surfaces placées sur la peau, abrasée au préalable. Une électrode active était posée sur le ventre du muscle et la référence sur la première phalange du pouce. Les signaux EMG étaient amplifiés (x1000) et filtrés (filtre passe-haut à 10Hz et passe-bas à 1000Hz - Digitimer, Hertfordshire, UK) avant un échantillonnage à 2kHz avec une interface A/D 1401 MicroMKII (Cambridge Electronic Design,

Cambridge, UK). Les données étaient récoltées sur ordinateur pour une analyse à postériori avec le logiciel Signal 6 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Le signal électromyographique du FDI était en parallèle filtré dans les basses fréquences (10-100Hz) et utilisé via une seconde interface A/D (Power 1401) et le logiciel Signal pour calculer et afficher la moyenne quadratique (RMS, root-mean-square) du signal EMG du FDI en pourcentage de la contraction maximale volontaire. Pour ce faire, les sujets devaient d'abord réaliser une contraction maximale volontaire du muscle FDI (abduction de l'index — figure 16) dans trois essais successifs. Ils disposaient ensuite d'un contrôle visuel de leur niveau de contraction sous la forme d'une barre horizontale qui se déplaçait sur un axe vertical gradué en pourcentage du niveau maximum, et changeait de couleur lorsque le niveau de consigne était atteint.

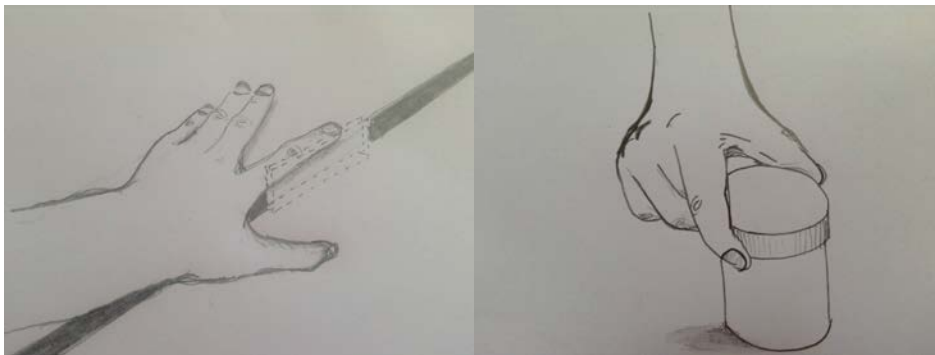


Figure 16 : tache d'abduction de l'index (à gauche) et de pince entre pouce et index (à droite) utilisées dans le protocole

I.3. Paramètres de stimulation

Les stimuli magnétiques étaient délivrés à l'aide d'une sonde focale en « forme de 8 » (diamètre 9.5cm). Trois stimulateurs Magstim 200 (The Magstim Company Ltd, Whitland, UK) étaient connectés à deux modules Bistim, par un montage dit « en cascade » permettant de délivrer les chocs par une même sonde. Les stimulations étaient appliquées au point optimal du scalp pour le FDI de la main dominante c'est à dire l'endroit où l'on obtenait le plus ample PEM du FDI à une intensité donnée. Ce point était déterminé en déplaçant la sonde au niveau de la représentation motrice de la main pendant que le sujet était au repos. Afin d'être sûr de garder l'emplacement de la sonde identique à travers les séries, le point optimal du FDI était marqué au crayon sur un bonnet de bain porté par le sujet. Toutes les stimulations étaient réalisées sur ce point, avec la sonde tenue tangentielle au scalp et la poignée orientée vers l'arrière et de côté (position classique à « 45° »). Nous mesurons le seuil moteur passif du FDI, défini par la plus petite intensité de stimulation pour laquelle nous pouvions obtenir des PEMs supérieurs à 50 μ V cinq

fois sur dix dans ce muscle maintenu au repos. Pour toutes les séries du protocole, les simples et doubles-chocs étaient séparés par un intervalle aléatoire de 4 à 6 secondes.

I.4. Expérience 1 : Étude du décours temporel de la LICl en fonction de la tâche

Dans la première partie du protocole, l'intensité du stimulus conditionnant était réglée à 130% du seuil moteur passif (SC_{130}). Deux tâches étaient testées : une pince pouce-index et une abduction de l'index (Figure 16). Dans chaque tâche, le stimulus test (ST) était réglé pour induire un PEM d'environ 1mV (Figure 17). Le choix des intervalles pour tester la LICl nous a amené à nous interroger sur le lien entre la période de silence et la LICl. En effet, dans la littérature, il est généralement considéré que la LICl est le reflet de la quantité d'inhibition et la période de silence, sa durée (Chen, 2004). Les deux mesures témoigneraient du même mécanisme d'inhibition à médiation GABAergique sur des récepteurs GABA A. Toutefois, si tel est le cas, et du fait de tenir compte de la variabilité inter-individuelle de la période de silence dans chaque tâche, il nous a semblé justifié de calculer les ISIs (intervalles entre SC_{130} et ST) et de les exprimer en pourcentage de la durée de la période de silence pour chaque tâche et pour chaque sujet (Figure 17). En effet, si par exemple un sujet à une PS de 150 et un autre de 100ms, l'ISI de 120ms est "dans la PS" pour l'un et « en dehors de la PS » pour l'autre ; or si la PS et la LICl sont liées, comme il a été suggéré dans la littérature, ce serait alors une erreur de moyenniser les deux valeurs puisque pour l'un ce serait de la LICl mais pas pour l'autre. Des changements de la LICl et de la LCD dépendants de la tâche active n'ont jamais été rapportés auparavant, et à notre connaissance, cette normalisation en pourcentage de la durée de la période de silence n'a jamais été réalisée. Pour mesurer la période de silence, huit chocs étaient délivrés à 130% du seuil moteur passif pendant que le sujet maintenait un niveau d'activité dans le FDI à 10% de sa contraction maximale volontaire dans chaque tâche. Les signaux étaient d'abord rectifiés, puis moyennés. Un algorithme était utilisé pour mesurer la durée de la période de silence sur le tracé moyenné, du début du PEM jusqu'au retour de l'activité EMG au niveau pré-stimulus + 1SD (mesuré durant une fenêtre de temps de 50 ms avant le stimulus). Quinze ISIs (30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 180, 220% de la durée de la PS mesurée dans chaque tâche — Figure 17) étaient alors calculés et randomisés dans 3 séries de 5 ISIs. Cela permettait de réduire la durée d'une série de stimulation et d'éviter la fatigue musculaire pendant les tâches. Au total, six séries (trois séries pour chaque condition active : abduction et pince) étaient réalisées aléatoirement, avec l'ordre établi avant la séance à l'aide de la fonction de génération d'une série aléatoire dans Excel ® (Microsoft ©). Dans chaque série, 8 réponses conditionnées pour chacun des cinq ISIs et 8 réponses tests étaient enregistrées. Chaque série durait environ 4

minutes, et aucun sujet n'a signalé de fatigue musculaire ou de difficulté à maintenir le niveau de contraction.

Dans la seconde partie du protocole, qui ne concernait que 8 des 13 sujets inclus, nous avons également mesuré la LICI induite par un SC plus faible (110% du seuil moteur passif – SC₁₁₀). A cette intensité, la désinhibition n'est plus observée au repos (Cash et al., 2010) et la LICI peut être comparée plus facilement d'une tâche à l'autre. L'intensité du ST était réglée pour induire un PEM test d'1mV. Cinq ISIs, répartis aléatoirement, ont été testés (30, 50, 70, 90 et 110% de la PS). Pour chaque ISI, 8 réponses conditionnées et 8 réponses tests étaient mélangées aléatoirement.

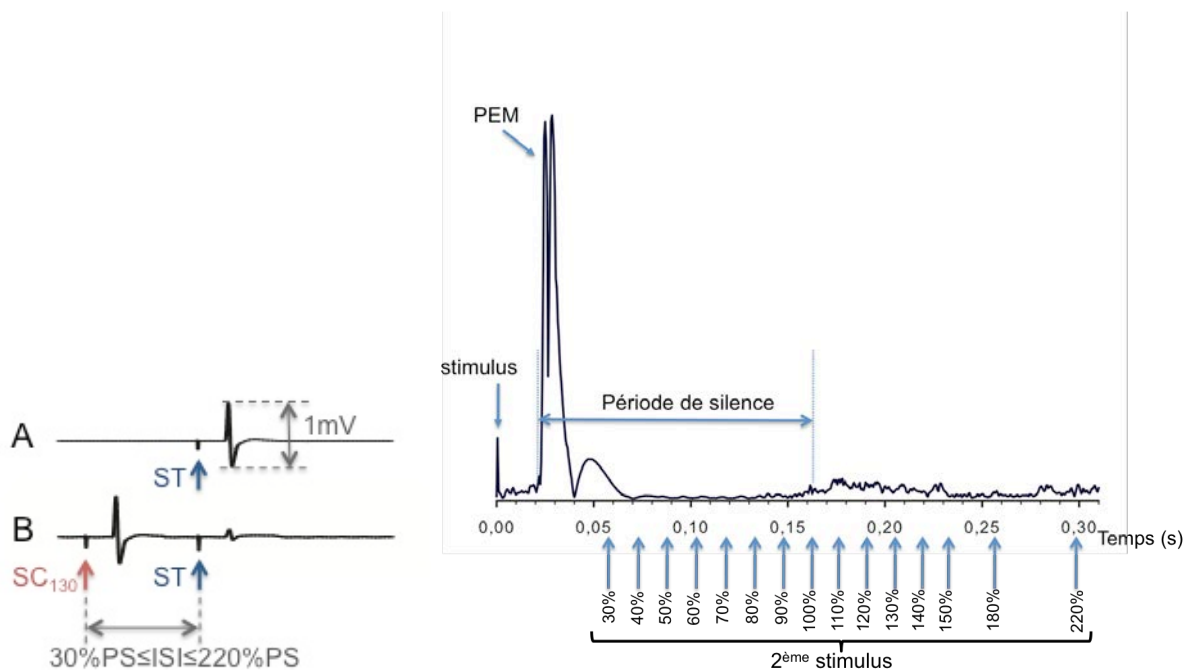


Figure 17. A gauche : A : PEM test d'1mV induit par le stimulus test (ST). B : induction de la LICI à 15 différents ISIs avec un stimulus conditionnant (SC) de 130% du seuil moteur passif. **A droite :** tracé corrigé et redressé, obtenu chez un sujet au cours d'une abduction de l'index pour le muscle FDI. Le PEM induit par la stimulation est suivi de la période de silence. Les 15 ISIs utilisés dans l'expérience 1 pour mesurer la LICI sont calculés et exprimés en pourcentage de la période de silence.

I.5. Expérience 2 : Interaction LICI/SICI en fonction du temps et de la tâche

Les interactions entre les circuits neuronaux peuvent être étudiées à l'aide de protocoles de triple-chocs. L'interaction entre le circuit 1 (SICI) et le circuit 2 (LICI) est exprimée sous forme d'excitabilité du circuit 1 en présence d'activité conditionnante du circuit 2. L'interprétation de l'interaction entre les deux circuits dans un protocole de triple-chocs est compliquée si l'activité

conditionnante du circuit 2 change l'amplitude du PEM test, ce qui est le cas pour la LICI (Ni et Chen, 2008 ; Müller-Dahlhaus et al., 2008 ; Sanger et al., 2001). Une solution à ce problème est d'ajuster l'intensité du stimulus test (TS' - Figure 18D) en présence du stimulus conditionnant 2 (CS2 ; i.e. pour induire le circuit 2) pour atteindre l'amplitude du PEM test seul (contrôle) qui est généralement de 1mV (Figure 18). Afin d'observer plus clairement les effets potentiels du circuit 2 sur le circuit 1, l'intensité du stimulus conditionnant 1 (CS1 ; i.e. pour induire le circuit 1 - Figure 18B) est préalablement ajustée à un certain effet, comme 50% d'inhibition (Müller-Dahlhaus et al., 2008). Le ratio $CS2-CS1-TS' / CS2-TS'$ apporte l'information sur l'interaction entre les deux circuits (Figure 18E / 18D).

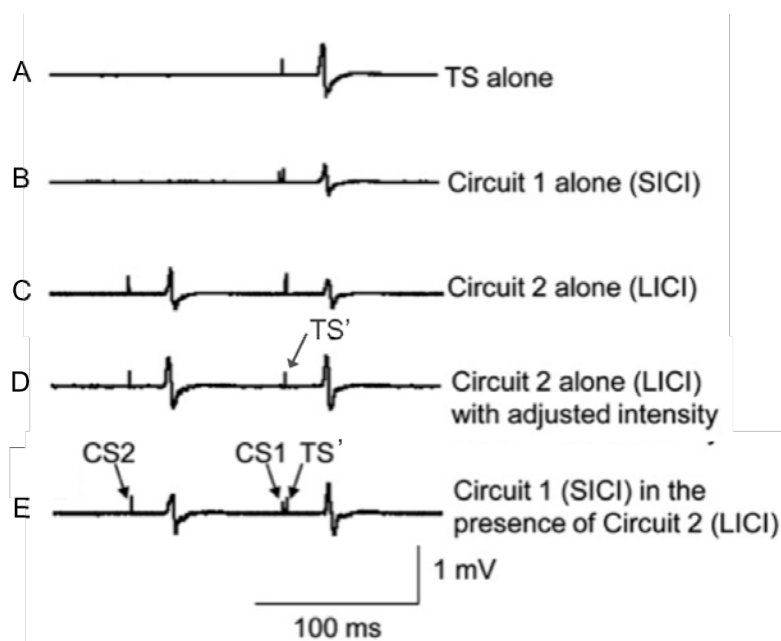


Figure 18 : exemple d'enregistrements pour tester le circuit 1 (la SICI) en présence du circuit 2 (LICI). Chaque tracé représente les PEMs moyennés de 10 essais. A) stimulus test (TS) seul, capable de générer un PEM d'environ 1mv. B) doubles-chocs pour tester le circuit 1 (SICI) induit par un stimulus conditionnant infraliminaire (CS1) séparé d'un TS par un ISI de 2ms. C) doubles-chocs pour tester le circuit 2 (LICI) induit par un stimulus conditionnant supraliminaire (CS2) séparé d'un TS par un ISI de 100ms. D) doubles-chocs pour tester le circuit 2, avec l'intensité de TS ajustée (TS') pour obtenir un PEM test en présence du CS2 de 1mV d'amplitude, similaire au A. E) triple-chocs pour tester le circuit 1 en présence du circuit 2. Le ratio E/D fournit l'information sur l'interaction entre les deux circuits. (Figure modifiée d'après Ni et al., 2011b)

Dans cette seconde expérience, nous avons évalué l'interaction entre la SICI et la LICI en fonction des deux tâches motrices (figure 16 et 19) à l'aide de la méthode de triple-chocs utilisée par Sanger et al. (2001) et Ni et al. (2007) (Figure 6); en d'autres termes si les neurones de la LICI interagissent avec ceux de la SICI alors cette dernière sera modifiée en présence de la première.

Nous avons d'abord déterminé l'intensité de stimulation nécessaire pour induire un PEM d'une amplitude pic-à-pic d'environ 1mV (ST) dans le muscle FDI dans les deux tâches (Figure 19-1A). Ensuite nous avons utilisé un paradigme doubles-chocs dans lequel le ST était précédé par un stimulus conditionnant infraliminaire délivré 2ms avant le ST (SC_{SICI} — Figure 19-1B). Un ISI de 2ms est couramment utilisé pour induire une SICI robuste (Kujirai et al., 1993) sans contamination de facilitation intracorticale (Peurala et al., 2008). L'intensité du SC_2 utilisée pour induire la SICI a été ensuite ajustée afin d'obtenir un PEM conditionné réduit de moitié en terme d'amplitude (i.e. 50% d'inhibition). Chez certains sujets il a été nécessaire d'augmenter l'ISI de 2 à 3ms pour obtenir une SICI d'une puissance suffisante dans les deux tâches.

Une fois l'intensité des ST et SC_{SICI} déterminés, nous avons enregistré une série de huit PEM conditionnés (SC_{SICI} -ST) accompagnés de huit PEM contrôles (ST seul) arrangés aléatoirement (figure 19-1B). Pour les deux conditions (abduction – pince), l'amplitude pic-à-pic moyenne du PEM conditionné était mesurée et exprimée en pourcentage du PEM contrôle moyen pour déterminer le taux de SICI.

Un paradigme de triples-chocs a ensuite été utilisé pour étudier l'influence de la LICI sur la SICI, à la fin de la période de silence pendant la désinhibition, lorsque la LICI diminue (SC_{LICI} délivré à 90% de la PS — Figure 17). Nous avons préalablement enregistré les niveaux de LICI à différents intervalles afin de choisir des ISIs correspondants à des niveaux semblables de LICI dans les deux tâches dans la mesure où on sait que le niveau de LICI peut conditionner celui de SICI. Dans ces séries, le SC_{LICI} était suivi du SC_{SICI} qui était lui même délivré avant le ST (figure 19-2B). Dans chaque, huit triples-chocs (SC_{LICI} – SC_{SICI} – ST) et huit doubles-chocs (SC_{LICI} – ST = contrôle) étaient délivrés aléatoirement. L'interprétation de l'interaction entre les deux circuits peut être faussée si l'amplitude du PEM de référence est différente entre nos deux situations expérimentales. Quand on mesure la SICI, on fait le ratio entre le PEM conditionné par le SC_{SICI} et le PEM test de 1mV, ce dernier constituant la référence. Mais en situation de triples-chocs, la situation de référence est constituée par un doublon SC_{LICI} -ST. Pour que l'amplitude de la seconde réponse soit également de 1mV, nous avons ajusté l'intensité du stimulus test (ST') en présence du SC_{LICI} pour atteindre l'amplitude du PEM test seul (Figure 18 et 19-2A).

L'amplitude pic-à-pic moyenne du PEM conditionné (triples-chocs) était mesurée et exprimée en pourcentage du PEM contrôle moyen (doubles-chocs), cela permettait d'obtenir le taux de SICI en présence de la LICI.

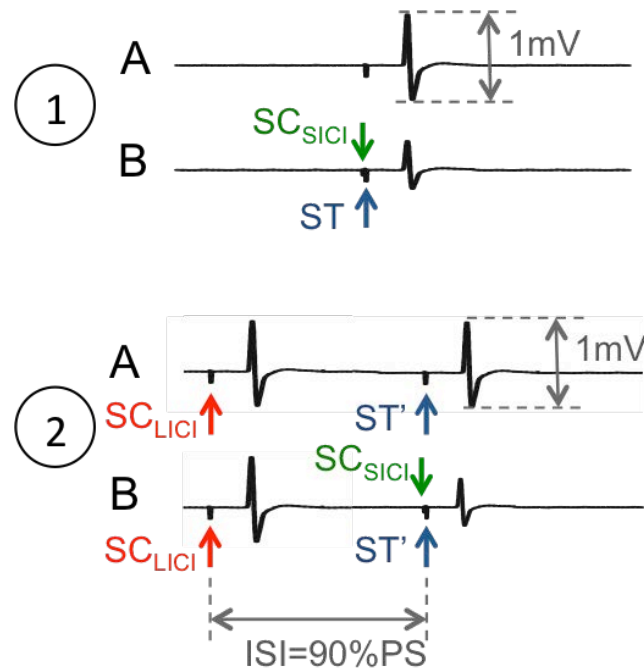


Figure 19 : protocole expérimental de l'expérience 2. 1A : PEM test d'1mV. 1B : induction de la SICI avec un ISI de 2ms, par le SC_{SICI} de manière à obtenir 50% d'inhibition 2A : réglage du PEM test à 1mV en présence de LICI induite par le SC_{LICI} . 2B : induction de la SICI en présence de la LICI à un ISI de 90% de la PS (SC = stimulus conditionnant, ST = stimulus test, PS = Période de silence, ISI = intervalle interstimulus).

I.6. Analyse Statistique

Quel que soit l'ISI considéré, l'amplitude pic à pic moyenne du PEM conditionné était mesurée offline lors de l'analyse et exprimée en pourcentage de l'amplitude du PEM contrôle. Tous les résultats étaient exprimés en moyenne \pm erreur standard (ES). L'analyse statistique des données a été réalisée avec le logiciel SAS (version 9.2 ; SAS institute Inc, Cary, NC, USA) par la cellule statistiques du CHRU de Lille. Les niveaux EMG (pendant les 50 ms avant le début de la stimulation) dans les différentes tâches ont été comparés à l'aide d'un test de Friedman afin de vérifier qu'il n'y avait pas de différences dans le niveau d'activité musculaire entre les deux tâches. Les effets de l'ISI et de la tâche ont été examinés à l'aide d'une ANOVA pour mesures répétées à deux facteurs avec l'ISI (15 niveaux) et la tâche (2 niveaux : abduction vs pince) comme facteurs répétés (dans un modèle linéaire mixte).

Dans la seconde partie où nous avons testé une intensité de stimulus conditionnant plus faible, nous avons également utilisé un modèle linéaire mixte avec l'ISI (5 niveaux) et la tâche (2 niveaux) comme facteurs répétés. Si un ou plusieurs effets principaux ou une interaction entre

les deux étaient significatifs, un test post-hoc avec correction de Bonferroni pour comparaison multiple était réalisé. Si l'effet de l'ISI était significatif, la différence avec le niveau contrôle (PEM contrôle) pour chaque ISI était testé avec un test de Student pour échantillon unique. Pour toutes les comparaisons ci-dessus, l'ISI était exprimé en pourcentage de la durée de la période de silence.

Nous avons également analysé la relation entre l'amplitude du PEM conditionné par un SC à 130% du seuil moteur et l'ISI en valeur absolue (millisecondes) dans la portion linéaire des courbes (i.e. de la fin de la LICI au pic de facilitation) en choisissant cinq points de la courbe et en les plaçant sur une droite. Dans chaque tâche, le x-intercept et la pente étaient calculés à l'aide d'une régression linéaire et comparés avec un test de Fisher. Cette analyse permettait de déterminer l'écart temporel entre les deux courbes.

Les différences entre abduction et pince pouce-index dans la durée de la période de silence et l'amplitude du PEM induit par le SC étaient comparées à l'aide d'un test de Student pour échantillons appariés (ou un test de Mann-Whitney quand les données n'étaient pas distribuées selon la loi normale).

Pour l'expérience 2, l'interaction LICI-SICI a été testée entre les deux conditions actives, avec un test de t de Student pour série appariée. Pour toutes les analyses statistiques, le seuil de significativité était fixé à $P = 0.05$.

II/ Résultats

II.1. Expérience 1

Le seuil moteur de repos moyen chez tous les sujets était de $40.93 \pm 1.44\%$. Quand le SC était fixé à 130% du seuil moteur passif (SC_{130}), cela induisait un PEM d'une amplitude moyenne de $3.27 \pm 0.28\text{mV}$ au cours de l'abduction et $4.44 \pm 0.39\text{mV}$ pendant la pince pouce-index, et ces deux valeurs étaient significativement différentes ($t = 5.23$, $p < 0.0001$). Les durées de période de silence mesurées pendant l'abduction ($PS_{ABD} = 154.6 \pm 4.5\text{ms}$) et la pince pouce-index ($PS_{PIN} = 166.6 \pm 7.3\text{ms}$) n'étaient pas significativement différentes ($t = 153$, $p = 0.259$).

Il n'y avait pas différence significative entre les niveaux EMG dans les deux tâches, confirmant que les sujets avaient bien un même niveau de contraction d'une tâche à l'autre.

Dans les deux conditions, la taille des PEMs conditionnés variait de façon marquée selon l'ISI. Les tracés moyennés issus d'un sujet représentatif sont illustrés sur la figure 20. On peut voir une inhibition prononcée des PEMs pour les ISIs $< 90\%$ de la PS dans les deux conditions. Pour les ISIs plus longs, l'inhibition a ensuite été suivie par une facilitation, avant un retour au niveau de base des PEMs conditionnés à un ISI de 200% de la PS. (i.e. environ 300ms).

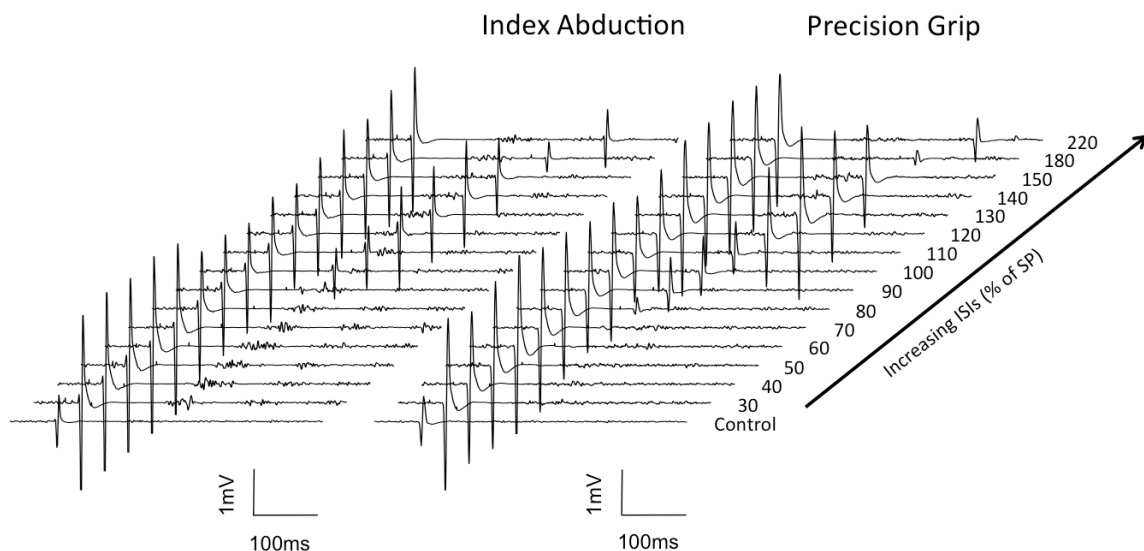


Figure 20 : Enregistrements des PEMs du muscle FDI évoqués par le protocole doubles-chocs avec 15 ISIs croissants, exprimés en pourcentage de la PS, au cours d'une tâche d'abduction (à gauche) et d'une pince pouce-index (à droite) chez un sujet. Le niveau EMG du FDI était le même dans les deux tâches.

En comparant les amplitudes des PEMs conditionnés, l'ANOVA pour mesures répétées a révélé 1) un effet significatif à la fois de la tâche ($F = 5.07$, $p = 0.025$) et de l'ISI ($F = 20.52$, $p < 0.0001$) et 2) une interaction significative entre les deux ($F = 3.15$, $p < 0.0001$). Le décours temporel de la LICI et de la LCD (qui représente la période à partir du moment où la LICI commence à diminuer jusqu'à la facilitation) induites par le SC₁₃₀ dans les deux tâches est présenté figure 21. Pendant la tâche d'abduction, il y avait deux phases distinctes dans la relation entre l'amplitude du PEM conditionné et l'ISI. D'abord, on pouvait voir une inhibition significative et presque complète (LICI) du PEM conditionné, pour des ISIs allant de 30% de la PS_{ABD} ($45.15 \pm 1.48\text{ms}$) à 80% de la PS_{ABD} ($120.71 \pm 3.65\text{ms}$). Celle-ci s'estompait ensuite pour laisser place à une forte phase de facilitation, significative entre 120% ($180.85 \pm 5.93\text{ms}$) et 150% de la PS_{ABD} ($219.20 \pm 9.49\text{ms}$). Malgré le fait que la LICI était toujours présente à la fin de la PS ($69.76 \pm 14.69\%$; $t = 2.672$, $p = 0.02$), la figure 21 montre que la désinhibition commençait avant la fin de la PS_{ABD} pour atteindre un pic ($255.23 \pm 36.63\%$, $t = 4.019$, $p = 0.003$) à 130% de la PS_{ABD} (i.e. $190.10 \pm 7.35\text{ms}$). L'amplitude des PEMs conditionnés retournait ensuite au niveau de base. A première vue la forme biphasique de la relation entre l'amplitude du PEM conditionné et l'ISI, observée pendant la pince, semble être similaire à celle au cours de l'abduction. Il y avait une inhibition significative de 30 à 80% de la PS_{PIN}. L'inhibition était ensuite suivie d'une facilitation, significative pour les ISIs de 100 à 150% de la PS_{PIN}. L'amplitude des PEMs conditionnés retournait ensuite au niveau de base.

Une comparaison entre les deux tâches indiquait que, bien que l'intensité de la LICI soit similaire, cela n'était pas le cas pour la désinhibition comme le révélait le décalage vers la gauche de la portion inclinée de la courbe, et le pic de facilitation plus élevé dans la tâche de pince. L'amplitude du PEM conditionné était significativement plus grande dans la pince (en comparaison à l'abduction) à tous les ISIs entre 90 et 120% de la PS, suggérant une désinhibition plus précoce. Pour vérifier que ces différences n'étaient pas dues aux légères, bien que non significatives, différences de période de silence entre les deux tâches, nous avons tracé une droite représentant l'amplitude du PEM conditionné en fonction des ISIs exprimés en millisecondes (Figure 22) et comparé les droites de régression calculées pour les cinq points de la portion linéaire des courbes (Figure 22). Le R^2 était de 0.959 pour la tâche d'abduction et 0.996 pour la tâche de pince. La pente était significativement différente de zéro pour les deux conditions ($F = 70.69$, $p = 0.0035$ pour l'abduction et $F = 770.4$, $p = 0.0001$ pour la pince) et ne différait pas entre les deux ($F = 0.001$, $p = 0.9763$). Cependant, le x-intercept était significativement plus faible dans la tâche de pince par rapport à l'abduction (118.67ms et 133.75ms , respectivement; $F = 9.43$, $p = 0.022$); cela confirmait le décalage vers la gauche de la courbe dans la pince en comparaison à l'abduction. Indépendamment de l'échelle de temps utilisé pour les ISIs (valeurs absolues ou en pourcentage de la PS), la désinhibition survenait

plus tôt et l'amplitude du PEM conditionné était plus élevée pour un ISI donné dans la pince par rapport à l'abduction. Enfin, il est à noter qu'à la fin de la période de silence (Figure 21), le PEM conditionné était toujours inhibé dans la tâche d'abduction ($60.76 \pm 14.69\%$) mais facilité dans la tâche de pince pouce-index ($182.10 \pm 33.36\%$) ; la différence entre les deux était significative ($F = 20.65, p < 0.0001$).

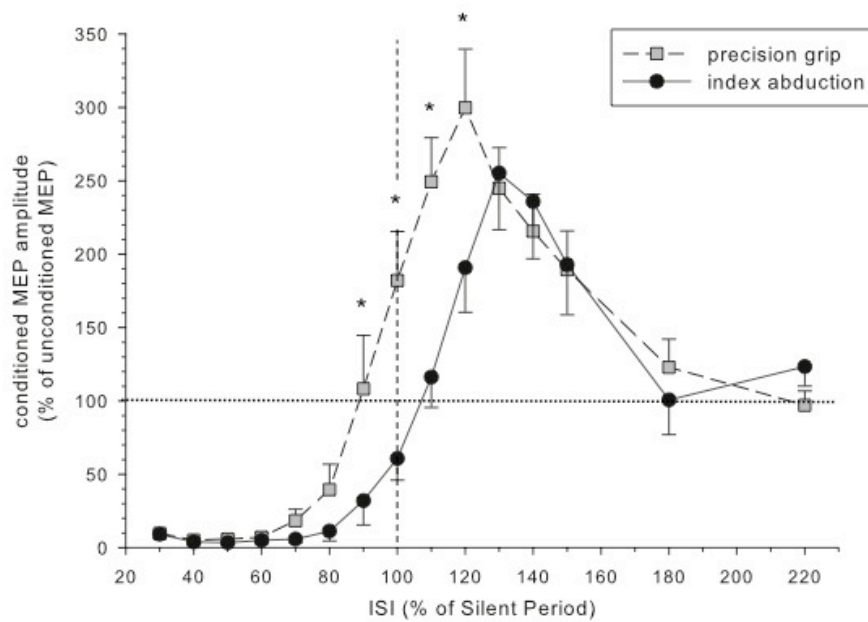


Figure 21 : Déroulement temporel de l'amplitude du PEM conditionné au cours d'une abduction de l'index (cercles, ligne continue) et d'une pince pouce-index (carrés gris, ligne en pointillés) en fonction de l'ISI, exprimé en pourcentage de la durée de la PS, avec un CS de 130% du seuil moteur passif. La barre verticale représente la fin de la PS et la barre horizontale représente le PEM contrôlé. Les différences significatives ($p < 0.05$) entre les deux tâches sont représentées par un astérisque. (Caux-Dedeystère et al, 2014)

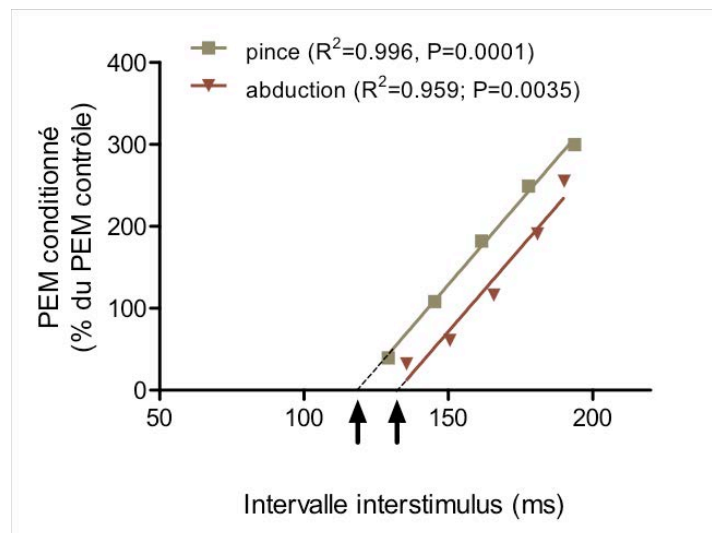


Figure 22 : Régression linéaire obtenue à partir des cinq points de la portion inclinée des courbes des deux tâches : pince (carrés) and abduction (triangles). Les flèches noires représentent les x-intercepts des deux conditions.

Dans un sous-groupe de huit sujets sur les treize, le décours temporel de la LICI a été testé avec un SC plus faible (110% ; SC₁₁₀) dans les deux conditions (Figure 23). Les durées des périodes de silence étaient de 114.4 ± 10.15 ms pour la tâche d'abduction et 121.62 ± 9.49 ms en pince, et elles n'étaient pas significativement différentes ($t = 0.519$, $p = 0.610$) ; on peut noter que, comme on pouvait s'y attendre, ces PS étaient plus courtes que celles obtenues avec le stimulus conditionnant à 130% du seuil moteur. Les tâches de pince et d'abduction ne différaient pas significativement en termes d'amplitude pic-à-pic du PEM induit par le SC₁₁₀ (1.97 ± 0.49 et 1.54 ± 0.31 mV respectivement ; $t = 2.057$, $p = 0.079$). L'ANOVA pour mesures répétées utilisées pour comparer les amplitudes de PEMs conditionnés a révélé 1) un effet significatif de l'ISI ($F = 2.828$, $p = 0.043$) 2) l'absence d'effet de la tâche ($F = 0.041$, $p = 0.844$) et 3) une interaction significative entre les deux facteurs ($F = 0.05$, $p < 0.0001$). En d'autres termes, indépendamment de la tâche, la LICI s'estompait quand l'ISI augmentait mais il n'y avait pas de différence de LICI en comparant les deux tâches entre elles. On peut noter toutefois sur les courbes de la figure 23 une tendance à une désinhibition plus rapide au cours de la pince même avec cette intensité de stimulation conditionnante.

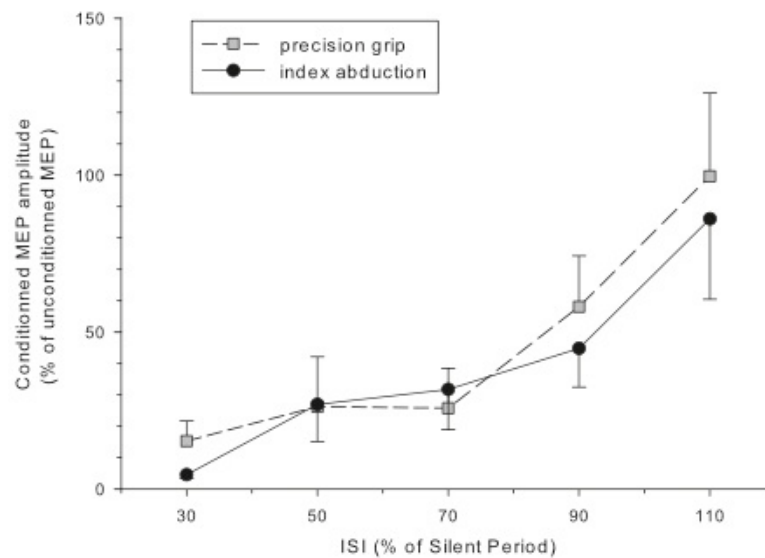


Figure 23 : Déroulement temporel de l'amplitude des PEMs conditionnés pendant une abduction de l'index (cercles, ligne continue) et une pince pouce-index (carrés gris, ligne en pointillés) en fonction de l'ISI, exprimé en pourcentage de la durée de la PS, avec un CS de 110% du seuil moteur de repos. (Caux-Dedeystère et al, 2014)

II.2. Expérience 2

Nous souhaitons étudier l'interaction LICI-SICI pendant la désinhibition, et vérifier si celle-ci était différente lors des deux tâches ; pour ce faire nous avons choisi les ISIs correspondant au début de la LCD pour induire la LICI. L'ISI moyen utilisé en abduction était de 154 ± 6.09 ms et en pince de 142 ± 8.35 ms, représentant respectivement 100 et 84% de la durée de la PS. Pour rappel, nous réglions l'intensité du stimulus conditionnant de manière à obtenir un taux d'inhibition de 50% du PEM test. Nos valeurs sont donc très proches de cette valeur de consigne : 47.91 ± 6.39 % ($p < 0.001$) en abduction et 49.79 ± 6.34 % ($p < 0.05$ - figure 24) dans la pince, la différence entre les deux n'étant pas significative. Le PEM conditionné par le SC_{SICI} était significativement inhibé par rapport au PEM contrôle (47.91 ± 6.39 %, $p < 0.001$ dans la tâche d'abduction ; 49.79 ± 6.34 , $p < 0.01$ dans la tâche de pince - figure 24) comme cela était prévu dans la méthode (SICI induisant environ 50% d'inhibition). En présence de LICI, le PEM conditionné par le SC_{LICI} était de $59,83 \pm 12.03$ % par rapport au PEM contrôle dans la tâche d'abduction, et la différence était toujours significative ($p < 0.001$). Dans la tâche de pince, le PEM conditionné par le SC_{LICI} était de 65.81 ± 22.24 % par rapport au PEM contrôle, et la différence n'était pas significative ($p = 0.168$). En revanche, que ce soit pour la SICI seule, ou pour la SICI en présence de LICI, il n'y avait pas de différences significatives entre les deux tâches (figure 24).

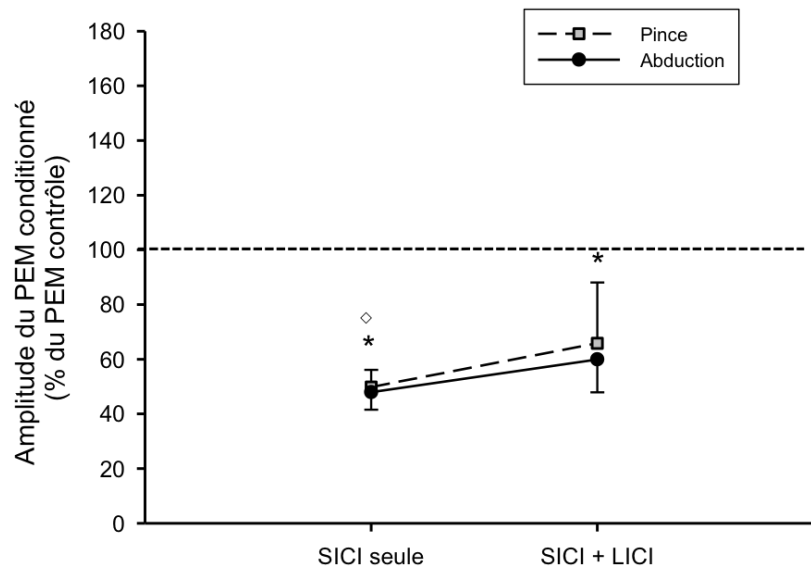


Figure 24 : amplitude des PEMs conditionnés, exprimée en pourcentage du PEM contrôle, lors d'une abduction de l'index (cercles, ligne continue) et d'une pince pouce-index (carrés gris, ligne en pointillés). La barre verticale en pointillés représente le niveau du PEM contrôle. Les différences significatives ($p < 0.05$) par rapport au niveau contrôle (100%) sont exprimées par un astérisque dans la tâche d'abduction, et un losange dans la tâche de pince. Les barres d'erreur représentent les erreurs standard.

CHAPITRE III. MODULATIONS INTRACORTICALES TÂCHE-DÉPENDANTES DANS LES MUSCLES ACTIFS VERSUS AU REPOS

I/ Méthode

I.1. Participants

Treize sujets (dont six femmes) âgés entre 20 et 46 ans (moyenne \pm ES ; $24,92 \pm 7,26$ ans) ont participé à cette étude après avoir donné leur consentement écrit. Ce dernier était recueilli après avoir informé les sujets sur l'objectif et les méthodes utilisées dans les expériences, ainsi que sur les aspects légaux liés au protocole. Aucun des sujets ne prenait de médicaments ou ne souffrait de troubles neurologiques ou psychiatriques. Cette étude a été approuvée par le Comité Consultatif de Protection des Personnes Nord-Ouest IV et l'ANSM et respectait la déclaration d'Helsinki.

I.2. Enregistrements EMG

Les participants étaient assis confortablement dans un fauteuil réglable en hauteur, avec leur avant-bras reposant sur une tablette réglable en hauteur. L'activité EMG des muscles FDI et Abductor digiti minimi (ADM) de la main dominante était recueillie avec des électrodes de surfaces placées sur la peau, abrasée préalablement. Les électrodes étaient placées sur le ventre des deux muscles et sur la première phalange du pouce et de l'auriculaire, respectivement. L'électrode de terre, constituée d'une plaque de cuivre de 20cm^2 environ, était attachée au poignet. Les signaux EMG étaient amplifiés ($\times 1000$), avec un filtre passe-haut à 10Hz et un filtre passe-bas à 1000Hz (Digitimer, Hertfordshire, UK) avant échantillonnage à 2kHz avec une interface A/D 1401 MicroMKII (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Les données étaient stockées sur ordinateur pour une analyse à posteriori avec le logiciel SIGNAL 6 (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Comme dans la série d'expériences du chapitre 2, les sujets disposaient d'un système de biofeedback de leur niveau d'activité volontaire. Le signal EMG du FDI était filtré à 100Hz (filtre passe bas) sur une seconde voie d'amplification, numérisé via une interface A/D 1401+ (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) et la valeur RMS du signal obtenu était affichée sur un écran disposé en face du sujet. Avant

l'enregistrement, l'activité maximale volontaire était recueillie au cours de 3 essais successifs et la moyenne quadratique (RMS, root-mean-square) du signal EMG du FDI était affichée en pourcentage de la contraction maximale volontaire.

I.3. Paramètres de stimulation

La stimulation était réalisée avec une bobine focale « en forme de 8 » (diamètre 9.5cm) connectée à deux stimulateurs Magstim 200 (The Magstim Company Ltd, Whitland, UK) via à un module Bistim. Les stimulations étaient appliquées au point optimal du scalp pour le FDI de la main dominante, correspondant à l'endroit où l'on obtenait le plus ample PEM du FDI à une intensité donnée. Ce point était déterminé en déplaçant la sonde en regard de la représentation motrice de la main quand le sujet était au repos. Pour être certains de maintenir un emplacement identique de la bobine tout au long des séries, nous avons marqué le point optimal du FDI avec un crayon sur un bonnet de bain porté par le sujet, et ce hotspot a été utilisé pour toutes les stimulations, avec la bobine tenue tangentielle au scalp et la poignée orientée vers l'arrière et de côté (à 45°). Nous avons ensuite mesuré le seuil moteur passif du FDI, défini par la plus petite intensité de stimulation pour laquelle un PEM d'au moins 50 μ V est induit cinq fois sur dix dans ce muscle au repos. Pour toutes les séries du protocole, les simples et doubles chocs étaient séparés par un intervalle d'une durée aléatoire (entre 4 et 6 secondes).

I.4. Design expérimental

Nous avons réalisé au total quatre séries d'enregistrement chez chaque sujet. Dans les deux premières séries (une au repos et une avec abduction de l'index, dans un ordre aléatoire), l'intensité du SC était fixée à 130% du seuil moteur passif (SC₁₃₀). Étant donné que les seuils moteurs sont plus bas pendant les tâches actives par rapport au repos, un stimulus conditionnant identique (SC₁₃₀) dans les deux conditions est susceptible de recruter plus de neurones au cours d'une tâche active (reflété par des PEM plus amples) qu'au repos. De fait, on peut imaginer que l'effet du stimulus conditionnant n'est pas le même au repos et en abduction et que les différences (si elles existent) de décours temporel et d'intensité de la LICI et de la LCD entre les muscles actifs et relaxés pourraient être dues au moins en partie à un effet différent du SC sur les circuits neuronaux. Pour tenir compte de cette possibilité, nous avons réalisé deux séries supplémentaires. Dans la tâche d'abduction de l'index, l'intensité du SC de était diminuée

(SC*_{Lower}) jusqu'à induire un PEM dont l'amplitude correspondait à celle du PEM induit par le SC₁₃₀ au repos. Dans la seconde série, au repos, l'intensité du SC était augmentée (SC*_{Higher}) jusqu'à induire un PEM dont l'amplitude correspondait à celle du PEM induit par le SC₁₃₀ dans la tâche d'abduction de l'index.

Quelles que soient les séries, l'intensité du ST était réglée pour induire un PEM d'environ 1mV (mesure pic à pic) quand délivré seul (PEM contrôle). Sur la base de nos résultats précédents (Caux-Dedeystère et al., 2014), les ISIs ont été choisis dans le but d'étudier la désinhibition post-LICI en détail (figure 25). Dix ISIs (60, 90, 120, 140, 150, 165, 180, 195, 230, 290 ms — Figure 25) ont donc été appliqués dans un ordre aléatoire, séparés en deux séries de 5 ISIs. Cela a été fait afin de raccourcir la durée des séries et ainsi éviter la fatigue musculaire pendant les tâches. Au total, huit séries (deux séries de 5 ISIs x deux intensités de SC x deux conditions) ont été réalisées. Dans chacune des séries, huit réponses conditionnées par intervalle et huit réponses contrôles étaient enregistrées aléatoirement. Chaque série durait environ trois minutes et aucun sujet n'a signalé de fatigue ou de difficulté à maintenir le niveau de contraction (10% de la contraction maximale volontaire) pendant la tâche d'abduction de l'index. Dans toutes les séries, le sujet était incité à garder son muscle ADM relaxé. L'activité du muscle ADM était d'ailleurs surveillée au cours de l'expérience et quand cela était nécessaire, le sujet était prévenu que son muscle ADM ne devait pas être contracté.

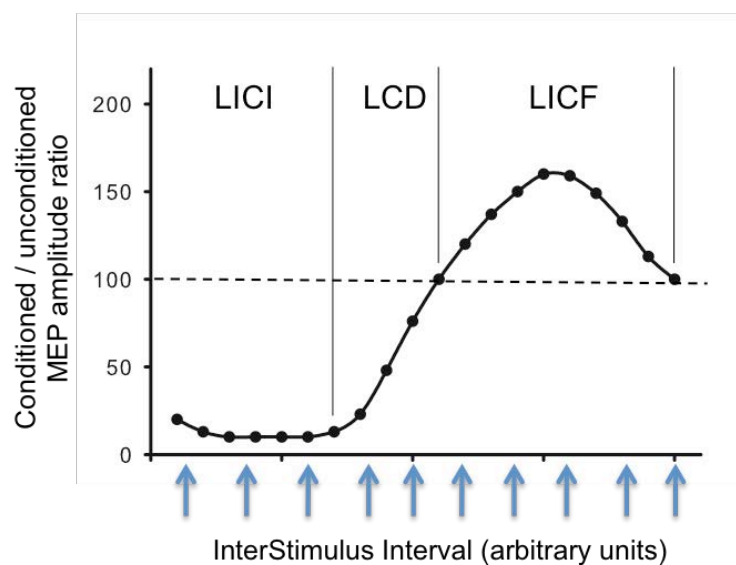


Figure 25 : 10 Intervalles InterStimuli choisis pour étudier les modulations observées au cours du temps de l'amplitude du PEM en condition de la tâche (non montrée ici). La LICI, la LCD et la LICF sont les trois mécanismes observés et étudiés. (Caux-Dedeystère et al., 2015)

I.5. Analyse statistique

L'amplitude pic à pic moyenne du PEM conditionné était mesurée lors de l'analyse et exprimée en pourcentage du PEM contrôle. Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel SPSS v16.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Les effets de l'ISI et de la tâche étaient évalués par une ANOVA pour mesures répétées à deux facteurs : la tâche (repos, abduction) et l'ISI (10 niveaux). Trois comparaisons ont été faites : i) abduction avec SC_{130} versus repos avec SC_{130} ; ii) abduction avec SC_{130} versus repos avec SC^*_{Higher} et iii) abduction avec SC^*_{Lower} versus repos avec SC_{130} . Si l'ANOVA révélait un effet significatif de la tâche et/ou une interaction entre l'effet de la tâche et celui de l'ISI, un test post-hoc avec correction de Bonferroni était réalisé pour déterminer les ISIs pour lesquels les deux conditions différaient. Si l'effet de l'ISI était significatif, la différence avec le niveau de base (PEM contrôle) était testée pour chaque ISI avec un test de Student pour échantillon unique. Les PEMs contrôles induits par les SC_{130} , SC^*_{Lower} , SC^*_{Higher} ou ST étaient comparés avec un test de Student pour échantillons appariés (ou un test de Wilcoxon en cas de distribution non normale ou de variances différentes). Pour toutes les analyses statistiques, le seuil de significativité était fixé à $P < 0.05$.

II/ Résultats

II.1. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD au repos *versus* abduction de l'index, avec SC₁₃₀

Le seuil moteur passif moyen pour tous les sujets était de $40.61 \pm 4.56\%$. L'amplitude moyenne du PEM induit dans le FDI par le SC₁₃₀ était de $2.08 \pm 1.34\text{mV}$ au repos, et $5.53 \pm 1.73\text{mV}$ dans la tâche d'abduction (Figure 26).

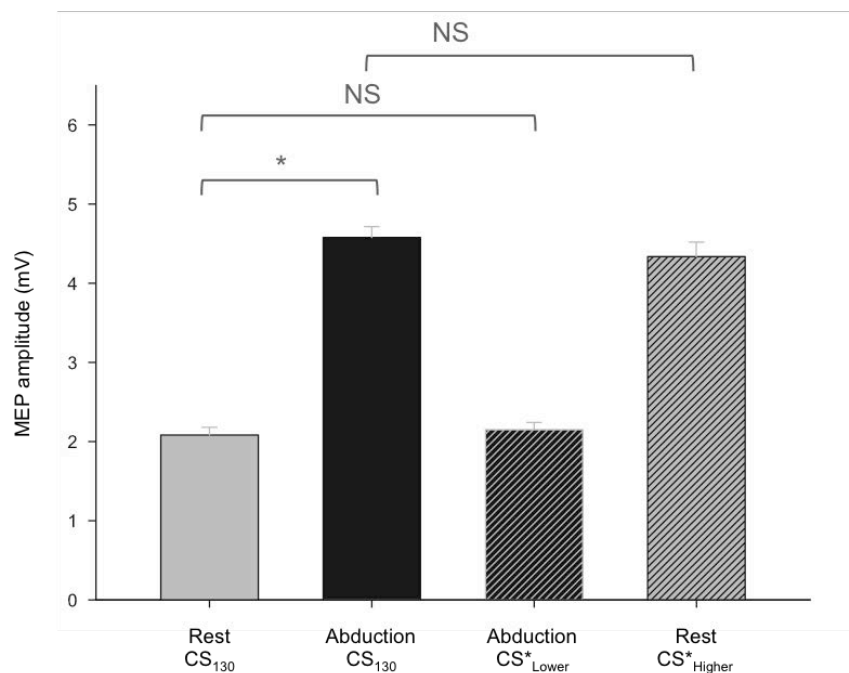


Figure 26 : Amplitude moyenne des PEMs évoqués par le stimulus conditionnant dans les différentes séries. Les PEMs induits par le CS₁₃₀ sont significativement plus grands en abduction comparé au repos. Quand l'intensité du CS est réduite dans la tâche d'abduction, l'amplitude du PEM résultant est égale à celle du PEM induit au repos par le CS₁₃₀ (colonne 3 VS colonne 1). De la même manière, quand l'intensité du CS est augmentée au repos, cela conduit à un PEM de la même amplitude que celui induit par le CS₁₃₀ en abduction (colonne 4 VS colonne 2). L'astérisque indique une différence significative. Le seuil de significativité est fixé à $p < 0.05$ (Caux-Dedeystère et al, 2015)

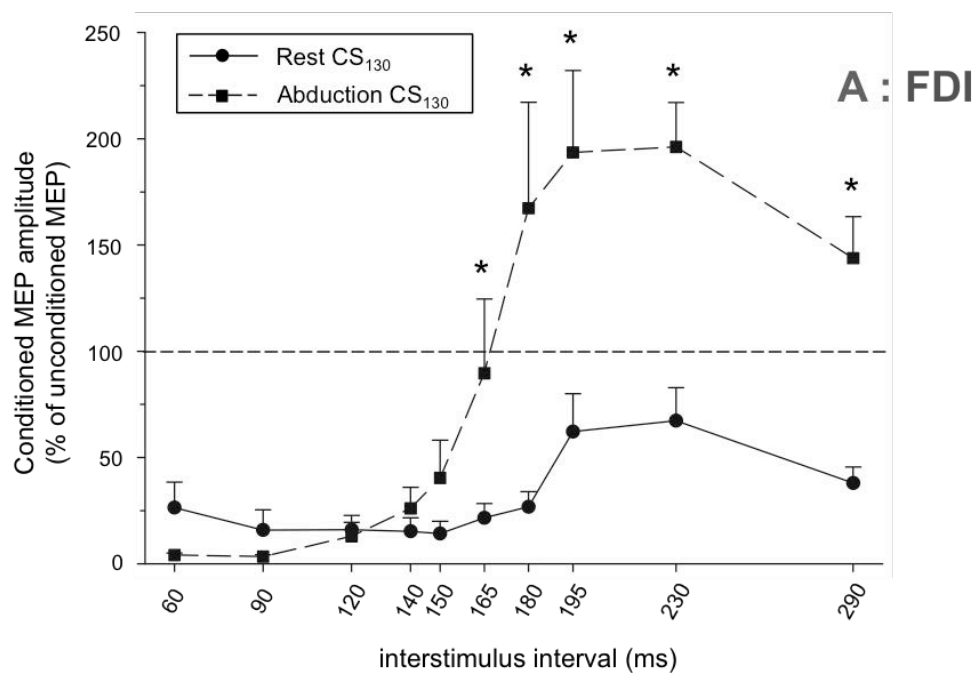
L'amplitude moyenne du PEM test était de $1.12 \pm 0.33\text{mV}$ au repos, et $1.15 \pm 0.32\text{mV}$ dans la condition d'abduction de l'index. La figure 27A montre le décours temporel de la LICI et de la LCD dans le muscle au repos et pendant l'abduction, avec le SC₁₃₀. L'ANOVA pour mesures répétées révélait 1) un effet significatif à fois de la tâche ($F = 24.36, p < 0.01$) et de l'ISI ($F = 17.13, p < 0.01$) et 2) une interaction significative entre eux ($F = 5.80, p < 0.01$). Deux principales différences entre les conditions sont illustrées figure 27A. D'abord (et en accord avec les travaux

de Wassermann et al., 1996), nous avons observé que la LICI diminuait plus rapidement dans la condition d'abduction qu'au repos. Dans la première, la LICI commence à s'affaiblir à partir de 90 ms et le PEM conditionné croise le niveau de base à 165 ms. Au repos, l'inhibition était toujours significative jusqu'à 180ms. Ensuite, l'amplitude des PEMs conditionnés était significativement plus grande en abduction qu'au repos pour les ISI les plus longs (165 à 290 ms). Bien que la désinhibition était suivie d'une facilitation marquée quand le FDI était activé, le PEM conditionné n'a jamais dépassé le niveau de base quand le muscle était au repos (Tableau 1). Dans cette dernière condition, la LICI était suivie d'une désinhibition maximale à 195 et 230 ms. Cependant, le PEM conditionné était à nouveau significativement sous le niveau de base ($p < 0.01$) pour le plus long ISI testé (290ms).

Une analyse visuelle des PEMs induits dans les deux muscles a permis d'écarter la possibilité d'un effet « cross-talk » dans la mesure où les PEMs induits dans le muscle ADM n'étaient pas des « miroirs » de ceux du FDI, mais avaient une forme différente, comme le montre la figure en annexe 1. La forme de la courbe était pratiquement la même pour l'ADM au repos (Figure 27B) que pour le FDI. Aux ISIs les plus courts, la LICI était visible (indépendamment du niveau de contraction du FDI) et la désinhibition de l'ADM survenait également plus précocement quand le muscle FDI était activé (et ce malgré le maintien au repos du muscle ADM sous les deux conditions). De la même manière que pour le FDI, la désinhibition dans l'ADM n'était pas suivie d'une phase de facilitation du PEM quand les muscles étaient au repos. L'observation la plus frappante se situait dans le fait que, malgré le fait que le muscle ADM était constamment au repos, la désinhibition était suivie d'une forte facilitation quand le muscle FDI était actif pendant l'abduction de l'index (Figure 27B, Tableau 2). En d'autres termes, le profil de désinhibition de l'ADM semblait dépendre du niveau d'activité du FDI. Enfin, en comparant les deux conditions (repos et activation du FDI), les PEMs conditionnés de ADM étaient significativement différents pour tous les ISIs entre 165 et 230ms.

ISI (ms)	Rest CS ₁₃₀		Rest CS* _{Higher}		Abduction CS ₁₃₀		Abduction CS* _{Lower}	
	FDI	ADM	FDI	ADM	FDI	ADM	FDI	ADM
60	*	*	*	*	*	*	*	*
90	*	*	*	*	*	*	*	*
120	*	*	*	*	*	*	*	*
140	*	*	*	*	*	NS	NS	NS
150	*	*	*	*	*	NS	NS	NS
165	*	*	*	*	NS	NS	NS	NS
180	*	*	*	*	NS	*	*	*
195	NS	NS	*	*	*	NS	*	NS
230	NS	NS	NS	NS	*	NS	NS	NS
290	*	NS	NS	NS	*	NS	NS	NS

Tableau 1 : Résultats des t-test utilisés pour comparer l'amplitude des PEM conditionnés par rapport au PEM contrôle (ligne de 100%) pour le muscle FDI et ADM. Les astérisques représentent les différences significatives (p < 0.05) ; NS = non significatif. (Caux-Dedeystère et al, 2015)



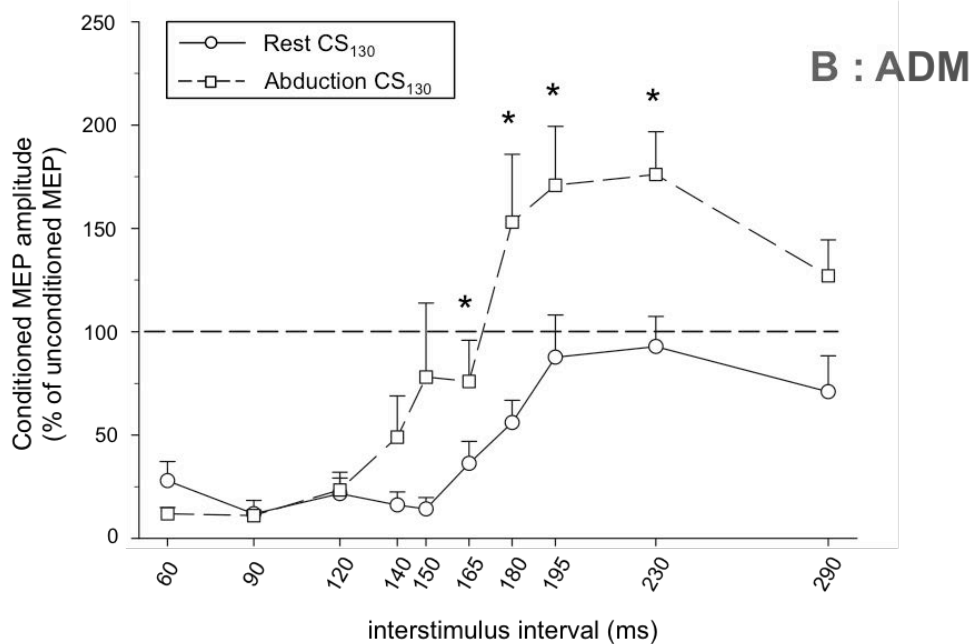


Figure 27 : Décours temporel de l'amplitude du PEM conditionné au repos (cercles, ligne continue) et pendant la tâche d'abduction (carrés, ligne en pointillés) pour le muscle FDI (A) et le muscle ADM (B) en fonction de l'ISI. Sous les deux conditions l'intensité du CS était fixée à 130% du seuil moteur passif. La barre horizontale en pointillés représente le PEM contrôle. Les barres d'erreur représentent les erreurs standard. Les différences significatives ($p < 0.05$) entre les deux conditions sont indiquées par un astérisque. (Caux-Dedeystère et al, 2015)

II.2. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD, avec un SC₁₃₀ dans la condition de repos et un SC ajusté (SC*_{Lower}) dans la tâche d'abduction.

L'intensité moyenne du stimulus conditionnant ajusté dans l'abduction (SC*_{Lower}) correspondait à $102.17 \pm 3.21\%$ du seuil moteur passif ($41.62 \pm 2.01\%$ du stimulateur) et permettait d'obtenir un PEM dont l'amplitude moyenne était de $2.15 \pm 1.22\text{mV}$, valeur qui ne différait pas de celle obtenue au repos avec le CS₁₃₀ ($2.08 \pm 1.34\text{mV}$) (Figure 26). Les amplitudes des PEMs test étaient respectivement de $1.12 \pm 0.33\text{mV}$ et $1.10 \pm 0.21\text{mV}$ dans les conditions de repos et d'abduction. Le fait de réduire l'intensité du SC n'a pas semblé modifier considérablement la courbe obtenue dans la tâche d'abduction (Figure 28A). Les courbes obtenues avec le SC adapté dans les deux conditions étaient clairement distinctes après la phase initiale de LICI observée pour les ISIs les plus courts. Cela fut confirmé par une ANOVA pour mesures répétées qui a révélé 1) un effet significatif à la fois de la tâche ($F = 24.36$, $p < 0.01$) et de l'ISI ($F = 17.13$, $p < 0.01$) et 2) une interaction significative entre les deux ($F = 5.80$, $p < 0.01$). Malgré l'utilisation d'une intensité de SC plus faible, conduisant à une facilitation plus faible qu'avec le SC₁₃₀ dans la tâche d'abduction, celle-ci était toujours significative (en comparaison au niveau de base) à 180 et 195ms (Tableau 1). En comparant avec le repos, la désinhibition au cours de l'abduction était survenue plus précocement également, et la LICI disparaissait à 140ms avec le SC*_{Lower}. Les PEMs

conditionnés étaient significativement différentes d'une condition à l'autre à tous les ISIs entre 120 et 290ms. Le dérours temporel du PEM conditionné obtenu dans le muscle ADM était très similaire à celui du FDI quand le CS^*_{Lower} était utilisé (Figure 28B). La désinhibition survenait là encore plus précocement dans l'ADM quand le FDI était activé en comparaison avec le repos, et elle était suivie d'une phase de facilitation, significative à un ISI de 180ms (Tableau 1).

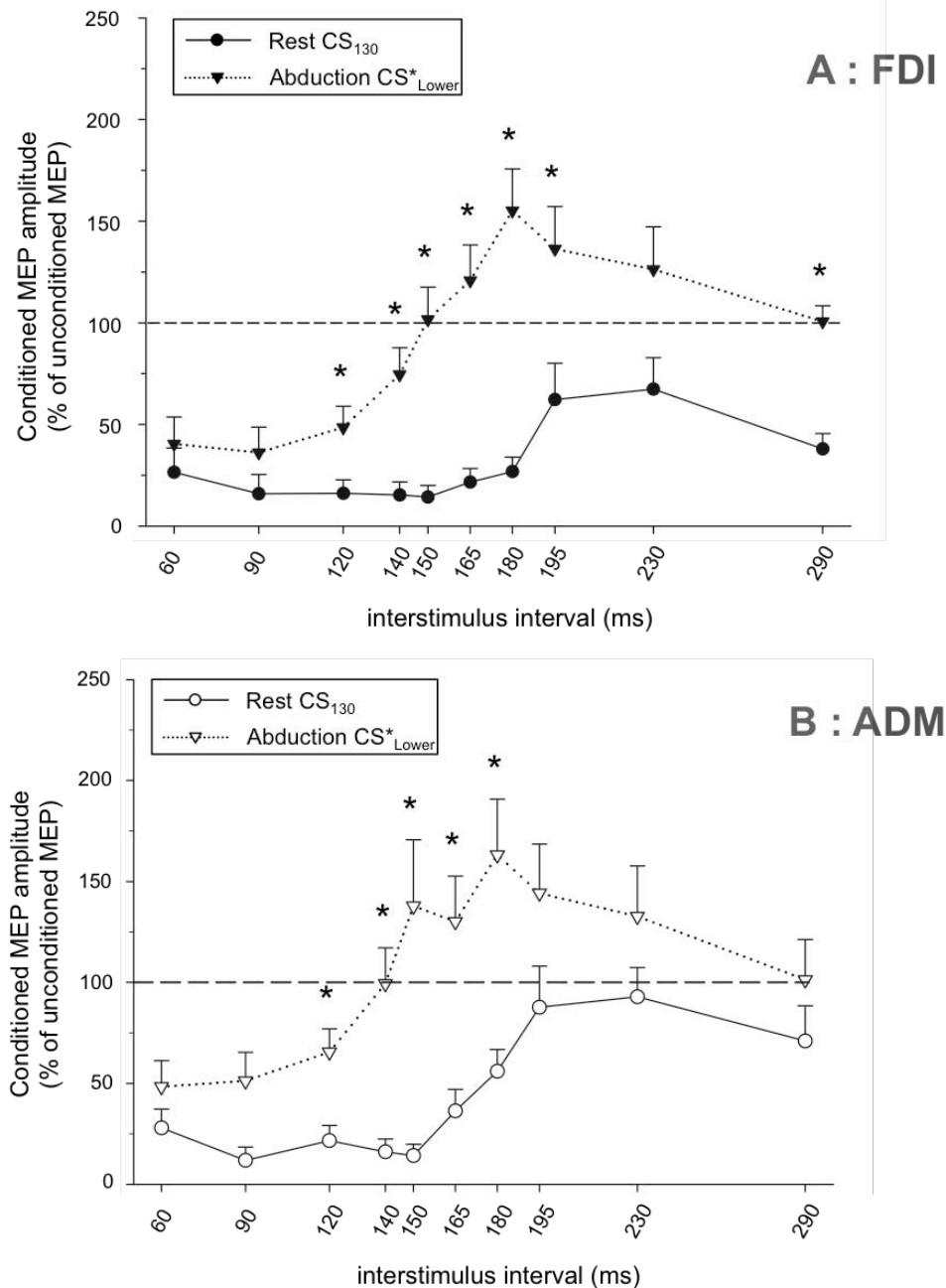


Figure 28: Dérouls temporel de l'amplitude du PEM conditionné au repos (cercles, ligne continue) et pendant la tâche d'abduction (triangle, ligne en pointillés) pour le muscle FDI (A) et le muscle ADM (B) en fonction de l'ISI. L'intensité du CS était fixée à 130% du seuil moteur passif au repos, et était ajustée dans la tâche d'abduction (CS^*_{Lower}) de façon à ce que le PEM induit soit équivalent à celui obtenu au repos par le CS_{130} . La barre horizontale en pointillés représente le PEM contrôle. Les barres d'erreur représentent les erreurs standard. Les différences significatives ($p < 0.05$) entre les deux conditions sont indiquées par un astérisque. (Caux-Dedeystère et al, 2015)

II.3. Comparaison des profils de LICI et LCD avec un SC₁₃₀ dans la tâche d'abduction, et un SC plus élevé (SC*_{higher}) au repos

Chez cinq des treize sujets, un effet plafond ne nous a pas permis d'ajuster l'amplitude du PEM du FDI induit par le SC*_{Higher} à celle obtenue avec un SC₁₃₀ au cours de l'abduction. En d'autres termes, il n'était pas possible, au repos, d'obtenir un PEM d'amplitude suffisamment élevée comparable à celui obtenu en abduction avec le SC₁₃₀. Chez les huit autres participants, l'amplitude moyenne du PEM du FDI induit par le SC*_{Higher} était de $4.34 \pm 1.85\text{mV}$ et n'était pas différent de celle obtenue en abduction avec le SC₁₃₀ ($4.58 \pm 1.46\text{mV}$) (Figure 26). Pour ces huit sujets, l'intensité moyenne du SC*_{Higher} était de $161.79 \pm 9.01\%$ du seuil moteur passif ($65.88 \pm 2.47\%$ du stimulateur). L'amplitude du PEM test était respectivement de $1.16 \pm 0.26\text{mV}$ et $1.25 \pm 0.29\text{mV}$ dans les conditions de repos et d'abduction.

La figure 29A montre le décours temporel de la LICI et de la LCD pour chacune des deux conditions ; la condition d'abduction était la même que dans la Figure 27A mais la courbe a été tracée avec les données issues des huit sujets sur les treize. Le fait d'avoir ajusté l'intensité du SC dans la condition de repos n'a pas induit de changements significatifs dans le profil temporel des PEMs conditionnés du FDI. Comme pour les comparaisons ci-dessus, l'ANOVA pour mesures répétées a révélé 1) des effets significatifs à la fois de la tâche ($F = 20.58, p < 0.01$) et de l'ISI ($F = 11.87, p < 0.01$) et 2) une interaction significative entre les deux facteurs ($F = 4.80, p < 0.01$). Alors que le fait d'utiliser une intensité de SC équivalente à 1.6 fois le seuil moteur passif a retardé la survenue de la désinhibition, nous n'avons pas observé de facilitation aux ISIs les plus longs dans la condition de repos ; cela contraste avec la facilitation puissante observée pendant l'abduction (Figure 29A, Tableau 1). Dans le muscle ADM voisin, l'utilisation du SC*_{higher} était associée avec une LICI plus longue et une désinhibition plus importante (Figure 29B). Là encore il n'y avait aucune facilitation des PEMs conditionnés dans l'ADM quand les deux muscles étaient au repos.

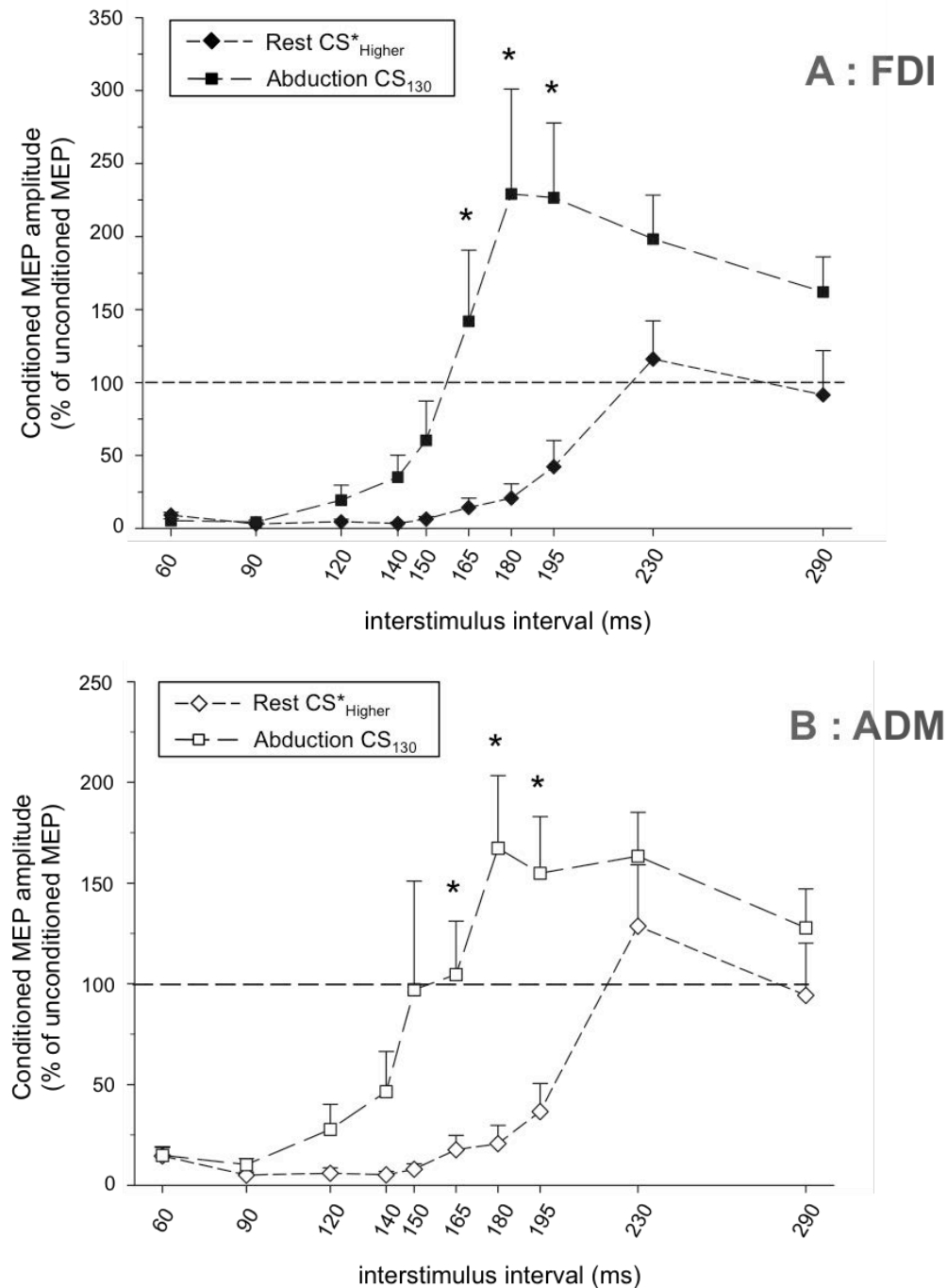


Figure 29 : Décours temporel de l'amplitude du PEM conditionné au repos (diamants, ligne en pointillés) et pendant la tâche d'abduction (carrés, ligne en pointillés) pour le muscle FDI (A) et le muscle ADM (B) en fonction de l'ISI. L'intensité du CS était fixée à 130% du seuil moteur passif dans la tâche d'abduction, et ajustée au repos (CS^*_{Higher}) de façon à ce que le PEM induit soit équivalent à celui obtenu en abduction par le CS_{130} . La barre horizontale en pointillés représente le PEM contrôle. Les barres d'erreur représentent les erreurs standard. Les différences significatives ($p < 0.05$) entre les deux conditions sont indiquées par un astérisque. (Caux-Dedeystère et al, 2015)

II.4. Influence de l'intensité du SC

Dans le muscle FDI au repos, le fait d'augmenter l'intensité du SC de 130% à environ 160% du seuil moteur passif n'a induit que très peu de changements : 1) la LICI était plus intense, mais la différence n'était significative qu'à 165ms, et 2) la LCD tendait à survenir plus tardivement (Figure 30A). Bien que les PEMS conditionnés tendaient à être plus importants avec le SC*_{Higher} aux ISIs les plus longs (230 et 290ms), il n'y avait pas de différence causée par l'intensité du SC. A l'inverse, des changements importants étaient visibles dans le muscle FDI au cours de la tâche d'abduction quand l'intensité du SC était abaissée de 130% du seuil moteur à un niveau liminaire (environ 102% du seuil moteur de repos) (Figure 30B). La LICI était significativement plus faible, et la LCD apparaissait plus tôt. De plus, bien que la facilitation était toujours présente avec le SC*_{Lower}, elle durait moins longtemps et était plus faible qu'avec le SC₁₃₀. L'influence de l'intensité du SC sur le muscle ADM était relativement similaire. En augmentant l'intensité du SC, même s'il existait une tendance à une augmentation en terme de durée de la LICI, et donc un retardement de la désinhibition avec un SC plus élevé (SC*_{Higher}), il n'y avait pas de changements significatifs dans la LICI et la LCD quand les muscles étaient au repos (figure 31A). Le fait de diminuer l'intensité du SC quand le FDI était activé a provoqué une diminution du poids de la LICI entre 60 et 120ms dans le muscle ADM (figure 31B).

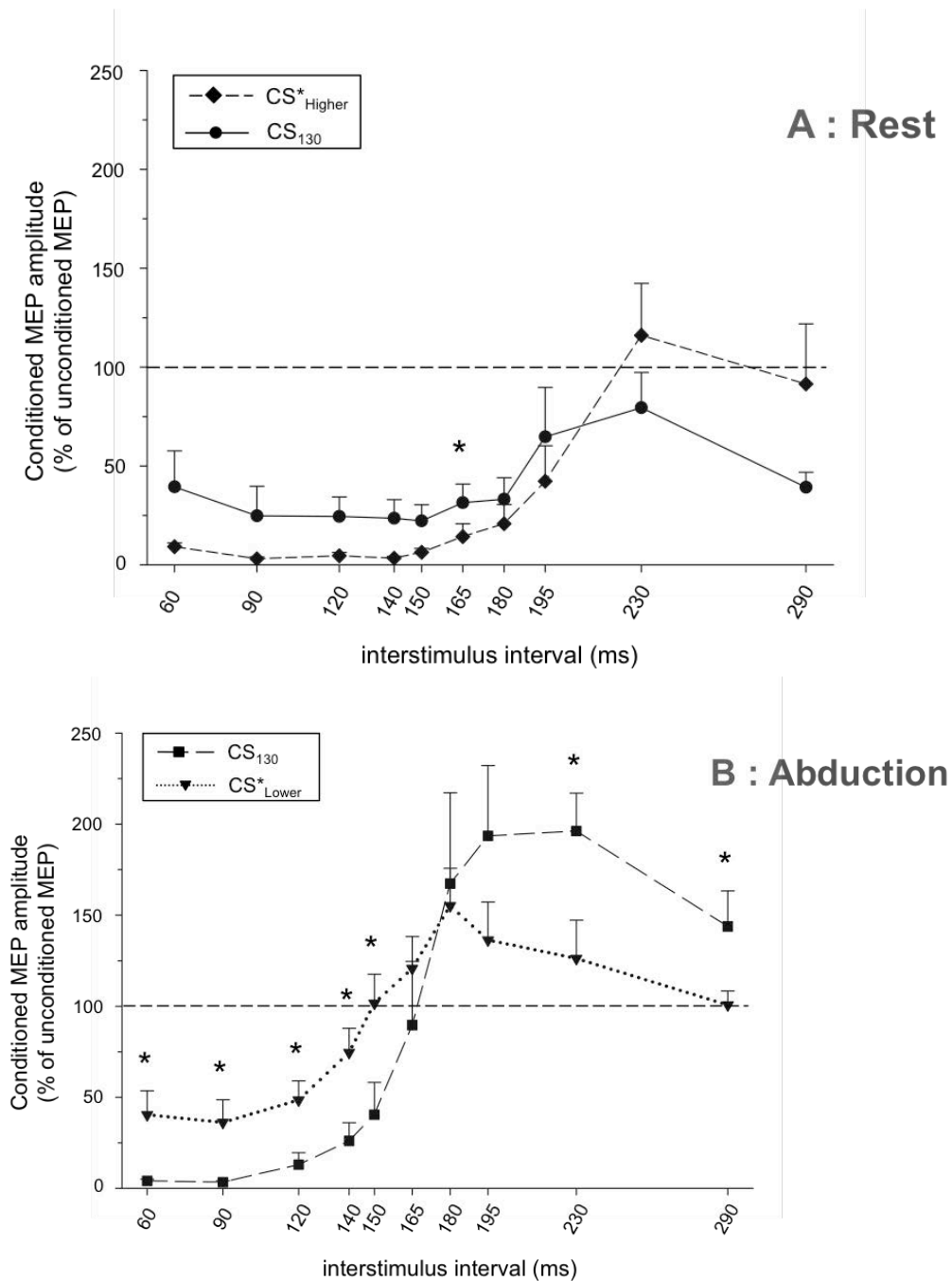


Figure 30 : Influence de l'intensité du CS sur l'évolution temporelle de la LICI et LCD dans le muscle FDI au repos (A) et pendant l'abduction (B). Les barres d'erreur indiquent les erreurs standard. Les différences significatives ($p < 0.05$) entre les PEMs conditionnés induits par le CS₁₃₀ et le CS*_{Higher} (A) ou par le CS₁₃₀ et le CS*_{Lower} (B) sont indiquées par un astérisque. (Caux-Dedeystère et al, 2015)

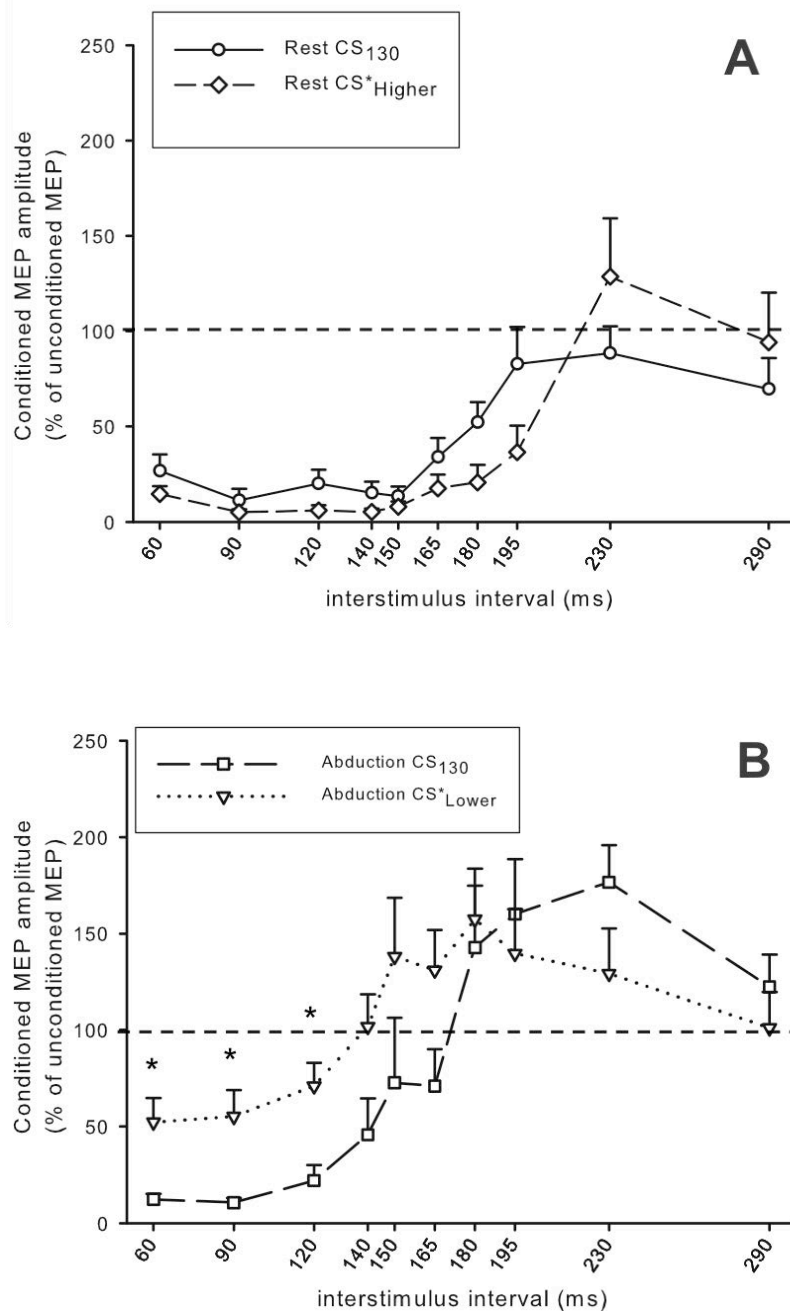


Figure 31 : Influence de l'intensité du CS sur l'évolution temporelle de la LICI et LCD dans le muscle ADM au repos (A) et pendant l'abduction (B). Les barres d'erreur indiquent les erreurs standard. Les différences significatives ($p < 0.05$) entre les PEMs conditionnés induits par le CS₁₃₀ et le CS*_{Lower} (B) sont indiquées par un astérisque.

CHAPITRE IV. ANALYSE DES MÉCANISMES INTRACORTICAUX INHIBITEURS ET DÉSINHIBITEURS DANS LA DYSTONIE

I/ Méthode

I.1. Participants

Neuf patients présentant une crampe de l'écrivain (sept femmes) âgés de 33 à 66 ans (moyenne \pm ES ; 48 ± 9.71) et neuf sujets témoins appariés en sexe et en âge (moyenne \pm ES ; 46.44 ± 10.20) ont participé à cette étude après avoir donné leur accord éclairé. Aucun des sujets témoins ne présentait de troubles psychiatriques ou neurologiques. Les données cliniques des patients dystoniques sont présentées dans le tableau 2. Aucun des patients ne montrait de paralysie due à la toxine botulique (date du dernier traitement supérieur à trois mois). Le protocole a reçu l'accord du CPP Nord-Ouest IV (Amiens) et de l'ANSM et respectait la déclaration d'Helsinki.

Patient No	Age (années)	Sexe	Durée de la maladie (années)	Profil de la dystonie	Dernière injection de toxine botulique
1	48	F	21	Flexion du poignet, des 4ème et 5ème doigts, du pouce	3 mois
2	51	F	11	Flexion des 4ème et 5ème doigts, du pouce, symptômes miroirs.	5 mois
3	44	F	14	Flexion du poignet, des 4ème et 5ème doigts, du pouce	4 mois
4	37	F	13	Flexion des 4ème et 5ème doigts, du pouce, symptômes miroirs	5 mois
5	45	F	7	Flexion des 4ème et 5ème doigts, du pouce	4 mois
6	66	H	26	Flexion du poignet, des 4ème et 5ème doigts, du pouce	3 mois
7	33	F	14	Flexion du poignet, des 4ème et 5ème doigts, du pouce	3 mois
8	60	H	21	Flexion des 4ème et 5ème doigts, du pouce, extension ulnaire	3 mois
9	48	F	23	Flexion des 4ème et 5ème doigts, du pouce, symptômes miroirs	4 mois

Tableau 2 : Données cliniques des patients dystoniques

I.2. Rappel de l'objectif

Le but de cette étude était de comparer l'évolution temporelle de la LICI et la LCD entre des sujets contrôles et des patients atteints d'une dystonie focale de la main dans le muscle FDI et un muscle voisin atteint chez les patients : le fléchisseur long du pouce (FPL, *flexor pollicis longus*), dans trois conditions (repos, abduction de l'index et pince pouce-index).

Notre hypothèse était que si ces mécanismes sont perturbés dans la dystonie et qu'ils participent à la pathophysiologie, il est probable qu'ils seront modifiés différemment selon que la tâche est ou non proche de celle dans laquelle apparaissent les symptômes. En d'autres termes, on peut s'attendre à ce que les profils de LICI et de LCD soient différents entre une tâche d'abduction de l'index, de pince (proche de celle mise en jeu pour tenir un stylo) ou au repos.

I.3. Enregistrement

Des électrodes de surface Ag-AgCl étaient utilisées pour enregistrer l'activité EMG des muscles FDI et FPL de la main dominante. Du fait de la similitude de profil observé entre l'ADM et le FDI dans l'étude précédente, nous avons choisi de n'enregistrer que le FDI impliqué activement dans les tâches demandées. Les signaux EMG étaient amplifiés (x1000), filtrés à 10Hz (passe-haut) et à 1000Hz (passe-bas) (Digitimer, Hertfordshire, UK) avant échantillonnage à 2kHz avec une interface A/D 1401 MicroMKII (Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK). Les données étaient stockées sur ordinateur pour une analyse offline avec le logiciel Signal 6 (Cambridge Electronic Design). Avant le début de l'expérience, nous nous assurons que les patients étaient aptes à réaliser les deux tâches actives sans trop de difficultés. Les participants devaient réaliser une contraction maximale volontaire du FDI (abduction de l'index) au cours de trois essais successifs. Une interface A/D 1401+ couplée à un autre ordinateur était utilisée pour calculer et afficher la moyenne quadratique (RMS, root-mean-square) du signal EMG du FDI (filtre passe-bas 100Hz) en pourcentage de la contraction maximale volontaire. Les sujets disposaient alors d'un contrôle visuel de leur niveau de contraction.

I.4. Paramètres de stimulation

Les stimuli magnétiques étaient délivrés à l'aide d'une bobine focale en « forme de 8 » (diamètre 9.5cm). Deux stimulateurs Magstim 200 (The Magstim Company Ltd, Whitland, UK) étaient

connectés à un module Bistim. Les stimulations étaient réalisées au hotspot du scalp pour le muscle FDI de la main dominante, qui correspond à l'endroit où le PEM le plus ample était induit à une intensité donnée. Nous avons déterminé ce point en déplaçant la bobine au niveau de la représentation motrice de la main alors que le sujet était au repos. Dans le but de maintenir la position de la bobine identique pendant toutes les séries, le point optimal du FDI était marqué au crayon sur un bonnet de bain porté par le sujet, et toutes les stimulations étaient réalisées à cet endroit, avec la sonde tenue dans la tangente du scalp et la poignée orientée vers l'arrière et de côté (à 45°). Nous avons mesuré le seuil moteur passif du FDI, qui correspond à la plus petite intensité de stimulation nécessaire pour induire des PEMs supérieurs à 50 μ V dans la moitié des essais, dans le muscle ciblé au repos. Pour toutes les séries du protocole, les simples et doubles-chocs étaient séparés par un intervalle aléatoire de 4 à 6 secondes.

I.5. Design de l'étude

La période de silence a d'abord été mesurée dans les deux conditions actives ; pour cela, huit chocs étaient délivrés à 130% du seuil moteur passif pendant que le sujet maintenait un niveau d'activité dans le FDI à 10% de sa contraction maximale volontaire dans chaque tâche.

Les séries de doubles-chocs étaient constituées d'un stimulus conditionnant (SC₁₃₀) dont l'intensité était réglée à 130% du seuil moteur passif et d'un stimulus test (ST) dont l'intensité était ajustée pour induire un PEM d'environ 1mV. Sur la base de nos résultats précédents (Caux-Dedeystère et al., 2015), dix ISIs ont été choisis dans le but d'étudier la désinhibition post-LICI en détail : 60, 90, 120, 140, 150, 165, 180, 195, 230 et 300 ms. Ils ont été séparés en deux séries de 5 ISIs (ISIs courts et ISIs longs) et au sein de chaque série, arrangés dans un ordre aléatoire. Cela a été fait afin de raccourcir la durée des séries et ainsi éviter la fatigue musculaire pendant les tâches. Au total, six séries (deux séries de 5 ISIs x trois conditions) ont été réalisées. Dans chacune d'elles, huit PEM conditionnés (doubles-chocs) pour chaque ISI et huit PEM contrôles étaient enregistrés de manière randomisée. Pour toutes les séries, chaque stimulation (simple ou double) était séparée de la précédente et de la suivante par un intervalle d'une durée aléatoire (entre 4 et 6 secondes). Chaque série durait environ trois minutes et aucun sujet ni patient n'a signalé de fatigue ou de difficulté à maintenir le niveau de contraction au cours des tâches actives, bien que certains patients ressentaient une légère douleur ; dans ce cas des pauses étaient effectuées.

I.6. Analyse statistique

L'amplitude pic à pic moyenne du PEM conditionné était mesurée lors de l'analyse et exprimée en pourcentage du PEM contrôle. Les analyses statistiques étaient réalisées à l'aide du logiciel SPSS v16.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA). Les effets de l'ISI, de la tâche et du groupe étaient évalués par une ANOVA pour mesures répétées. Si l'effet de l'ISI était significatif, la différence avec le niveau de base (PEM contrôle) était testée pour chaque ISI avec un test de Student pour échantillon unique. Nous avons également choisi de modéliser les courbes de profil par une régression non linéaire sigmoïdale, à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 6.00 (GraphPad Software, La Jolla California, USA) de manière à comparer les courbes obtenues pour chaque condition active entre les deux populations (témoins vs dystoniques). Bien que les courbes ne présentaient pas exactement une allure sigmoïdale, ce type de modélisation a été utilisé par Cash et al. (2010) et permet, par le biais du calcul de 4 paramètres, de comparer les conditions entre elles. L'équation sigmoïdale de Boltzman utilisée est la suivante :

$$PEM(y) = y_0 + \frac{PEM_{max} - y_0}{1 + e^{-(S_{50} - x)/k}}$$

Où y_0 est la valeur minimale de la courbe, PEM_{max} est la valeur maximale (plateau), S_{50} est la valeur de l'intervalle (axe des abscisses) pour lequel on obtient la moitié de la valeur du plateau et k est la pente. Le logiciel déterminait si les deux courbes étaient ou non significativement différentes l'une de l'autre en comparant les paramètres calculés et en déterminant si une seule régression non linéaire pour l'ensemble des points donnait un meilleur résultat (R^2) que deux régressions séparées. Dans ce dernier cas, le logiciel utilisait un test de t pour comparer les valeurs des différents paramètres entre les deux conditions. L'amplitude des PEMs conditionnés par le SC₁₃₀ et les durées des périodes de silence étaient comparées avec un test de Student pour échantillons appariés (ou un test de Wilcoxon selon la distribution et la variance). Pour toutes les analyses statistiques, le seuil de significativité était fixé à $P < 0.05$.

II/ Résultats

II.1. Seuil et amplitude des PEMs en réponse aux stimuli

Le seuil moteur passif moyen pour les sujets témoins était de 44.33 ± 1.97 % (moyenne \pm ES) et chez les patients dystoniques de 49.11 ± 2.47 %, ces valeurs n'étant pas significativement différentes ($p = 0.15$). L'amplitude moyenne du PEM induit dans le FDI par le SC₁₃₀ au repos était de 1.01 ± 0.07 mV chez les témoins et de 0.78 ± 0.09 mV chez les dystoniques et il y avait une différence statistique entre les deux ($p = 0.046$ - figure 32). Dans la tâche d'abduction, l'amplitude moyenne du PEM induit par le SC₁₃₀ n'était pas significativement différente entre les patients dystoniques et les témoins (figure 32). Il n'y avait pas non plus de différence d'amplitude du PEM induit par le SC₁₃₀ dans la tâche de pince entre les deux groupes (figure 32). Lorsque l'on comparait les deux tâches chez les témoins, là encore, il n'existait pas de différences entre les PEMs induit par le SC₁₃₀. Cependant, chez les patients dystoniques, il existait une différence significative ($p = 0.033$) entre les deux conditions actives (3.85 ± 0.20 mV en abduction ; 4.34 ± 0.16 mV en pince - figure 32).

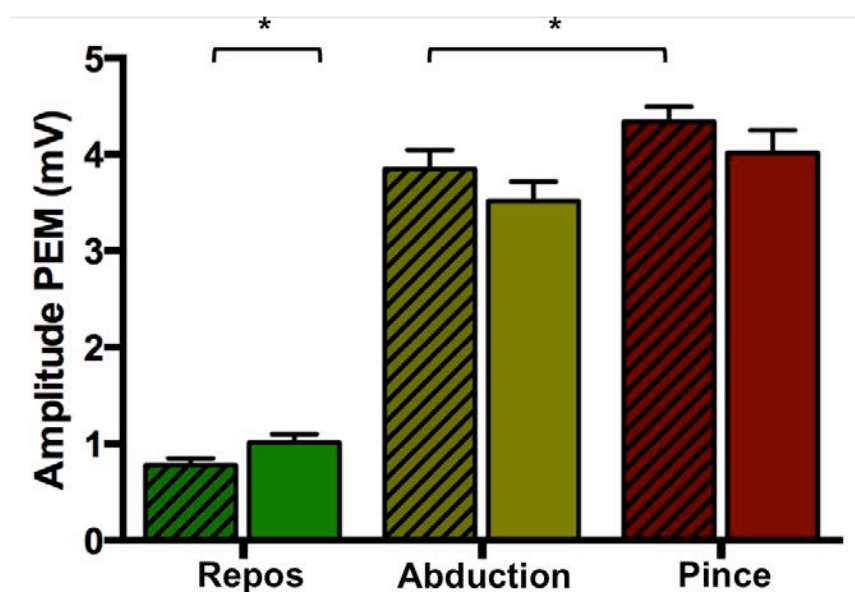


Figure 32 : Amplitude moyenne du PEM induit par le SC₁₃₀ chez les patients dystoniques (barres hachurées) et les témoins (barres pleines) dans les trois conditions : repos (vert), abduction de l'index (jaune) et pince pouce-index (rouge). Les barres d'erreur représentent l'erreur standard. Et les différences significatives ($p < 0.05$) sont représentées par un astérisque. Il est à noter que les données au repos n'ont pas été comparées avec les données dans les deux conditions actives.

Lorsque l'on regardait les durées de périodes de silence (tableau 3) entre les patients dystoniques et les témoins, elles n'étaient différentes ni pour la tâche d'abduction (147.80 ± 15.26 ms pour les témoins, et 168.67 ± 11.17 ms pour les dystoniques ; $p = 0.286$ – tableau 3), ni pour la tâche de pince (148.23 ± 11.39 ms pour les témoins, 153.11 ± 6.03 ms pour les dystoniques ; $p = 0.71$ – tableau 3). De la même manière, en comparant la période de silence induite en abduction avec celle en pince, elles n'étaient pas différentes chez les témoins ($p = 0.98$ chez les témoins) ou chez les dystoniques ($p = 0.238$ chez les dystoniques).

	Abduction de l'index	Pince pouce-index
Témoins	147.80 ± 15.26 ms	148.23 ± 11.39 ms
Patients dystoniques	168.67 ± 11.17 ms	153.11 ± 6.03 ms

Tableau 3 : Durée des périodes de silence dans les deux groupes et dans les deux tâches d'abduction et de pince. Les valeurs sont présentées comme durée \pm ES en millisecondes. Il n'y a pas de différences significatives entre les groupes par condition, ou entre les conditions par groupe.

II.2. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD au repos chez les dystoniques versus témoins

L'ANOVA pour mesures répétées a révélé 1) un effet significatif de l'ISI ($p < 0.0001$), 2) pas d'effet de la tâche ($p = 0.062$), 3) une interaction significative entre l'ISI et la tâche ($p < 0.01$) et 4) pas d'effet de groupe ($p = 0.641$).

La figure 33A montre le décours temporel de la LICI et de la LCD dans le muscle FDI au repos chez les dystoniques *versus* témoins. Dans la mesure où il n'y avait d'effet du groupe, nous n'avons pas pu tester s'il y avait une différence statistique entre les témoins et les patients dystoniques pour chacun des dix ISIs. En comparaison du niveau contrôle (100% sur la figure), on retrouve dans les deux groupes une inhibition significative pour les ISIs de 90 à 230 ms (et même 300 ms pour les témoins), et il n'y avait donc pas de facilitation aux plus longs intervalles dans cette condition de repos. On peut néanmoins déceler une tendance à la désinhibition, c'est à dire une baisse de LICI qui survient un peu plus tardivement chez les patients dystoniques. Un profil similaire est retrouvé pour le muscle FPL (figure 33B) : une inhibition significative est présente pour les ISIs entre 90 et 165 ms suivie d'une désinhibition à partir de 90ms chez les témoins et 140ms chez les patients dystoniques.

II.3. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD en abduction chez les dystoniques *versus* témoins

La figure 34A montre le décours temporel de la LICI et de la LCD dans le muscle FDI engagé dans la tâche d'abduction chez les dystoniques *versus* témoins. Pour tous les ISIs testés, il n'y avait pas de différence significative entre les patients dystoniques et les témoins, indiquant que les profils de la LICI et de la LCD étaient similaires dans les deux groupes. Cependant l'effet de l'ISI était visible : on retrouvait le profil tri-phasique mis en évidence dans les deux études précédentes : d'abord une LICI significative pour les ISIs courts (de 90 à 120ms), suivi d'une désinhibition progressive (LCD), à partir de 140ms pour les témoins (150 pour les dystoniques), qui s'inversait en facilitation, significative chez les témoins à 230 (136.72 ± 12.63%) et 300ms (130.24 ± 6.69%). Chez les dystoniques, cette tendance à la facilitation était présente bien que non significative (157.55 ± 29.10%, p = 0.08 à 230ms).

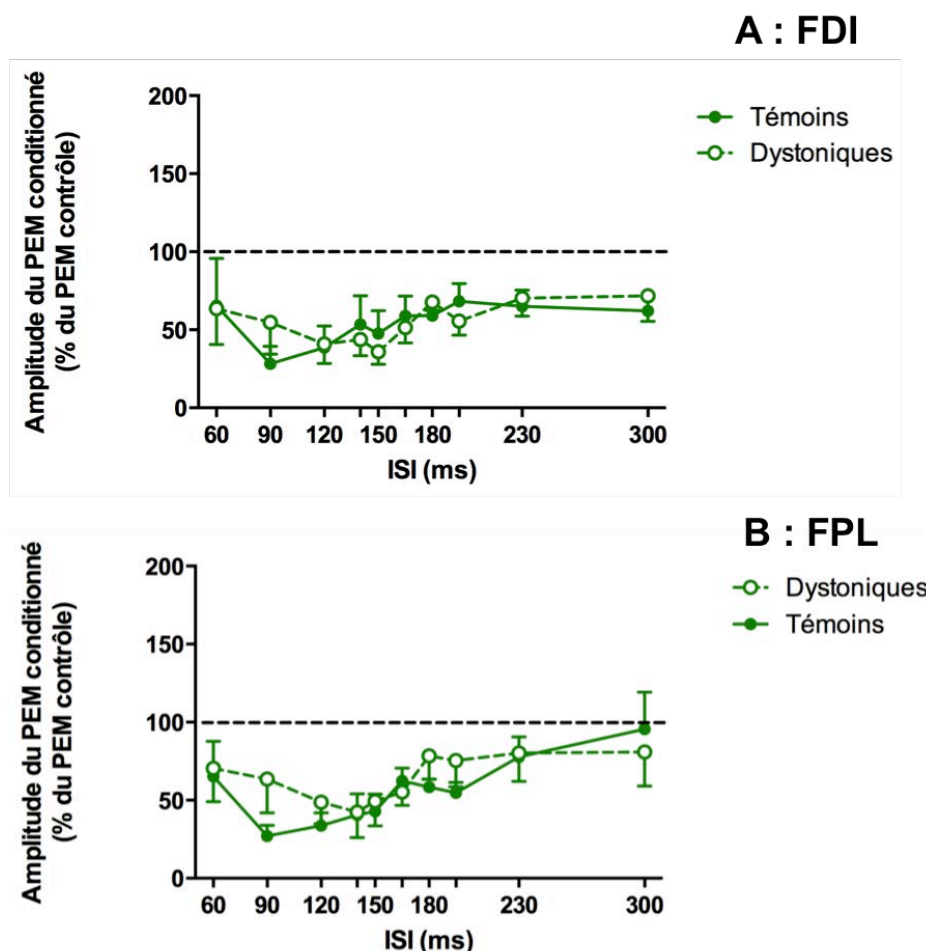


Figure 33 : Décours temporel de l'amplitude du PEM conditionné dans le FDI (A) et dans le FPL (B) au repos chez les patients dystoniques (ronds blancs, ligne en pointillés) et les témoins (ronds verts, ligne continue) en fonction de l'ISI (en millisecondes). La ligne en pointillés verticale représente le niveau du PEM contrôle (100%). Les barres d'erreur représentent les erreurs standard.

Pour le muscle FPL, au repos quand le muscle FDI était engagé dans la tâche d'abduction, on retrouvait un profil similaire à celui du muscle FDI (figure 34B). Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes, mais un effet de l'ISI était observé : la LICl était présente pour les ISIs courts (60 et 90ms pour les témoins, de 60 à 140 pour les dystoniques), suivie d'une désinhibition, qui s'inversait ensuite en facilitation, significative chez les témoins pour les trois ISIs les plus longs. Chez les dystoniques, cette tendance à la facilitation n'était cependant pas significative (195ms : $173.36 \pm 34.65\%$, $p = 0.065$; 230ms : $171.91 \pm 31.95\%$, $p = 0.051$; 300ms : $143.88 \pm 19.11\%$, $p = 0.055$).

Pour analyser plus en détail la transition entre inhibition et facilitation et détecter éventuellement des différences entre les groupes qui n'apparaissent pas avec l'analyse statistique de variance pour mesures répétées où le nombre important de variables peut masquer un éventuel effet, nous avons modélisé les points expérimentaux par une régression non linéaire sigmoïdale. Concernant le muscle FDI, la modélisation de cette courbe dans la tâche d'abduction (figure 35) indique que la régression est meilleure pour l'ensemble des points des deux groupes par rapport à une régression indépendante dans chaque groupe ($p=0.576$). En d'autres termes, il n'y a pas de différences dans la forme des courbes entre les deux groupes de sujets (tableau 4), confirmant qu'il n'y a a priori aucune différence entre les patients dystoniques et les sujets témoins dans la tâche d'abduction. Un résultat similaire a été obtenu pour le muscle FPL.

	Abduction			Pince		
	<i>Témoins</i>	<i>P</i>	<i>Dystoniques</i>	<i>Témoins</i>	<i>P</i>	<i>Dystoniques</i>
Y_0	6.1 ± 16.2	0.50	21.5 ± 14.1	8 ± 23	0.92	109 ± 18.6
Y_{max}	141.2 ± 12.8	0.73	147.6 ± 15.7	165.5 ± 16.8	0.10	210.4 ± 23
S_{50}	145.2 ± 8.2	0.119	165.5 ± 8.3	140.5 ± 7.7	0.005	172.7 ± 70.5
$1/k$	16.54 ± 7.8	0.71	13 ± 6.9	10.1 ± 7.4	0.66	13.4 ± 6.4
Courbe entière	0.576			0.03		

Tableau 4 : Valeurs des différents paramètres des régressions non linéaires sigmoïdales. Le seuil de significativité est fixé à $p < 0.05$

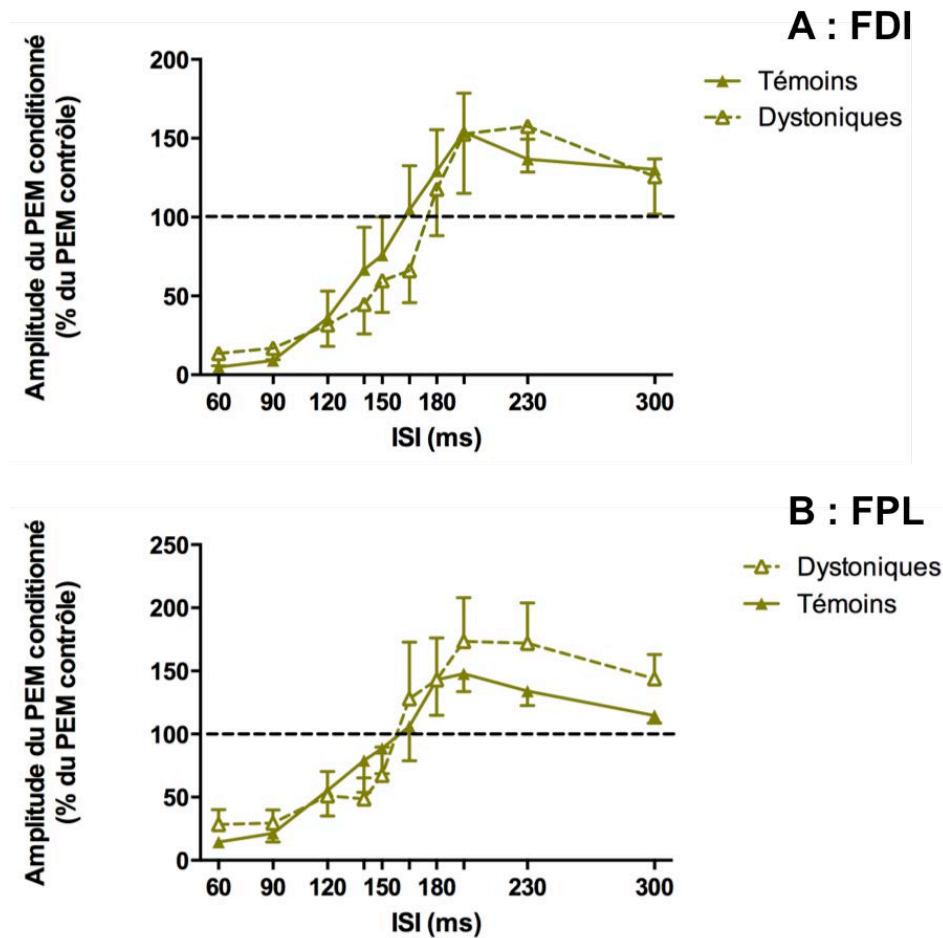


Figure 34 : Décours temporel de l'amplitude du PEM conditionné dans le FDI (A) et dans le FPL (B) lorsque le FDI est engagé dans la tâche d'abduction chez les patients dystoniques (triangles blancs, ligne en pointillés) et les témoins (triangles jaunes, ligne continue) en fonction de l'ISI (en millisecondes). La ligne en pointillés verticale représente le niveau du PEM contrôle (100%). Les barres d'erreur représentent les erreurs standard.

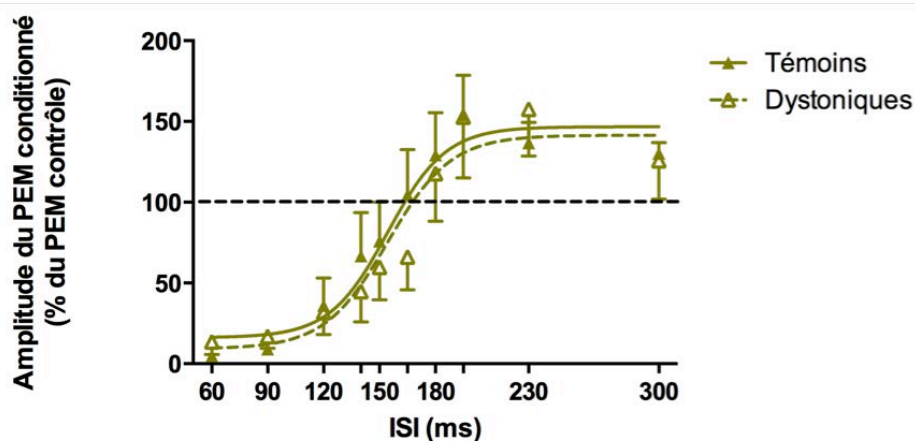


Figure 35 : Décours temporel de l'amplitude du PEM conditionné en abduction chez les patients dystoniques (points blancs) et les témoins (points colorés) en fonction de l'ISI (en millisecondes). La ligne en pointillés verticale représente le niveau du PEM contrôle (100%). Les barres d'erreur représentent les erreurs standard. Les courbes ont été modélisées à l'aide d'une régression non linéaire afin d'analyser plus précisément la désinhibition dans les deux groupes.

II.4. Comparaison des profils de la LICI et de la LCD en pince chez les dystoniques versus témoins

La figure 36A montre le décours temporel de la LICI et de la LCD dans le muscle FDI engagé dans la tâche de pince pouce-index chez les dystoniques *versus* témoins. L'ANVOVA pour mesures répétées ne montre pas d'effet significatif entre les deux groupes. On retrouvait là encore le profil triphasique : d'abord la LICI, significative de 60 à 120 chez les témoins (jusque 150ms chez les dystoniques), suivie de la LCD, qui semble évoluer parallèlement dans les deux groupes, mais avec un décalage temporel, puis une phase de facilitation significative à 195ms ($177.54 \pm 31.57\%$) et 230ms ($162.44 \pm 18.79\%$) pour les témoins et uniquement à 230 chez les dystoniques ($264.64 \pm 68.81\%$, $p < 0.05$) pour ensuite un retour au niveau du PEM contrôle à 300ms. Malgré l'absence de significativité entre les deux groupes, probablement due au manque de puissance du test statistique utilisé (nombreux facteurs), ou au faible nombre de sujets, il semblait y avoir un décalage de la courbe traduisant une désinhibition plus tardive chez les patients. En effet, chez les témoins la désinhibition commençait à 120ms avec un retour au niveau de base à 140ms ($94.04 \pm 43.96\%$), alors que chez les dystoniques la LICI perdurait jusque 140 voire 150ms ($37.52 \pm 11.17\%$) et le retour au niveau de base survenait à 165ms ($90.72 \pm 23.40\%$). Le pic de facilitation survenait également plus tard chez les patients ($264.64 \pm 68.81\%$ à 230ms) que chez les témoins ($196.62 \pm 46.90\%$, 180ms). L'analyse par régression sigmoïdale de Boltzman dans les deux groupes confirmait cette observation. En effet, l'analyse statistique révélait que les deux courbes étaient bien séparées, et que les S50 étaient décalés d'une trentaine de millisecondes, ce qui indique que la désinhibition a lieu plus tardivement chez les dystoniques (Figure 37) comparé aux témoins. Les valeurs de S50 et des autres paramètres des courbes sont indiquées dans le tableau 4.

L'analyse de la courbe dans le muscle FPL révèle un profil très similaire au muscle FDI (figure 36B) ; la LICI, significative entre 60 et 120ms chez les témoins, durait jusque 165ms chez les dystoniques, puis était suivie de la désinhibition, conduisant à une facilitation à partir de 165ms, significative à 195 et 300ms chez les témoins ($162.26 \pm 24.80\%$, $p < 0.05$ et $122.26 \pm 8.82\%$, $p < 0.05$ à 195 et 300ms, respectivement), mais non significative chez les dystoniques.

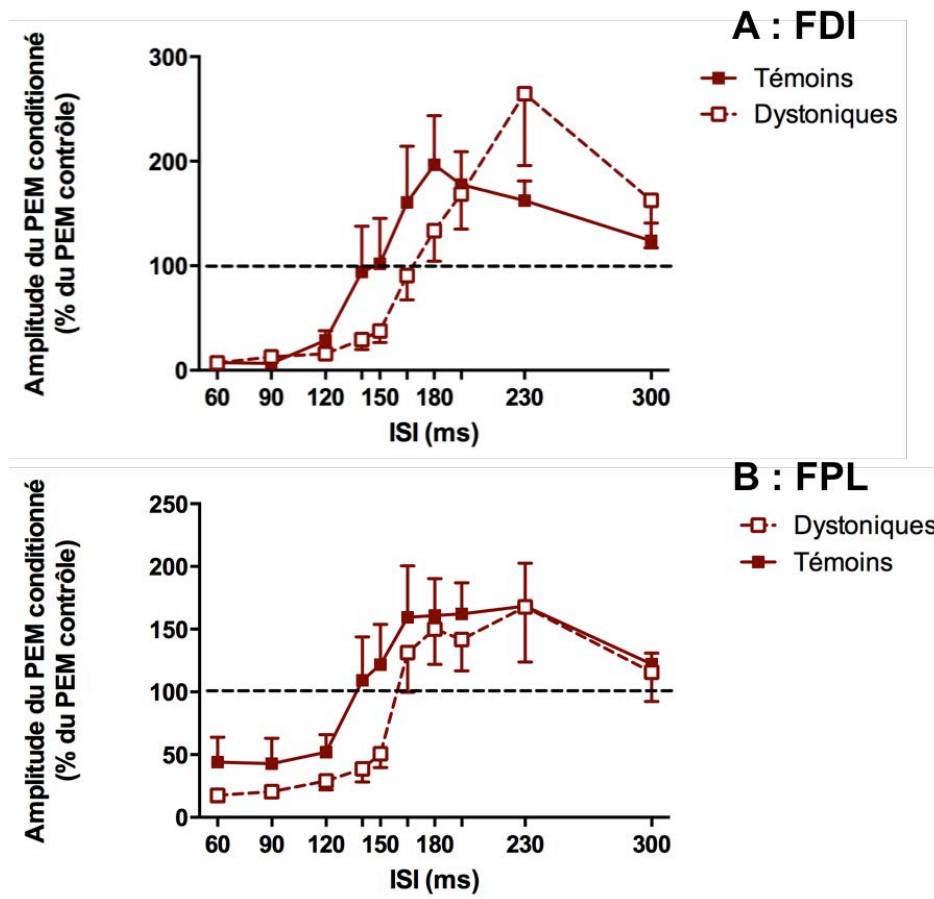


Figure 36 : Décours temporel de l'amplitude du PEM conditionné dans le FDI (A) et dans le FPL (B) lorsque le FDI est engagé dans la tâche de pince chez les patients dystoniques (carrés blancs, ligne en pointillés) et les témoins (carrés rouges, ligne continue) en fonction de l'ISI (en millisecondes). La ligne en pointillés verticale représente le niveau du PEM contrôle (100%). Les barres d'erreur représentent les erreurs standard.

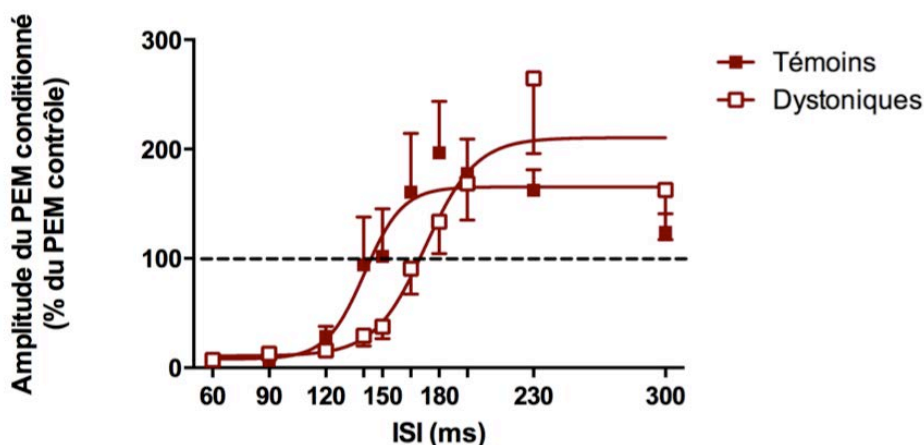


Figure 37 : Décours temporel de l'amplitude du PEM conditionné dans le muscle FDI en pince chez les patients dystoniques (points blancs) et les témoins (points colorés) en fonction de l'ISI (en millisecondes). La ligne en pointillés verticale représente le niveau du PEM contrôle (100%). Les barres d'erreur représentent les erreurs standard. Les courbes ont été modélisées à l'aide d'une régression non linéaire afin d'analyser plus précisément la désinhibition dans les deux groupes.

CHAPITRE V. DISCUSSION

L'objectif principal de ce travail de thèse était d'étudier l'implication des mécanismes inhibiteurs et désinhibiteurs dans les changements tâches-dépendants de l'excitabilité corticospinale, lors de différentes tâches motrices (abduction *versus* pince) et entre un muscle au repos lors d'une contraction volontaire simple (abduction). En d'autres termes, comment certains mécanismes inhibiteurs et désinhibiteurs du cortex moteur primaire sont-ils responsables des modulations tâche-dépendantes de l'excitabilité corticale ? Directement en lien, le poids inhibiteur de M1 est-il altéré dans une pathologie tâche-dépendante conduisant à une excitabilité anormalement élevée ? Pour ce faire, nous nous sommes basés sur le décours temporel de la LICI en allant explorer de surcroît les intervalles plus longs, qui n'avaient jusqu'à présent fait l'objet que de très peu d'études et qui nous ont permis d'observer une désinhibition et une facilitation à long-terme robustes et donc potentiellement riches en enseignement sur le fonctionnement physiologique des réseaux corticaux. D'abord, les modifications de décours temporel mises en évidence, lors des différentes tâches actives, où lors d'une contraction volontaire chez le sujet sain seront discutées. La seconde partie portera sur les changements tâches-dépendants testés dans un cas pathologique tâche-dépendant : la crampe de l'écrivain. Enfin la dernière partie s'intéresse plus particulièrement à la période de silence, et sa relation avec les autres mécanismes intracorticaux.

I/ Modifications du fonctionnement des mécanismes intracorticaux liées à la tâche effectuée

I.1. Différences du décours temporel de la LICI et LCD entre tâche simple et tâche complexe

Dans la littérature, il a été montré que l'excitabilité corticospinale était plus élevée pendant une pince pouce-index que durant une abduction de l'index (Flament et al., 1993; Hasegawa et al., 2001 ; Tinazzi et al., 2003; Kouchtir-Devanne et al., 2012; Opie et al., 2015). Les mécanismes inhibiteurs de M1 (Ridding et al., 1995a, 1995b; Hanajima et al., 1996; Liepert et al., 1998b) de même que la surround inhibition (Sohn et Hallett, 2004b; Beck et al., 2008, 2009a) sont altérés dans bon nombre de troubles du mouvement, et il est possible que ce poids inhibiteur joue un rôle dans la capacité d'activation sélective des différents muscles de la main (Ridding et al., 1995c; Beck et Hallett, 2011). Une baisse, conjuguée ou non, de la LICI et la SICI pourrait jouer un rôle dans les modifications d'excitabilité corticale rapportées en fonction de la tâche

(Kouchtir-Devanne et al., 2012). Les données de la première étude (Chapitre II) montrent des changements significatifs du décours temporel de la LICI et de la désinhibition (LCD) qui suit pendant une tâche de pince, comme le révèle le point d'inflexion plus précoce (i.e. la transition de la LICI à la LCD) de la courbe du PEM conditionné en fonction de l'ISI (Figure 21 et 22) et ce, malgré le fait que le niveau d'EMG du FDI était le même que pendant l'abduction de l'index. En d'autres termes, le décours temporel de la LICI et de la LCD varie en fonction de la tâche (indépendamment de la durée de la période de silence). Bien que McNeil et al. (2011) aient suggéré qu'une LICI plus forte au cours d'une contraction volontaire, comparé au repos, pouvait provenir de la dysfacilitation des motoneurones α pendant la période de silence, de nombreux arguments de la littérature suggèrent plutôt que la LICI implique des neurones corticaux inhibiteurs responsables des ondes I tardives (Nakamura et al., 1997; Chen et al., 1999b; Di Lazzaro et al., 1998, 2002). Nous avons également montré que la SICI n'était pas différente lorsqu'elle était en présence de LICI, et ce pour les deux tâches, au cours de la désinhibition, suggérant qu'il n'y avait pas d'interaction inhibitrice entre elles à l'intervalle testé. Les mécanismes neuraux qui pourraient sous tendre la modulation tâche-dépendante de la transition LICI-facilitation (i.e. la désinhibition) sont discutés, en assumant que ces mécanismes surviennent bien dans M1.

1.1.1. Aspect méthodologique : des différences d'intensité de stimulation pourraient-elles expliquer la différence de décours temporel entre les deux tâches ?

Il est d'abord nécessaire d'examiner un certain nombre de points méthodologiques qui pourraient, à première vue, paraître responsables au moins en partie des différences de décours temporel de la LICI et de la LCD en fonction de la tâche effectuée. En premier lieu, on peut supposer que la différence tâche-dépendante du décours temporel est due à des effets différents du stimulus conditionnant entre les deux tâches, car le PEM induit par le SC était significativement plus important en pince qu'en abduction. Pourtant, cela est peu probable car : 1) la durée de la PS est directement influencée par l'intensité du SC et la taille du PEM induit (Orth et Rothwell, 2004; Hammond et Vallence, 2007) et ici les PS avaient des durées similaires entre les deux tâches et 2) quand elle était induite par un SC d'une intensité plus faible, la LICI n'était pas différente entre les deux tâches. Ainsi, le délai de désinhibition entre les deux tâches n'est sûrement pas dépendant d'un effet différent du stimulus conditionnant. Cela est de plus appuyé par des observations précédentes dans lesquelles des SC plus forts semblaient retarder le début de la désinhibition et augmenter la facilitation qui suit (Cash et al., 2010). Toujours d'un point de vue méthodologique, on peut aussi supposer que la différence tâche-dépendante de la désinhibition n'est qu'un effet artificiel dû au fait que les ISIs utilisés étaient exprimés en

pourcentage de la durée de la période de silence et que si cette dernière était plus longue dans la tâche d'abduction, cela décalerait de facto une courbe par rapport à l'autre. Cependant, nos résultats montrent que la PS n'était pas significativement différente entre les deux tâches. Nous pensons donc que ces aspects méthodologiques peuvent être exclus et donc que les changements tâche-dépendants de la désinhibition témoignent plutôt d'un mécanisme de modulation au niveau des réseaux corticospinaux.

1.1.2. Hypothèses physiologiques : Quels mécanismes neuronaux peuvent expliquer la différence de décours temporel ?

La désinhibition ou LCD (Late cortical disinhibition – Cash et al., 2010) est un phénomène observable après la LICI, et semble être un processus actif, et non le reflet d'un arrêt d'influence de l'inhibition GABAergique, d'une part du fait de la nette facilitation qui survient après, et d'autre part car nous avons observé qu'elle était différente selon la tâche effectuée. En d'autres termes, elle serait le reflet d'une suppression active de l'inhibition intracorticale influençant la sortie motrice permettant de relâcher le frein exercé sur elle, et ce d'autant fort (plus précoce et plus rapide) que la tâche demandée nécessite un contrôle plus fin. Ce phénomène étant relativement peu décrit dans la littérature, la question de l'origine de cette désinhibition reste à élucider. Plusieurs arguments de la littérature sont en faveur de l'existence d'une inhibition présynaptique des axones de la SICI par les collatérales de la LICI, conduisant à une baisse de la SICI, d'autant plus forte quand la LICI augmente (Sanger et al., 2001; Rosenkranz et Rothwell, 2003). Sanger et al. (2001) ont par exemple montré dans un protocole de triples-chocs dont nous nous sommes inspirés dans l'étude 1 (chapitre 2) que la SICI était diminuée en présence de la LICI induite à 100ms au repos et proposé que cela était dû à une activation de récepteurs GABA-B présynaptiques situés sur les interneurons inhibiteurs qui réduit un relargage supplémentaire de GABA et donc réduit le niveau de SICI. De manière générale, le relargage de GABA des interneurons inhibiteurs permet d'induire des potentiels postsynaptiques inhibiteurs lents médiés par des récepteurs GABA-B alors que la régulation présynaptique permet de limiter le relargage supplémentaire de GABA jusqu'à ce que les effets postsynaptiques soient terminés. Limiter le relargage de GABA permet de réduire l'épuisement du pool de GABA prêt à être libéré ou la demande métabolique pendant la recapture du GABA (Lei et McBain, 2003). Le GABA active à la fois les mécanismes de transduction ionotropique (GABA-A) et métabotropique (GABA-B) et les rôles physiologiques de ces mécanismes sont différents. Les récepteurs GABA-A permettent une régulation rapide des décharges neuronales (Nicoll, 2004) et ont probablement un rôle dans le maintien de la fidélité temporelle de la sortie neuronale (Lamsa et al., 2005). Cependant l'inhibition GABA-B suit un décours temporel plus long ; son rôle

se situerait dans la régulation de la synchronisation neuronale et plus généralement les rythmes neuronaux (Nicoll, 2004). La désinhibition pourrait être un processus actif qui faciliterait l'activité des neurones excitateurs toniques et donc jouerait un rôle dans la resynchronisation et le maintien des rythmes dans des populations de neurones déterminées. Directement en lien avec cela, Cash et al. (2010) ont proposé que la LCD était due à l'action présynaptique de l'inhibition lente à modulation GABA-B (LICI), conduisant à une désinhibition lente et prolongée. En d'autres termes, la LCD peut être due au fait que la LICI supprime lentement l'inhibition des neurones de la SICI, et cet effet supprimeur n'apparaîtrait qu'une fois que la LICI a disparu (ou est suffisamment diminuée).

Dès lors qu'est-ce qui pourrait expliquer que la désinhibition survienne plus précocement, et conduise à une facilitation d'autant plus importante que la tâche est complexe ? Une hypothèse séduisante pourrait être qu'une réduction de la force de la LICI dans une tâche plus complexe serait accompagnée d'une plus faible inhibition présynaptique des neurones de la SICI, conduisant à une LCD plus importante. En d'autres termes, une désinhibition plus précoce pourrait être associée à une LICI moindre à cause d'une action réduite des neurones de la LICI sur ceux de la SICI. Cette hypothèse n'est toutefois pas totalement satisfaisante pour plusieurs raisons. Tout d'abord, nous avons observé une baisse en terme de durée de la LICI dans la tâche de pince par rapport à l'abduction, mais pas en terme de niveau d'inhibition. De plus, nos résultats en triples-chocs montrent que la SICI n'est pas différente en présence de LICI dans les deux tâches à l'intervalle que nous avons choisi (154ms et 142ms respectivement pour l'abduction et la pince). Nous avons calculé cet intervalle de manière à mesurer le taux de SICI au moment où la LICI est atténuée mais sans avoir disparu, en faisant l'hypothèse qu'une différence dans l'influence de la LICI sur la SICI pourrait expliquer le décalage temporel de la désinhibition. On pourrait toutefois considérer que cet intervalle est trop important et que la LICI, en cours de décroissance est probablement déjà très diminuée, d'autant plus que la SICI est toujours présente (soit parce que la LICI n'exerce plus son influence inhibitrice, soit parce qu'elle est déjà très diminuée). Il faut souligner que l'exploration de ce mécanisme chez l'homme par TMS est particulièrement difficile à appréhender, et que la littérature sur ce sujet est de fait très limitée. A notre connaissance, peu d'études ont exploré l'interaction entre la LICI et la SICI (Sanger et al., 2001; Cash et al., 2010; Opie et al., 2015) et elles ont montré que la SICI était inhibée par la LICI au repos à un ISI de 100 et 150ms. En activité volontaire une seule étude a montré que la SICI n'était pas inhibée en présence de LICI à 100 ms lors de deux tâches similaires aux nôtres : abduction de l'index et pince pouce-index (Opie et al., 2015). Dès lors s'il semble que l'inhibition postsynaptique (LICI et SICI) soit modulée en fonction de la tâche, l'inhibition présynaptique (interaction LICI-SICI) ne semble pas dépendre de la tâche effectuée, suggérant un rôle limité dans les modulations tâche-dépendantes de la LCD. Nos données

doivent donc être interprétées avec prudence, mais elles suggèrent que, si l'interaction LICI-SICI est sûrement toujours efficace au repos, elle l'est probablement moins au cours de l'activité volontaire et ne peut pas expliquer à elle seule la différence tâche-dépendante de la LCD.

Une autre hypothèse implique les influx afférents des récepteurs cutanés et musculaires, qui peuvent moduler l'excitabilité des réseaux corticaux sensorimoteurs des primates (Evarts, 1973) et chez l'Homme (Marsden et al., 1973). L'influence des influx afférents proprioceptifs sur l'excitabilité corticospinale peut être étudiée en combinant un pulse de TMS avec une stimulation d'un nerf périphérique (Delwaide et Olivier, 1990) et deux phénomènes inhibiteurs, l'un à courte latence (SAI - Tokimura et al., 2000) et l'autre à longue latence (LAI -Tokimura et al., 2000) ont été mis en évidence. Alors que la SAI pourrait être due à une influence directe des signaux afférents sur les neurones de M1 ou indirecte via une boucle sensorimotrice (Tokimura et al., 2000), la LAI semble impliquer une voie de signalisation cortico-corticale ou sous-cortico-corticale, du fait de la latence de leurs effets respectifs, et des études de neuroimagerie montrant une activation des cortex sensoriels primaire et secondaire (S1 et S2) et du cortex pariétal postérieur (cPP) après une stimulation d'un nerf périphérique (Korvenoja et al., 1999; Boakye et al., 2000). Il est donc possible que l'effet inhibiteur à longue latence de l'excitabilité de M1 se fasse via un relais au niveau de S1-S2 et/ou du cPP. Plusieurs études ont montré que les influx sensoriels pouvaient interagir avec les mécanismes intracorticaux de M1. Après stimulation du nerf tibial, la SICI est diminuée, et l'ICF est augmentée dans le muscle tibial antérieur (Roy et Gorassini, 2008). La SICI est également diminuée en présence de SAI (Stefan et al., 2002; Alle et al., 2009). De plus, Sailer et al. (2002) ont montré que la LICI était diminuée en présence de LAI. Il semble donc que les influx sensoriels modulent l'excitabilité de M1 via une influence sur les mécanismes intracorticaux de M1. Dès lors, on peut penser que les influx proprioceptifs pourraient être impliqués dans la désinhibition active qui survient après la LICI, étant donné leur influence sur les réseaux corticaux. L'activation des fibres afférentes du fuseau neuromusculaire (induite par la vibration des muscles des doigts) par exemple influence les circuits de la LICI à la fois dans les muscles vibrés et non vibrés (Rosenkranz et Rothwell, 2003). Comme on peut légitimement supposer qu'il existe des différences de rétrocontrôle proprioceptif entre les tâches réalisées dans cette étude (par exemple les zones stimulées par la tâche au niveau de la peau ou encore une activation synergique de plusieurs muscles dans la pince), on pourrait penser que les entrées périphériques diffèrent dans leur manière de moduler les circuits impliqués dans la désinhibition. Cependant, compte tenu du manque actuel de connaissances, il est nécessaire d'explorer plus précisément le rôle de ces mécanismes dans la modulation tâche-dépendante de la désinhibition post-LICI. Pour ce faire, on pourrait évaluer l'interaction LAI-LICI ou SAI-SICI lors de différentes tâches motrices, ou même l'effet des influx

afférents sur la désinhibition en elle-même. Une autre possibilité serait par exemple de pouvoir anesthésier localement la peau au niveau des zones de contact entre les doigts et les objets au cours des tâches actives et de voir si la diminution des influx cutanés afférents modifie ou non le profil temporel de la LICI et de la LCD.

I.2. Différences de décours temporel entre repos et tâche simple : la LCD est-elle spécifique de l'activité volontaire ?

Lors des expériences préliminaires de la première étude, nous avons enregistré les PEMS conditionnés lorsque le FDI était au repos chez quelques sujets, et nous avons été surpris de ne pas observer de facilitation rapportée par Cash et al. (2010). Nous avons alors pensé que cette facilitation n'était peut-être pas spécifique du muscle actif, et qu'il était possible qu'un autre muscle, voisin, même légèrement actif puisse entraîner une facilitation dans d'autres muscles, même au repos. Cette observation préliminaire nous avait amené à mettre en place l'étude 2 qui s'intéresse aux changements de LICI, LCD et LICF liés à l'activation volontaire. Nous avons alors comparé les décours temporels de la LICI/LCD au repos et au cours d'une contraction active. Pour ce faire, nous avons analysé l'influence d'une abduction de l'index sur la LICI et la LCD dans le muscle FDI et un muscle voisin, l'ADM, à différentes intensités pour tester l'hypothèse que cette facilitation n'est peut-être pas spécifique du muscle actif. Nous avons montré que 1) la durée de la LICI était plus longue au repos qu'en activité ; 2) la LCD était observée à la fois au repos et pendant la contraction, alors que la LICF était uniquement visible pendant la tâche active ; 3) le décours temporel de la LICI, LCD et LICF n'était pas influencé par l'intensité du SC mais 4) la taille de ces mécanismes était influencée par l'intensité du SC et enfin 5) des résultats similaires étaient observés dans un muscle adjacent au muscle contracté, mais non engagé dans la tâche. Dans la discussion qui suit, il est d'abord question des changements de durée et de force de LICI qui accompagnent l'activation du FDI par rapport au repos. Puis on considère les mécanismes neuraux qui peuvent souligner les changements de LCD et LICF survenant quand un muscle est actif et quand l'intensité du SC augmente. Enfin, la phase tardive d'inhibition observable dans le FDI au repos est discutée.

I.2.1. LICI

A notre connaissance, le décours temporel de la LICI à la fois au repos et pendant une contraction volontaire n'a été étudié qu'une fois jusqu'à un intervalle de 200ms (Wassermann et al., 1996) mais n'avait jamais été exploré dans la période post-LICI au cours de laquelle la LCD et

la LICF sont observables. En outre, sans que ce soit l'objet de leur étude, Chen et al. (1997) montraient également deux figures dans lesquelles on voyait le décours temporel de la LICI jusqu'à 200ms chez des sujets témoins et des patients dystoniques. Nos données concordent avec ces précédentes observations en ce sens que la LICI (indépendamment de son niveau) dure plus longtemps quand le muscle est au repos par rapport à une contraction volontaire tonique (Wassermann et al., 1996; Chen et al., 1997). Nos données enregistrées pendant une contraction volontaire du FDI montrent, de façon plus évidente qu'au repos, qu'une intensité de SC augmentée est accompagnée d'une réduction de la durée de la LICI, illustrée par une désinhibition plus précoce. Bien que la LICI semble plus intense quand l'intensité du SC augmente (de 130 à 160% du seuil moteur passif dans le muscle FDI au repos et de 102 à 130% du seuil moteur passif pendant l'abduction), le degré d'inhibition était en fait à peu près le même, au moins jusqu'à un ISI de 90ms. A première vue, ces résultats semblent contraster avec certaines données de la littérature montrant une baisse de la LICI pendant une activité volontaire par rapport au repos, baisse d'autant plus importante que le niveau de contraction augmente (Hammond et Vallence, 2007). Cependant, dans cette dernière étude, la LICI n'était mesurée qu'à un ISI de 100ms et la désinhibition survenait peut-être déjà à cet intervalle (comme c'est le cas dans nos observations). De plus, il a été mis en évidence que la LICI pouvait être inversée en facilitation avec un stimulus conditionnant infraliminaire à un ISI de 100ms (Vallence et al., 2014). En d'autres termes, un niveau de LICI plus faible lors d'une tâche active qui ne serait objectivé qu'à un seul intervalle (100ms) peut conduire à une erreur d'interprétation et refléter en fait une durée de LICI plus courte qu'au repos, causée par la désinhibition active que nous observons dans notre étude. En réalité, dans la mesure où la désinhibition commence généralement entre 90 et 120ms lorsque le muscle est actif, il est préférable de mesurer la LICI plus tôt que l'intervalle de 100ms généralement utilisé si l'on ne veut utiliser qu'un seul intervalle de mesure.

1.2.2. LCD

A l'heure actuelle, peu d'études ont exploré les phénomènes désinhibiteurs dans la période post-LICI. C'est dans ce sens que notre étude est particulièrement intéressante ; elle apporte de manière très précise une idée des modifications d'excitabilité après la LICI, et jusqu'à des ISIs très longs (300ms). Indépendamment de l'amplitude de la LICI qui précède, la désinhibition commence plus tôt dans la tâche active, le PEM conditionné retourne au niveau de base plus rapidement et la désinhibition semble de fait clairement plus dynamique pendant l'abduction de l'index qu'au repos. Les mécanismes responsables de la LCD (i.e. désinhibition jusqu'au retour au niveau de base) ne sont pas encore élucidés. L'une des hypothèses proposées (à l'heure

actuelle la plus convaincante) suppose, comme expliqué dans un paragraphe précédent, que le SC induit 1) des effets inhibiteurs immédiats (SICI et LICI) médiés par des récepteurs GABA et 2) une désinhibition tardive des neurones de la SICI par l'activation de récepteurs GABA-B présynaptiques, qui pourraient être responsables au moins en partie de la LCD (Cash et al., 2010). Les interactions entre les circuits de la LICI et de la SICI (Sanger et al., 2001) pourraient constituer un substrat physiologique pour ce type de désinhibition. Cependant, cette hypothèse suppose que la désinhibition surviendrait dans une moindre mesure quand l'activité des neurones de la SICI est moindre, comme au cours d'une contraction volontaire (Ridding et al., 1995b; Ortu et al., 2008). En effet, si on imagine qu'un groupe de neurones n'est pas très actif, le fait de supprimer cette faible activité ne doit pas être accompagné d'un effet aussi important que si les neurones étaient initialement très activés. Or, à l'inverse, nos données montrent une désinhibition plus précoce avec un déclin plus rapide dans la tâche active qu'au repos. Il est donc fort probable qu'un autre mécanisme soit impliqué dans la diminution rapide de la LICI et l'augmentation conjuguée de l'excitabilité corticale nette pendant une contraction active.

Les influx afférents induits par la contraction pourraient être un autre candidat potentiel à la survenue de la désinhibition. Pendant une abduction de l'index, beaucoup de terminaisons proprioceptives sont stimulées et peuvent donc moduler l'excitabilité corticospinale. Un grand nombre de données de la littérature suggère que les informations des afférences de la peau et des muscles peuvent interagir avec les réseaux inhibiteurs de M1 et modifier en conséquence la sortie motrice (Ridding et Rothwell, 1999; Hess et al., 1999; Rosenkranz et Rothwell, 2004). Bien que spéculative, cette hypothèse est appuyée d'une part par des études ayant montré que la SICI était diminuée en présence de la SAI (Stefan et al., 2002; Alle et al., 2009) et d'autre part par l'étude de Sailer et al. (2002) qui ont évalué l'interaction entre la LICI et la LAI (déjà évoqué dans la section I.1.2. de la discussion) et montré une interaction inhibitrice entre elles. Dans cette dernière étude, pour la moitié des sujets testés, la LICI s'inversait même en facilitation en présence de LAI (Sailer et al., 2002), ce qui montre bien l'effet suppressif de la LICI par les influx sensoriels proprioceptifs. Le fait que la désinhibition soit plus rapide et précoce en abduction qu'au repos, et qu'elle soit suivie d'une facilitation dans la tâche active penche en faveur d'un processus dynamique, comme évoqué dans la partie précédente. On peut imaginer qu'elle surviendrait plus rapidement du fait de l'influence inhibitrice des influx sensoriels sur le poids inhibiteur de M1 ce qui permettrait de faciliter la sortie motrice lors d'une contraction volontaire.

1.2.3. LICF

L'une de nos découvertes la plus surprenante (et à l'opposé des résultats de (Cash et al., 2010, 2011)) était l'absence de LICF chez tous les sujets quand les deux muscles étaient au repos. Cela était particulièrement inattendu dans la mesure où nous avons utilisé les mêmes paramètres de stimulation que Cash et al. (2010) , c'est à dire un SC à 130% du seuil moteur passif, un ST induisant un PEM d'1mV, la même gamme d'ISI et le même muscle. De plus, l'augmentation du SC jusque 160% du seuil moteur passif au repos n'a pas induit de LICF dans nos expériences alors que l'augmentation de l'intensité du SC de 100 à 140% du seuil moteur passif dans l'étude de Cash et al. (2010) a retardé le point d'inflexion et augmenté l'excitabilité corticale au dessus du niveau de base (i.e. facilitation – figure 38). En d'autres termes, plus l'intensité de stimulation était élevée, plus la désinhibition était rapide mais retardée, et conduisait à une facilitation importante. Chez nos sujets, la facilitation au repos, quand elle était enregistrée, était plutôt une exception. Elle n'était jamais observée avec l'intensité conditionnante de 130%, et n'apparaissait significativement que pour un seul intervalle (230ms) et uniquement pour l'ADM lorsque le stimulus conditionnant était augmenté jusqu'à 160% du seuil. Il est vrai néanmoins que seulement 8 sujets ont participé à cette série dans laquelle le SC était augmenté jusqu'à 160% du seuil, et que la puissance des tests statistiques était probablement faible. Toutefois, quand on examine les données individuelles, on s'aperçoit que seuls quatre sujets avaient une facilitation des PEMs conditionnés à l'ISI de 230ms avec l'intensité de SC la plus grande. Les quatre autres avaient un PEM conditionné inférieur au niveau de base. A l'ISI précédent (195ms) et suivant (290ms), le PEM conditionné était facilité chez un seul des huit sujets. En d'autres termes, au repos, la LICF était chez nos sujets un phénomène marginal même pour une intensité de stimulus conditionnant nettement plus élevée que celle de Cash et al. (2010). Les raisons de cette contradiction restent confuses. Même si des différences éventuelles entre les populations de sujets sont peu probables, elles ne peuvent pas être exclues. Cependant, nous privilégions une autre hypothèse qui pourrait être que le recrutement d'un muscle est accompagné par des effets diffus à l'étage cortical ciblant les muscles voisins et cela conduirait à la LICF observée dans les deux muscles de la main que nous enregistrons, même quand seulement l'un était actif. Si cette hypothèse se confirmait par des expériences supplémentaires, cela signifierait que la LICF pourrait survenir dans un muscle au repos dès lors qu'un muscle voisin est actif, même légèrement. Si tel est le cas, la LICF représenterait un mécanisme peu sélectif qui pourrait être comparé à la synchronisation liée à l'événement observable sur des tracés EEG par exemple lorsqu'on réalise un mouvement volontaire

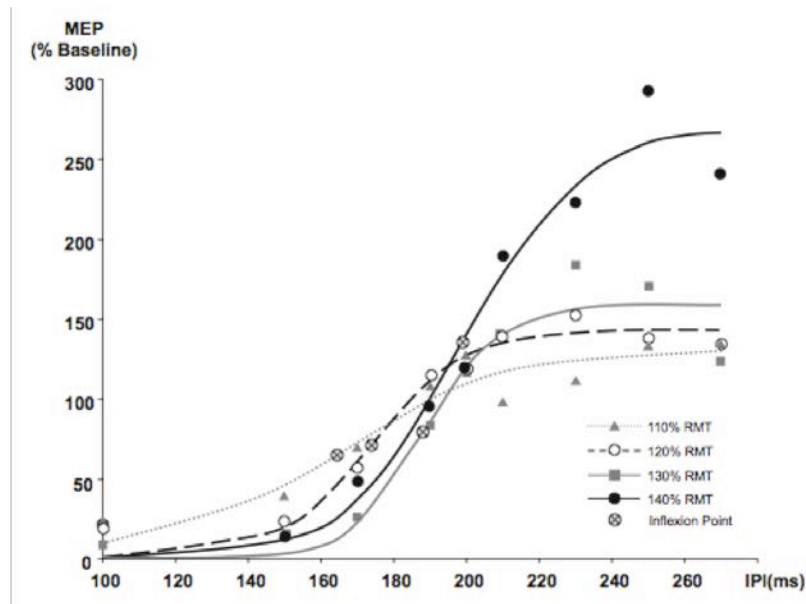


Figure 38 : Figure issue des travaux de Cash et al. (2010) sur l'effet de l'intensité du SC sur la LCD ; on voit que la désinhibition est plus rapide avec l'augmentation de l'intensité (de 110 à 140% du seuil moteur passif)

1.2.4. Effet de l'intensité du SC

Comme d'autres études précédentes, nos données semblent à première vue confirmer que la LICI est affectée par l'intensité du SC. La force de la LICI est de fait plus grande quand le SC est augmenté à la fois dans le muscle FDI au repos et actif. Elle tend à durer plus longtemps quand l'intensité du SC augmente, au moins dans la condition active. Cela concorde avec l'étude de (Vallence et al., 2014) montrant que l'intensité minimale de SC pour induire la LICI à un ISI de 100ms est plus faible que pour la LICI à un ISI de 150ms. En lien avec un prolongement de la LICI causée par une intensité de SC plus grande, la LCD survient donc plus tardivement, comme cela a déjà été rapporté dans une étude précédente montrant que le point d'inflexion était retardé (figure 38) (Cash et al., 2010) ou dans notre étude par le décalage vers la droite de la courbe avec un SC plus intense. Dans la condition active, mais pas au repos, nous avons observé que la facilitation qui suit la LCD était aussi dépendante de l'intensité du SC, avec une LICF plus faible observable quand le SC était juste au dessus du seuil (102% du seuil moteur passif). Ensemble ces données suggèrent que le SC exerce des effets complexes à la fois sur les circuits inhibiteurs responsables de la LICI et sur les neurones excitateurs qui peuvent être recrutés préférentiellement au cours d'une contraction volontaire.

1.2.5. Inhibition tardive dans les muscles au repos

Une autre de nos observations pour le moins inattendue est la persistance de l'effet inhibiteur du SC pour les muscles au repos. Quand l'ADM et le FDI étaient tous deux au repos, nous avons observé une phase d'inhibition tardive dans le muscle FDI (comme le montre l'inhibition significative des PEMs conditionnés à l'ISI le plus long de 290ms). Il y avait bien une désinhibition, mais plus lente et plus tardive qu'en activité, qui commençait vers 165ms dans le FDI. A 195 et 230ms, les PEMs conditionnés n'étaient plus significativement inhibés. Cependant à 290ms, la valeur retombait à moins de 50% du PEM contrôle, témoignant d'une inhibition significative. Un profil plutôt similaire était observé dans la courbe de l'ADM ; après la désinhibition, le PEM conditionné diminue légèrement à l'ISI de 290ms. A notre connaissance, les PEMs conditionnés n'ont jamais été mesurés à des ISIs si longs (>200ms), et cette inhibition aussi tardive n'a jamais été rapportée. Il est peu probable que l'inhibition observée ici soit un artefact car elle est présente chez tous les participants et ne varie que très peu entre eux comme en témoignent les faibles valeurs de dispersion. Bien que sa nature reste à déterminer, nous pensons que la LICI dure en fait plus longtemps (jusqu'au moins 290ms) que la durée généralement acceptée d'environ 200ms mais qu'elle est atténuée dans la fenêtre de temps correspondant à la désinhibition (i.e. entre 150 et 230ms). Des phénomènes très lents de ce type ont déjà été mis en évidence chez le rat et dans les neurones corticaux de l'Homme (Deisz, 1999b). Ils sont modulés par des récepteurs GABA-B dont l'activation augmente la conductance potassique sous forme de potentiels postsynaptiques lents inhibiteurs pouvant durer jusque 400ms (Deisz, 1999a). Nos résultats concordent avec une LICI longue durée à décours lent, médiée par un effet GABA-B postsynaptique et atténuée par une phase de désinhibition due aux terminaisons présynaptiques sur l'inhibition GABA-A. Néanmoins, comme évoqué plus tôt (1.2. et 2.2.), la LCD et la nette hausse de l'excitabilité corticospinale (i.e. LICF) observée dans les tâches actives ont peu de chance d'être uniquement dues à la désinhibition de la SICI.

II/ Modifications des mécanismes intracorticaux dans la crampe de l'écrivain.

La crampe de l'écrivain est une dystonie de fonction caractérisée par des spasmes musculaires non désirés qui provoquent des mouvements involontaires et des postures anormales (Fahn et al., 1998; Hallett, 2011). La particularité de ce trouble est qu'il est tâche-spécifique et n'apparaît que lors de la réalisation d'une action bien précise, ici l'écriture. Sa pathophysiologie reste encore peu connue. Il semble évident qu'il existe un problème dans le contrôle moteur et plus particulièrement le contrôle fin des doigts puisque lors de l'écriture, les patients souffrent de fortes contractions et donc des mouvements involontaires de torsion et d'étirement des doigts voir même des muscles plus proximaux. En d'autres termes, les muscles impliqués dans la tâche, de même que les muscles voisins ou plus proximaux souffrent d'une activité bien trop importante et cela semble être dû à un défaut d'inhibition de la commande motrice (Hallett, 2006). Le système nerveux est composé de circuits inhibiteurs et excitateurs qui représentent une balance et dans la dystonie, le fait que l'inhibition soit déficiente conduirait à une balance déséquilibrée vers un surplus d'excitation. Il est probable que la dystonie soit associée à la fois à la perte d'inhibition globale de la commande motrice et à des troubles sensorimoteurs.

L'intérêt de nos résultats dans la dystonie de fonction semble évident ; nous avons mis en évidence qu'il existait une modulation tâche-dépendante de l'excitabilité corticale, et que la désinhibition semblait être un mécanisme particulièrement important dans ces différences. Dans la crampe de l'écrivain, l'excitabilité corticale anormalement élevée pourrait être associée au changement tâche-dépendant du phénomène désinhibiteur dans M1. Nous avons dès lors souhaité évaluer le décours temporel de la LICI et de la désinhibition dans un mouvement similaire à tâche pathologique, et également dans un mouvement plus simple et au repos en comparaison à des sujets témoins afin d'apporter des éléments physiologiques sur l'altération tâche dépendante du contrôle moteur.

Le principal résultat de cette étude est que le décours temporel de la désinhibition est perturbé chez les patients atteints d'une crampe de l'écrivain lorsqu'ils réalisent un mouvement plus complexe, qui se rapproche de la tâche dans laquelle les troubles moteurs apparaissent. Le décours temporel au repos et dans une contraction volontaire simple ne semble pas affecté par rapport à des sujets témoins. La similitude de profil temporel pour les deux muscles étudiés (FDI et FPL) dans la tâche de pince semble indiquer que le trouble observé n'est pas spécifique d'un muscle, mais concerne plusieurs muscles pouvant être recrutés en synergie lors de mouvements des doigts. Le fait que la LICI ne soit pas différente en terme de puissance entre les patients dystoniques et les témoins au cours des deux tâches actives diffère d'une étude ayant montré

une LICI atténuée chez les patients dystoniques (Chen et al., 1997); cependant n'avons pas utilisé les mêmes paramètres de stimulation, les auteurs précédemment cités avaient utilisé un stimulus conditionnant plus faible, un niveau de contraction plus élevé et des PEMs tests d'amplitudes très élevés (3mV). Dans notre étude, il semblait toutefois, à 90ms, y avoir légèrement moins de LICI chez les dystoniques que chez les témoins, et cela était plus visible dans le muscle FPL que dans le muscle FDI, même si ce n'était pas significatif. L'intensité de stimulus conditionnant (130% du seuil moteur passif) que nous avons utilisé a pu se traduire par un effet plancher où la LICI est très puissante, comme reflétée par un PEM conditionné presque totalement inhibé, et cela a pu nous empêcher d'observer des effets éventuels sur le niveau LICI que l'on aurait pu avoir à une intensité de SC plus faible, comme par exemple la tendance à une LICI plus faible à 90ms chez les dystoniques. Lorsque le FDI est engagé dans une tâche complexe en terme de synergie musculaire, proche de la tâche pathologique atteinte chez les dystoniques (tenir un crayon), la LCD est retardée chez les patients dystoniques en comparaison aux sujets témoins, ce qui semble suggérer que la LICI dure plus longtemps et/ou que les mécanismes désinhibiteurs sont déficients. Il est possible que les différences observées soient dues à un effet différentiel du stimulus conditionnant entre les patients dystoniques et les témoins mais cela est peu probable d'une part car l'amplitude du PEM induit par le SC₁₃₀ n'était pas différente dans les deux groupes et d'autre part car dans notre étude précédente (Caux-Dedeystère et al., 2014), après avoir diminué l'intensité du SC (SC110%), il y avait toujours des modifications tâche-dépendantes.

La Figure 39 expose deux hypothèses qui pourraient expliquer, au moins en partie, la désinhibition retardée dans la tâche de pince chez les patients dystoniques. La SICI est diminuée dans la crampe de l'écrivain (Ridding et al., 1995a; McDonnell et al., 2007; Beck et al., 2009a). Si la LCD est bien le résultat d'une baisse de la SICI par l'inhibition présynaptique de la LICI (Cash et al., 2010), il est dès lors possible que, chez les patients dystoniques, la diminution du nombre et/ou d'efficacité des neurones de la SICI influencés par l'inhibition présynaptique se traduise par la désinhibition moins prononcée et plus tardive que nous avons observée (Figure 39). Dans la dystonie, ces neurones seraient déficients et l'inhibition présynaptique des neurones de la LICI dont ils sont la cible se traduirait donc par une moindre désinhibition. Mais cela signifierait que lors de la tâche d'abduction, la SICI n'est pas atteinte dans la mesure où la désinhibition n'est pas différente des sujets témoins, et l'hypothèse ne concorde pas avec nos résultats précédents sur la modulation tâche-dépendante de la désinhibition (Caux-Dedeystère et al., 2014). D'autre part, comme nous l'avons discuté précédemment, il nous semble assez peu probable que la

désinhibition par un mécanisme présynaptique soit à l'origine de la LCD dans un muscle activé volontairement.

La crampe de l'écrivain est également caractérisée par un trouble sensoriel qui se traduit par une discrimination spatiale (Bara-Jimenez et al., 2000a) et temporelle (Bara-Jimenez et al., 2000b) anormales, et un chevauchement ou une organisation anormale de la représentation des doigts (Bara-Jimenez et al., 1998; Nelson et al., 2009), et qui pourrait également concerner les deux mains (Meunier et al., 2001). Dans les travaux couplant la stimulation magnétique de M1 à la stimulation d'un nerf périphérique comme le nerf médian ou ulnaire, il a été montré que la LAI était déficiente chez des patients avec une crampe de l'écrivain (Abbruzzese et al., 2001) mais la SAI a été rapportée à la fois normale par certains (Avanzino et al., 2008) ou déficiente pour d'autres (McDonnell et al., 2007). La LAI est normale dans la dystonie cervicale (Avanzino et al., 2008) indiquant que cette perturbation peut être spécifique à la dystonie focale de la main. Comme évoqué plus haut, il existe des interactions entre les influx sensoriels et les mécanismes inhibiteurs intracorticaux de M1 : La SICI est également diminuée en présence de SAI (Stefan et al., 2002; Alle et al., 2009) et la LICI est diminuée en présence de LAI (Sailer et al., 2002). On peut dès lors émettre l'hypothèse qu'une baisse de la LAI entrainerait une perte d'inhibition de la LICI (Figure 39), qui resterait donc active plus longtemps chez les patients dystoniques, comme observé dans cette étude dans la tâche de pince. De plus, cela signifierait que l'intégration sensorimotrice n'est déficiente que dans la tâche affectée ou proche, dans la mesure où le décours temporel n'est pas différent entre les deux groupes dans une autre tâche active, plus simple, l'abduction de l'index.

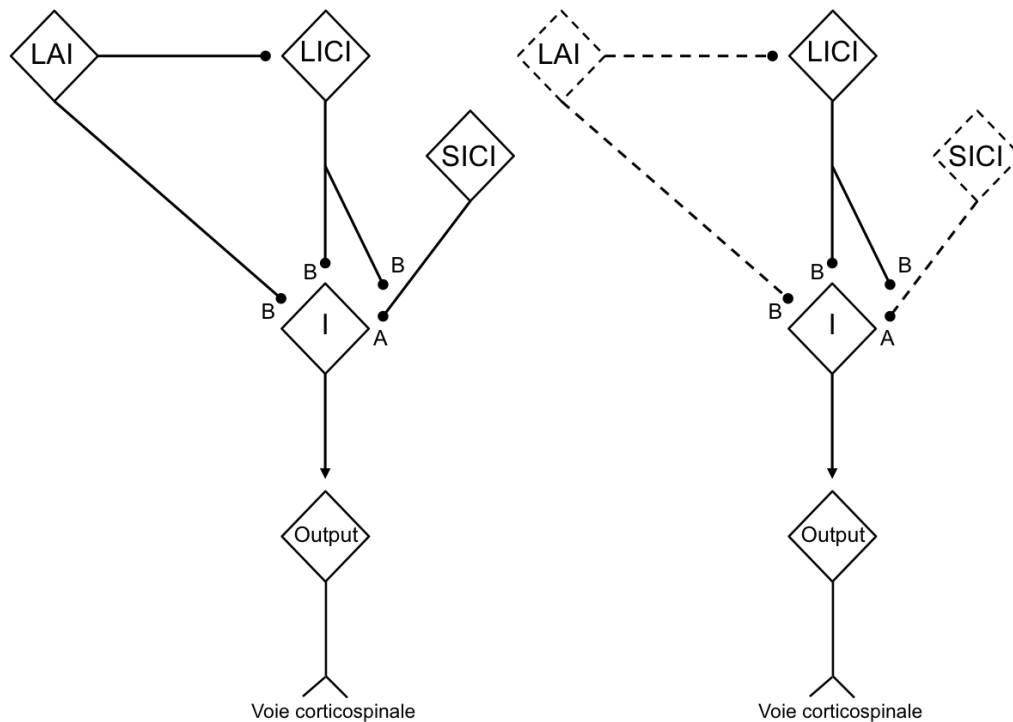


Figure 39 : Modèle d'interaction (d'après Chen, 2004) entre les différents systèmes inhibiteurs discutés ici. Les points noirs représentent les interactions inhibitrices et la flèche noire l'interaction excitatrice. Les tirets en pointillés représentent les mécanismes altérés dans la crampe de l'écrivain. Les récepteurs GABA A et B sont représentés par les lettres A et B, respectivement. I: groupe de neurones générant l'onde I; output: neurones de la voie corticospinale

Dans l'autre muscle étudié, le FPL, qui est le muscle le plus atteint dans notre groupe de patients, le dérouls temporel pour les trois conditions était très similaire à celui dans le muscle FDI ; il n'y avait pas de différence entre les deux groupes lorsque le FDI est au repos, ou engagé dans la tâche d'abduction. Cependant, dans la tâche de pince, la LCD se trouvait également retardée, comme pour le muscle FDI. Cela signifie que les altérations plus longues s'étendent aux muscles atteints, pouvant être recrutés en synergie lors de mouvements des doigts. Une étude a montré que l'ICF, un mécanisme facilitateur de M1, n'était pas affecté dans la dystonie focale (Ridding et al., 1995b), et émis l'hypothèse que les troubles observés dans la dystonie sont plutôt le résultat d'une perte d'inhibition que d'une hausse du poids facilitateur. Le fait que la nette facilitation ne soit pas différente dans les deux tâches entre les deux groupes signifie que, si elle est bien contrôlée par une population de neurones excitateurs recrutés préférentiellement au cours d'une tâche active (Caux-Dedeystère et al., 2015), ceux-ci ne sont pas déficients dans la crampe de l'écrivain, et que les troubles proviennent plutôt de la composante inhibitrice.

III/ Période de silence

III.1. La LICI et la PS sont-ils le reflet d'un même mécanisme ?

L'idée que la LICI et la PS reflètent deux aspects du même processus inhibiteur (i.e. l'intensité et la durée de l'inhibition, respectivement - Chen, 2004) constitue un large débat. Dans la littérature, plusieurs arguments vont en faveur de cette hypothèse. Wassermann et al. (1996) ont rapporté que la fin de la LICI dans un muscle extenseur du poignet coïncidait avec la fin de la période de silence. De plus, les deux processus impliquent une inhibition médiée par des récepteurs GABA-B postsynaptiques, comme le suggère l'augmentation de la période de silence et de la LICI après un blocage de recapture du GABA par la tiagabine (Werhahn et al., 1999). La SICI est en outre diminuée pendant la période de silence (Ni et al., 2007), rappelant la relation LICI-SICI. Cependant, d'autres substances (comme le baclofène) altèrent l'un mais pas l'autre (McDonnell et al., 2006) suggérant des phénomènes en partie bien distincts. De plus, des études ont montré que la période de silence était raccourcie en présence de SICI (Kang et al., 2007; Kojima et al., 2013) alors que la SICI n'affecte pas la LICI (Sanger et al., 2001). Il est toutefois difficile de se fonder une opinion sur la base de ces études dans la mesure où la PS représente la durée d'un mécanisme, et la LICI un niveau d'inhibition. On peut donc très bien imaginer que même si les deux mesures représentent deux versants d'un même mécanisme, l'une puisse fluctuer sans que l'autre soit affectée et réciproquement. Ainsi, dans une étude menée précédemment dans notre équipe, il avait été montré que chez des sujets témoins, la LICI était diminuée dans une tâche complexe à l'intervalle de 100ms, sans que la PS soit modifiée (Kouchtir-Devanne et al., 2012).

Notre approche apporte un éclairage particulier à cette problématique dans la mesure où nous pouvons mettre en parallèle la durée de la PS et le décours temporel de la LICI. Nos données soutiennent l'idée qu'il s'agit bien de deux mécanismes différents mais probablement étroitement imbriqués et difficilement dissociables sur le plan méthodologique. Cette hypothèse s'appuie sur le fait que dans la tâche d'abduction, la LICI disparaissait après la fin de la PS (110%), alors que dans la tâche de pince, elle n'était déjà plus présente à 90% de la PS. Après la fin de la PS, le PEM était encore plus facilité. Ainsi, bien que nos données soient indirectes, elles apportent des arguments supplémentaires en faveur d'un découplage entre la LICI et la PS. Il est plus probable que plusieurs processus inhibiteurs contribuent à la phase corticale de la période de silence et la LICI pourrait être un contributeur important mais pas le seul. En d'autres termes la période de silence pourrait résulter d'actions inhibitrices de différentes amplitudes et durées. En lien avec la découverte que la phase précoce de la PS peut être prolongée à un niveau cortical

via un mécanisme à modulation GABA-A (Silbert et Thickbroom, 2013), nos données suggèrent qu'un autre type d'action inhibitrice (qui dure plus longtemps que la LICI) pourrait aussi contribuer à la phase tardive de la PS. Il est peu probable que la SICI soit parmi les mécanismes impliqués car elle est diminuée au cours de la LICI et de la LCD (Cash et al., 2010). Il est également possible que les récepteurs périphériques jouent un rôle ; étant donné qu'il existe des interactions réciproques entre les circuits impliqués dans l'intégration de l'entrée sensorielle et les autres circuits inhibiteurs (Ridding et Rothwell, 1999), il semble très probable que des différences tâche-dépendantes d'influence des entrées afférentes sur les circuits inhibiteurs puissent aussi contribuer à la phase tardive de la période de silence.

III.2. Période de silence dans la dystonie

Dans certaines études, la PS est décrite comme diminuée chez des patients avec une dystonie focale (Chen et al., 1997; Filipović et al., 1997; Quartarone et al., 2003; Borich et al., 2009; Kimberley et al., 2009; Samargia et al., 2014) et uniquement du côté symptomatique (Chen et al., 1997; Niehaus et al., 2001). Cependant d'autres études ne montrent aucune différence entre des patients dystoniques et des témoins (Stinear et Byblow, 2005; Mavrouidakis et al., 1995; Byrnes et al., 1998; Rona et al., 1998). Ces contradictions sont difficiles à interpréter et il est possible que des différences méthodologiques soient en partie responsables de ces divergences, notamment liées à l'intensité de stimulation utilisée, au nombre de sujets, au muscle enregistré ou encore aux caractéristiques des patients. Nos résultats montrent qu'il n'y a pas de différences de durée de PS entre le groupe des patients dystoniques et le groupe témoin pour les deux tâches effectuées. Cela vient donc appuyer les études qui ne montrent pas de lien entre durée de PS et déficit moteur. Comme les deux groupes réalisaient le même niveau de contraction (10%), que l'intensité du SC utilisée était la même (130% du seuil moteur passif) et que l'amplitude du PEM induit par le SC₁₃₀ n'était pas différente entre les deux groupes pour chaque condition (Figure 32), il est peu probable que l'absence de différence de durée de période de silence soit due à un éventuel effet différent du stimulus conditionnant dans les deux groupes. Les aspects méthodologiques peuvent donc être écartés. Bien que nous ayons montré que la LICI durait plus longtemps dans la tâche de pince chez les dystoniques avec une désinhibition plus tardive, illustrant que les mécanismes intracorticaux impliqués dans la LCD sont perturbés dans la dystonie, la période de silence ne semble pas affectée par les troubles tâche-dépendants liés à la crampe de l'écrivain. Cela apporte un argument supplémentaire en faveur du découplage entre la LICI et la période de silence dont la relation est particulièrement difficile à interpréter et à évaluer avec les études de TMS actuelles.

IV/ Conclusions et perspectives

Notre étude est la première à montrer qu'un muscle au repos et en activité volontaire diffèrent en termes de décours temporel de la LICI, LCD et LICF, et cela est également valable entre différentes tâches motrices. Tous se passe comme si la sortie motrice était influencée par une désinhibition plus intense lors d'un mouvement, d'autant plus grande que ce mouvement est complexe, afin de faciliter la réalisation de la tâche souhaitée, notamment en « aidant » à supprimer l'inhibition exercée sur la sortie motrice. L'utilisation de nombreux ISIs a permis d'étudier précisément les modifications d'excitabilité corticale liées à l'activation et a permis de mettre en évidence les phénomènes de désinhibition et facilitation post-LICI. Étant donné que la LICF est absente et la désinhibition plus lente au repos, on peut penser qu'un composant exciteur intracortical, toniquement inhibé au repos mais libéré quand le muscle devient actif, contribue en partie à la réduction de la LICI et à la forte hausse de l'excitabilité corticospinale. Le fait que la désinhibition et la facilitation soient encore plus importantes d'une tâche active simple à une tâche active plus complexe indique que ce composant exciteur serait renforcé pour permettre l'adaptation corticale au mouvement souhaité. Bien que spéculative, l'implication des influx sensoriels dans la modulation de la LCD et LICF liée à la tâche, et dans le cadre des troubles liés au mouvement dans la dystonie, mérite d'être considérée. La signification physiologique et le corrélat fonctionnel de ces mécanismes sont en l'état actuel de nos connaissances difficiles à établir. En réalité, rien ne dit qu'ils « servent à quelque chose », mais leur robustesse suggère qu'ils constituent néanmoins le reflet de mécanismes corticaux importants dans le contrôle des mouvements volontaires. De plus, l'utilisation de la TMS ne permet d'accéder qu'à une petite fraction de la complexité du fonctionnement des circuits de neurones, notamment ceux de M1. Comme cela a été fait pour des mécanismes comme la SICI ou la LICI, étudier la LCD et la LICF dans d'autres pathologies sensorimotrices sera une étape indispensable pour pouvoir dessiner leur rôle fonctionnel dans la motricité.

Ce travail a également mis en valeur des éléments en faveur d'un découplage entre la LICI et la période de silence, indiquant que ces deux mécanismes sont différents, ou même que la période de silence est composé de plusieurs mécanismes inhibiteurs dont la LICI. La PS n'est pas altérée dans la dystonie, alors que la désinhibition est retardée dans un mouvement complexe mais pas dans un mouvement simple, suggérant un défaut des mécanismes responsables de la désinhibition, liés à priori à une perte d'inhibition plus qu'une perte de facilitation, pour l'exécution des mouvements proches des mouvements atteints dans la crampe de l'écrivain. Enfin, ces mécanismes ne sont à priori pas spécifiques au muscle activé, dans la mesure où des muscles voisins, bien qu'au repos, jouissent des mêmes modulations que le muscle activé.

Étant donné que l'inhibition était toujours observée au repos jusqu'à 300ms dans nos études, il pourrait être intéressant d'augmenter la durée des ISIs utilisés afin d'étudier plus finement le décours temporel et la durée de cette inhibition. De même qu'étendre ces protocoles de doubles et triples-chocs à d'autres mécanismes parmi les nombreux cités dans l'introduction, ou à d'autres muscles voisins permettrait d'apporter des données supplémentaires pour comprendre la complexité des modulations de l'excitabilité corticale qui accompagnent la réalisation de différentes tâches motrices. Nos données suggérant l'implication d'un défaut de retour afférent fournissent de futurs axes de recherches quant à leur rôle à la fois dans la dystonie, et dans les modulations tâche-dépendantes de la désinhibition et de l'excitabilité corticale nette. Initialement prévu dans le projet de thèse, mais non réalisé faute de temps et pour des raisons de mise au point technique, il serait intéressant d'étudier si les changements d'excitabilité corticale au niveau de M1 peuvent s'expliquer, au moins en partie, par une modulation sensorimotrice différente, selon la tâche effectuée. Bien que les mécanismes qui sous-tendent les phénomènes observés après une stimulation d'un nerf périphérique (LAI, SAI) soient encore peu connus, ils semblent impliquer plusieurs régions corticales au regard de la latence de leurs effets. Parmi elles, le cortex pariétal postérieur pourrait être une structure clef dans la mesure où il est connecté directement au cortex moteur primaire (Koch et al., 2007) et présente également des connexions avec le cortex prémoteur et le cortex somesthésique. Il serait donc également intéressant de tester si le cortex pariétal postérieur peut être une structure relais de ce retour afférent. Pour cela, les études d'inactivation temporaire du Cortex Pariétal postérieur par la technique de lésion virtuelle par TMS (Davare et al., 2006) représentent le futur axe de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

- Abbruzzese G, Assini A, Buccolieri A, Schieppati M, Trompetto C (1999) Comparison of intracortical inhibition and facilitation in distal and proximal arm muscles in humans. *J Physiol* 514 (Pt 3):895–903.
- Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, Gasparetto B, Trompetto C (2001) Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia: a transcranial magnetic stimulation study. *Brain J Neurol* 124:537–545.
- Alle H, Heidegger T, Krivánková L, Ziemann U (2009) Interactions between short-interval intracortical inhibition and short-latency afferent inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 587:5163–5176.
- Alstermark B, Isa T, Ohki Y, Saito Y (1999) Disynaptic pyramidal excitation in forelimb motoneurons mediated via C(3)-C(4) propriospinal neurons in the *Macaca fuscata*. *J Neurophysiol* 82:3580–3585.
- Alstermark B, Lundberg A (1992) The C3-C4 propriospinal system: target-reaching and food-taking. :327–354.
- Alstermark B, Ogawa J (2004) In vivo recordings of bulbospinal excitation in adult mouse forelimb motoneurons. *J Neurophysiol* 92:1958–1962.
- Alstermark B, Ogawa J, Isa T (2004) Lack of monosynaptic corticomotoneuronal EPSPs in rats: disynaptic EPSPs mediated via reticulospinal neurons and polysynaptic EPSPs via segmental interneurons. *J Neurophysiol* 91:1832–1839.
- Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL (1987) Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20:74–93.
- Angelucci A, Levitt JB, Lund JS (2002) Anatomical origins of the classical receptive field and modulatory surround field of single neurons in macaque visual cortical area V1. *Prog Brain Res* 136:373–388.
- Asmussen MJ, Jacobs MF, Lee KGH, Zapallow CM, Nelson AJ (2013) Short-latency afferent inhibition modulation during finger movement. *PloS One* 8:e60496.
- Avanzino L, Bove M, Trompetto C, Tacchino A, Ogliaastro C, Abbruzzese G (2008) 1-Hz repetitive TMS over ipsilateral motor cortex influences the performance of sequential finger movements of different complexity. *Eur J Neurosci* 27:1285–1291.
- Baker SN (2011) The primate reticulospinal tract, hand function and functional recovery. *J Physiol* 589:5603–5612.
- Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C (1998) Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 44:828–831.
- Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M (2000a) Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 55:1869–1873.

- Bara-Jimenez W, Shelton P, Sanger TD, Hallett M (2000b) Sensory discrimination capabilities in patients with focal hand dystonia. *Ann Neurol* 47:377–380.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet Lond Engl* 1:1106–1107.
- Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H (2012) *Ganong's Review of Medical Physiology*, 24th Edition, 24th Edition. McGraw-Hill.
- Bäumer T, Bock F, Koch G, Lange R, Rothwell JC, Siebner HR, Münchau A (2006) Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways. *J Physiol* 572:857–868.
- Beck S, Hallett M (2011) Surround inhibition in the motor system. *Exp Brain Res* 210:165–172.
- Beck S, Richardson SP, Shamim EA, Dang N, Schubert M, Hallett M (2008) Short intracortical and surround inhibition are selectively reduced during movement initiation in focal hand dystonia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28:10363–10369.
- Beck S, Schubert M, Richardson SP, Hallett M (2009a) Surround inhibition depends on the force exerted and is abnormal in focal hand dystonia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985 107:1513–1518.
- Beck S, Shamim EA, Richardson SP, Schubert M, Hallett M (2009b) Inter-hemispheric inhibition is impaired in mirror dystonia. *Eur J Neurosci* 29:1634–1640.
- Berardelli A, Abbruzzese G, Chen R, Orth M, Ridding MC, Stinear C, Suppa A, Trompetto C, Thompson PD (2008) Consensus paper on short-interval intracortical inhibition and other transcranial magnetic stimulation intracortical paradigms in movement disorders. *Brain Stimulat* 1:183–191.
- Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Manfredi M (1990) Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci Lett* 112:54–58.
- Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD (1985) Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain J Neurol* 108 (Pt 3):593–608.
- Bernhard CG, Bohm E (1954) Cortical representation and functional significance of the corticomotoneuronal system. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 72:473–502.
- Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, Ruff CC, Haggard P, Weiskopf N, Josephs O, Driver J, Rothwell JC, Ward NS (2008) Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex. *Cereb Cortex N Y N* 1991 18:1281–1291.
- Bikmullina R, Kicić D, Carlson S, Nikulin VV (2009) Electrophysiological correlates of short-latency afferent inhibition: a combined EEG and TMS study. *Exp Brain Res* 194:517–526.
- Boakye M, Huckins SC, Szeverenyi NM, Taskey BI, Hodge CJ (2000) Functional magnetic resonance imaging of somatosensory cortex activity produced by electrical stimulation of the median nerve or tactile stimulation of the index finger. *J Neurosurg* 93:774–783.
- Bonnard M, Galléa C, De Graaf JB, Pailhous J (2007) Corticospinal control of the thumb-index grip depends on precision of force control: a transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging study in humans. *Eur J Neurosci* 25:872–880.

- Borich M, Arora S, Kimberley TJ (2009) Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia. *Restor Neurol Neurosci* 27:55–65.
- Boroojerdi B, Cohen LG, Hallett M (2003) Effects of botulinum toxin on motor system excitability in patients with writer's cramp. *Neurology* 61:1546–1550.
- Boroojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A (1996) Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions. *J Neurol Sci* 144:160–170.
- Boroojerdi B, Ziemann U, Chen R, Bütefisch CM, Cohen LG (2001) Mechanisms underlying human motor system plasticity. *Muscle Nerve* 24:602–613.
- Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JM, Webb PJ, Morley T, Asselman P, Marsden CD (1986) A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis surgery with a note on motor conduction velocities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:251–257.
- Brouwer B, Ashby P (1990) Corticospinal projections to upper and lower limb spinal motoneurons in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 76:509–519.
- Burke D, Gracies JM, Mazevet D, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E (1992) Convergence of descending and various peripheral inputs onto common propriospinal-like neurones in man. *J Physiol* 449:655–671.
- Burke D, Hagbarth KE, Löfstedt L, Wallin BG (1976) The responses of human muscle spindle endings to vibration of non-contracting muscles. *J Physiol* 261:673–693.
- Buys EJ, Lemon RN, Mantel GW, Muir RB (1986) Selective facilitation of different hand muscles by single corticospinal neurones in the conscious monkey. *J Physiol* 381:529–549.
- Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM (1996) A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 47:508–520.
- Byrnes ML, Thickbroom GW, Wilson SA, Sacco P, Shipman JM, Stell R, Mastaglia FL (1998) The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. *Brain J Neurol* 121 (Pt 5):977–988.
- Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R (1992) Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 42:1951–1959.
- Capaday C, Stein RB (1986) Amplitude modulation of the soleus H-reflex in the human during walking and standing. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 6:1308–1313.
- Cash RFH, Ziemann U, Murray K, Thickbroom GW (2010) Late cortical disinhibition in human motor cortex: a triple-pulse transcranial magnetic stimulation study. *J Neurophysiol* 103:511–518.
- Cash RFH, Ziemann U, Thickbroom GW (2011) Inhibitory and disinhibitory effects on I-wave facilitation in motor cortex. *J Neurophysiol* 105:100–106.
- Castiello U (2005) The neuroscience of grasping. *Nat Rev Neurosci* 6:726–736.
- Caux-Dedeystère A, Derambure P, Devanne H (2015) Late cortical disinhibition in relaxed versus active hand muscles. *Neuroscience* 298:52–62.

- Caux-Dedeystère A, Rambour M, Duhamel A, Cassim F, Derambure P, Devanne H (2014) Task-dependent changes in late inhibitory and disinhibitory actions within the primary motor cortex in humans. *Eur J Neurosci* 39:1485–1490.
- Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ (1997) Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain J Neurol* 120 (Pt 4):571–582.
- Chen R (2004) Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 154:1–10.
- Chen R, Corwell B, Hallett M (1999a) Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res* 129:77–86.
- Chen R, Currà A (2004) Measures of cortical inhibition in health and disease. *Suppl Clin Neurophysiol* 57:691–701.
- Chen R, Garg R (2000) Facilitatory I wave interaction in proximal arm and lower limb muscle representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 83:1426–1434.
- Chen R, Lozano AM, Ashby P (1999b) Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 128:539–542.
- Chen R, Wassermann EM, Caños M, Hallett M (1997) Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 49:1054–1059.
- Chen R, Yung D, Li J-Y (2003) Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 89:1256–1264.
- Cheney PD, Mewes K, Widener G (1991) Effects on wrist and digit muscle activity from microstimuli applied at the sites of rubromotoneuronal cells in primates. *J Neurophysiol* 66:1978–1992.
- Chouinard PA, Paus T (2006) The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* 12:143–152.
- Chu J, Wagle-Shukla A, Gunraj C, Lang AE, Chen R (2009) Impaired presynaptic inhibition in the motor cortex in Parkinson disease. *Neurology* 72:842–849.
- Cisek P, Kalaska JF (2005) Neural correlates of reaching decisions in dorsal premotor cortex: specification of multiple direction choices and final selection of action. *Neuron* 45:801–814.
- Civardi C, Cantello R, Asselman P, Rothwell JC (2001) Transcranial magnetic stimulation can be used to test connections to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *NeuroImage* 14:1444–1453.
- Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG (1998) Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79:1117–1123.
- Classen J, Steinfelder B, Liepert J, Stefan K, Celnik P, Cohen LG, Hess A, Kunesch E, Chen R, Benecke R, Hallett M (2000) Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task dependent. *Exp Brain Res* 130:48–59.

- Claus D, Mills KR, Murray NM (1988) The influence of vibration on the excitability of alpha motoneurons. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69:431–436.
- Cohen LG, Hallett M (1988) Methodology for non-invasive mapping of human motor cortex with electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 69:403–411.
- Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, Friauf W, Hallett M (1990) Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 75:350–357.
- Cohen LG, Starr A (1985) Vibration and muscle contraction affect somatosensory evoked potentials. *Neurology* 35:691–698.
- Colebatch JG, Deiber MP, Passingham RE, Friston KJ, Frackowiak RS (1991) Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. *J Neurophysiol* 65:1392–1401.
- Cracco RQ, Amassian VE, Maccabee PJ, Cracco JB (1989) Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74:417–424.
- D'Ausilio A, Altenmüller E, Olivetti Belardinelli M, Lotze M (2006) Cross-modal plasticity of the motor cortex while listening to a rehearsed musical piece. *Eur J Neurosci* 24:955–958.
- Darian-Smith C, Darian-Smith I (1993) Thalamic projections to areas 3a, 3b, and 4 in the sensorimotor cortex of the mature and infant macaque monkey. *J Comp Neurol* 335:173–199.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R (2002) The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 543:317–326.
- Daskalakis ZJ, Farzan F, Barr MS, Maller JJ, Chen R, Fitzgerald PB (2008) Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol* 33:2860–2869.
- Datta AK, Harrison LM, Stephens JA (1989) Task-dependent changes in the size of response to magnetic brain stimulation in human first dorsal interosseous muscle. *J Physiol* 418:13–23.
- Davare M, Andres M, Cosnard G, Thonnard J-L, Olivier E (2006) Dissociating the role of ventral and dorsal premotor cortex in precision grasping. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 26:2260–2268.
- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD (1989) Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 412:449–473.
- Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Dick JP, Cowan JM, Berardelli A, Marsden CD (1987) Motor cortex stimulation in intact man. 2. Multiple descending volleys. *Brain J Neurol* 110 (Pt 5):1191–1209.
- Deisz RA (1999a) The GABA(B) receptor antagonist CGP 55845A reduces presynaptic GABA(B) actions in neocortical neurons of the rat in vitro. *Neuroscience* 93:1241–1249.

- Deisz RA (1999b) GABA(B) receptor-mediated effects in human and rat neocortical neurones in vitro. *Neuropharmacology* 38:1755–1766.
- Deletis V, Schild JH, Berić A, Dimitrijević MR (1992) Facilitation of motor evoked potentials by somatosensory afferent stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:302–310.
- Delwaide PJ, Olivier E (1990) Conditioning transcranial cortical stimulation (TCCS) by exteroceptive stimulation in parkinsonian patients. *Adv Neurol* 53:175–181.
- Devanne H, Cohen LG, Kouchtir-Devanne N, Capaday C (2002) Integrated motor cortical control of task-related muscles during pointing in humans. *J Neurophysiol* 87:3006–3017.
- Devanne H, Degardin A, Tyvaert L, Bocquillon P, Houdayer E, Manceaux A, Derambure P, Cassim F (2009) Afferent-induced facilitation of primary motor cortex excitability in the region controlling hand muscles in humans. *Eur J Neurosci* 30:439–448.
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C (1997) Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 114:329–338.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Insola A, Visocchi M, Colosimo C, Tonali PA, Rothwell JC (2002) Direct demonstration of long latency cortico-cortical inhibition in normal subjects and in a patient with vascular parkinsonism. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 113:1673–1679.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, Rothwell JC (2000a) Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 111:794–799.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, Tonali P, Rothwell JC (2000b) Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 135:455–461.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, Profice P, Tonali P, Rothwell JC (2001) The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 138:268–273.
- Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Tonali PA, Ziemann U (2005) Dissociated effects of diazepam and lorazepam on short-latency afferent inhibition. *J Physiol* 569:315–323.
- Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, Dileone M, Saturno E, Mazzone P, Insola A, Profice P, Ranieri F, Capone F, Tonali PA, Rothwell JC (2006) Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol* 96:1765–1771.
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (1998) Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 119:265–268.
- Di Lazzaro V, Rothwell JC, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P (1999) Intracortical origin of the short latency facilitation produced by pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Exp Brain Res* 129:494–499.
- Di Lazzaro V, Ziemann U (2013) The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 7:18.

- Donoghue JP, Leibovic S, Sanes JN (1992) Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles. *Exp Brain Res* 89:1–19.
- Donoghue JP, Suner S, Sanes JN (1990) Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. II. Rapid reorganization following motor nerve lesions. *Exp Brain Res* 79:492–503.
- Duque J, Murase N, Celnik P, Hummel F, Harris-Love M, Mazzocchio R, Olivier E, Cohen LG (2007) Intermanual Differences in movement-related interhemispheric inhibition. *J Cogn Neurosci* 19:204–213.
- Edgley SA, Eyre JA, Lemon RN, Miller S (1990) Excitation of the corticospinal tract by electromagnetic and electrical stimulation of the scalp in the macaque monkey. *J Physiol* 425:301–320.
- Epstein CM, Davey KR (2002) Iron-core coils for transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 19:376–381.
- Evarts EV (1973) Motor cortex reflexes associated with learned movement. *Science* 179:501–503.
- Fahn S, Bressman SB, Marsden CD (1998) Classification of dystonia. *Adv Neurol* 78:1–10.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD (1992) Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453:525–546.
- Fetz EE, Cheney PD, Mewes K, Palmer S (1989) Control of forelimb muscle activity by populations of corticomotoneuronal and rubromotoneuronal cells. *Prog Brain Res* 80:437–449; discussion 427–430.
- Filipović SR, Ljubisavljević M, Svetel M, Milanović S, Kačar A, Kostić VS (1997) Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 222:167–170.
- Fisher RJ, Nakamura Y, Bestmann S, Rothwell JC, Bostock H (2002) Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res* 143:240–248.
- Flament D, Goldsmith P, Buckley CJ, Lemon RN (1993) Task dependence of responses in first dorsal interosseous muscle to magnetic brain stimulation in man. *J Physiol* 464:361–378.
- Forsberg H, Eliasson AC, Kinoshita H, Johansson RS, Westling G (1991) Development of human precision grip. I: Basic coordination of force. *Exp Brain Res* 85:451–457.
- Friedman DP, Jones EG (1981) Thalamic input to areas 3a and 2 in monkeys. *J Neurophysiol* 45:59–85.
- Fuhr P, Agostino R, Hallett M (1991) Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81:257–262.
- Gerschlag W, Siebner HR, Rothwell JC (2001) Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 57:449–455.
- Ghosh S, Porter R (1988) Corticocortical synaptic influences on morphologically identified pyramidal neurones in the motor cortex of the monkey. *J Physiol* 400:617–629.

- Giboin L-S, Lackmy-Vallée A, Burke D, Marchand-Pauvert V (2012) Enhanced propriospinal excitation from hand muscles to wrist flexors during reach-to-grasp in humans. *J Neurophysiol* 107:532–543.
- Gould HJ, Cusick CG, Pons TP, Kaas JH (1986) The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *J Comp Neurol* 247:297–325.
- Gracies JM, Meunier S, Pierrot-Deseilligny E, Simonetta M (1991) Pattern of propriospinal-like excitation to different species of human upper limb motoneurons. *J Physiol* 434:151–167.
- Grafton ST, Woods RP, Mazziotta JC, Phelps ME (1991) Somatotopic mapping of the primary motor cortex in humans: activation studies with cerebral blood flow and positron emission tomography. *J Neurophysiol* 66:735–743.
- Hallett M (2000) Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 406:147–150.
- Hallett M (2004) Dystonia: abnormal movements result from loss of inhibition. *Adv Neurol* 94:1–9.
- Hallett M (2006) Pathophysiology of writer's cramp. *Hum Mov Sci* 25:454–463.
- Hallett M (2007) Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron* 55:187–199.
- Hallett M (2011) Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiol Dis* 42:177–184.
- Hammond G, Vallence A-M (2007) Modulation of long-interval intracortical inhibition and the silent period by voluntary contraction. *Brain Res* 1158:63–70.
- Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Ogata K, Kanazawa I (1996) Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci* 140:109–116.
- Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, Kanazawa I (1998) Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* 509 (Pt 2):607–618.
- Hanakawa T, Immisch I, Toma K, Dimyan MA, Van Gelderen P, Hallett M (2003) Functional properties of brain areas associated with motor execution and imagery. *J Neurophysiol* 89:989–1002.
- Hanakawa T, Parikh S, Bruno MK, Hallett M (2005) Finger and face representations in the ipsilateral precentral motor areas in humans. *J Neurophysiol* 93:2950–2958.
- Hasegawa Y, Kasai T, Tsuji T, Yahagi S (2001) Further insight into the task-dependent excitability of motor evoked potentials in first dorsal interosseous muscle in humans. *Exp Brain Res* 140:387–396.
- Heffner RS, Masterton RB (1983) The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. *Brain Behav Evol* 23:165–183.
- Heinen F, Glocker FX, Fietzek U, Meyer BU, Lücking CH, Korinthenberg R (1998) Absence of transcallosal inhibition following focal magnetic stimulation in preschool children. *Ann Neurol* 43:608–612.

- Hess A, Kunesch E, Classen J, Hoepfner J, Stefan K, Benecke R (1999) Task-dependent modulation of inhibitory actions within the primary motor cortex. *Exp Brain Res* 124:321–330.
- Hess CW, Mills KR, Murray NM (1986) Magnetic stimulation of the human brain: facilitation of motor responses by voluntary contraction of ipsilateral and contralateral muscles with additional observations on an amputee. *Neurosci Lett* 71:235–240.
- Hess CW, Mills KR, Murray NM (1987) Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 388:397–419.
- Hore J, Preston JB, Cheney PD (1976) Responses of cortical neurons (areas 3a and 4) to ramp stretch of hindlimb muscles in the baboon. *J Neurophysiol* 39:484–500.
- Huang Y-Z, Rothwell JC, Lu C-S, Wang J, Chen R-S (2010) Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 25:696–703.
- Huesler EJ, Hepp-Reymond MC, Dietz V (1998) Task dependence of muscle synchronization in human hand muscles. *Neuroreport* 9:2167–2170.
- Ibáñez V, Sadato N, Karp B, Deiber MP, Hallett M (1999) Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology* 53:96–105.
- Ilić TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U (2002) Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J Physiol* 545:153–167.
- Illert M, Lundberg A, Tanaka R (1976) Integration in descending motor pathways controlling the forelimb in the cat. 1. Pyramidal effects on motoneurons. *Exp Brain Res* 26:509–519.
- Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M (1996) Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res* 109:467–472.
- Irlbacher K, Brocke J, Mechow JV, Brandt SA (2007) Effects of GABA(A) and GABA(B) agonists on interhemispheric inhibition in man. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 118:308–316.
- Jenny AB (1979) Commissural projections of the cortical hand motor area in monkeys. *J Comp Neurol* 188:137–145.
- Johansson RS (1996) Sensory control of dexterous manipulation in humans. In: *Hand and brain: The neurophysiology and psychology of hand movements* (Wing AM, Haggard P, Flanagan JR, eds), pp 381–414. San Diego, CA, US: Academic Press.
- Jung HY, Sohn YH, Mason A, Considine E, Hallett M (2004) Flumazenil does not affect intracortical motor excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 115:325–329.
- Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H (2001) Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 112:250–258.

- Kang SY, Shin H-W, Sohn YH (2007) Different modulation of the cortical silent period by two phases of short interval intracortical inhibition. *Yonsei Med J* 48:795–801.
- Karabanov AN, Chao C-C, Paine R, Hallett M (2013) Mapping different intra-hemispheric parietal-motor networks using twin Coil TMS. *Brain Stimulat* 6:384–389.
- Kimberley TJ, Borich MR, Prochaska KD, Mundfrom SL, Perkins AE, Poepping JM (2009) Establishing the definition and inter-rater reliability of cortical silent period calculation in subjects with focal hand dystonia and healthy controls. *Neurosci Lett* 464:84–87.
- Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S, Kazis DA, Sotirakoglou K, Vasiliadis G, Zara F, Kazis A, Mills KR (2006) Lorazepam-induced effects on silent period and corticomotor excitability. *Exp Brain Res* 173:603–611.
- Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Ruge D, Schippling S, Caltagirone C, Rothwell JC (2007) Focal stimulation of the posterior parietal cortex increases the excitability of the ipsilateral motor cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 27:6815–6822.
- Koch G, Fernandez Del Olmo M, Cheeran B, Schippling S, Caltagirone C, Driver J, Rothwell JC (2008a) Functional interplay between posterior parietal and ipsilateral motor cortex revealed by twin-coil transcranial magnetic stimulation during reach planning toward contralateral space. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 28:5944–5953.
- Koch G, Franca M, Del Olmo MF, Cheeran B, Milton R, Alvarez Sauco M, Rothwell JC (2006) Time course of functional connectivity between dorsal premotor and contralateral motor cortex during movement selection. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 26:7452–7459.
- Koch G, Schneider S, Bäumer T, Franca M, Münchau A, Cheeran B, Fernandez del Olmo M, Cordivari C, Rounis E, Caltagirone C, Bhatia K, Rothwell JC (2008b) Altered dorsal premotor-motor interhemispheric pathway activity in focal arm dystonia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 23:660–668.
- Kojima S, Onishi H, Sugawara K, Kirimoto H, Suzuki M, Tamaki H (2013) Modulation of the cortical silent period elicited by single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci* 14:43.
- Korvenoja A, Huttunen J, Salli E, Pohjonen H, Martinkauppi S, Palva JM, Lauronen L, Virtanen J, Ilmoniemi RJ, Aronen HJ (1999) Activation of multiple cortical areas in response to somatosensory stimulation: combined magnetoencephalographic and functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 8:13–27.
- Kouchtir-Devanne N, Capaday C, Cassim F, Derambure P, Devanne H (2012) Task-dependent changes of motor cortical network excitability during precision grip compared to isolated finger contraction. *J Neurophysiol* 107:1522–1529.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD (1993) Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 471:501–519.
- Kukawadia S, Wagle-Shukla A, Morgante F, Gunraj C, Chen R (2005) Interactions between long latency afferent inhibition and interhemispheric inhibitions in the human motor cortex. *J Physiol* 563:915–924.
- Kwan HC, MacKay WA, Murphy JT, Wong YC (1978) Spatial organization of precentral cortex in awake primates. II. Motor outputs. *J Neurophysiol* 41:1120–1131.

- Lamsa K, Heeroma JH, Kullmann DM (2005) Hebbian LTP in feed-forward inhibitory interneurons and the temporal fidelity of input discrimination. *Nat Neurosci* 8:916–924.
- 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.
- Lefaucheur J-P et al. (2011) [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol* 41:221–295.
- Lei S, McBain CJ (2003) GABA B receptor modulation of excitatory and inhibitory synaptic transmission onto rat CA3 hippocampal interneurons. *J Physiol* 546:439–453.
- Lemon RN (1997) REVIEW ■: Mechanisms of Cortical Control of Hand Function. *The Neuroscientist* 3:389–398.
- Lemon RN (2008) Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* 31:195–218.
- Lemon RN, Griffiths J (2005) Comparing the function of the corticospinal system in different species: organizational differences for motor specialization? *Muscle Nerve* 32:261–279.
- Leocani L, Cohen LG, Wassermann EM, Ikoma K, Hallett M (2000) Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain J Neurol* 123 (Pt 6):1161–1173.
- Lerner A, Shill H, Hanakawa T, Bushara K, Goldfine A, Hallett M (2004) Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms. *NeuroImage* 21:904–913.
- Liepert J, Classen J, Cohen LG, Hallett M (1998a) Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 118:421–426.
- Liepert J, Wessel K, Schwenkreis P, Trillenber P, Otto V, Vorgerd M, Malin JP, Tegenthoff M (1998b) Reduced intracortical facilitation in patients with cerebellar degeneration. *Acta Neurol Scand* 98:318–323.
- Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG (2003) Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain J Neurol* 126:866–872.
- Maier MA, Illert M, Kirkwood PA, Nielsen J, Lemon RN (1998) Does a C3-C4 propriospinal system transmit corticospinal excitation in the primate? An investigation in the macaque monkey. *J Physiol* 511 (Pt 1):191–212.
- Marsden CD, Merton PA, Morton HB (1973) Is the human stretch reflex cortical rather than spinal? *Lancet Lond Engl* 1:759–761.
- Mavroudakis N, Caroyer JM, Brunko E, Zegers de Beyl D (1995) Abnormal motor evoked responses to transcranial magnetic stimulation in focal dystonia. *Neurology* 45:1671–1677.
- McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U (2006) The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 173:86–93.

- McDonnell MN, Ridding MC (2006) Transient motor evoked potential suppression following a complex sensorimotor task. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 117:1266–1272.
- McDonnell MN, Thompson PD, Ridding MC (2007) The effect of cutaneous input on intracortical inhibition in focal task-specific dystonia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 22:1286–1292.
- McKiernan BJ, Marcario JK, Karrer JH, Cheney PD (1998) Corticomotoneuronal postspike effects in shoulder, elbow, wrist, digit, and intrinsic hand muscles during a reach and prehension task. *J Neurophysiol* 80:1961–1980.
- McNeil CJ, Martin PG, Gandevia SC, Taylor JL (2011) Long-interval intracortical inhibition in a human hand muscle. *Exp Brain Res* 209:287–297.
- Merton PA, Morton HB (1980) Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 285:227.
- Meunier S, Garnero L, Ducorps A, Mazières L, Lehericy S, du Montcel ST, Renault B, Vidailhet M (2001) Human brain mapping in dystonia reveals both endophenotypic traits and adaptive reorganization. *Ann Neurol* 50:521–527.
- Meyer BU, Rörich S, Gräfin von Einsiedel H, Kruggel F, Weindl A (1995) Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. *Brain J Neurol* 118 (Pt 2):429–440.
- Mochizuki H, Huang Y-Z, Rothwell JC (2004) Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol* 561:331–338.
- Morishita T, Kubota S, Hirano M, Funase K (2014) Different modulation of short- and long-latency interhemispheric inhibition from active to resting primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. *Physiol Rep* 2:n/a–n/a.
- Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M (2001) Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 136:431–438.
- Muellbacher W, Ziemann U, Wissel J, Dang N, Kofler M, Facchini S, Boroojerdi B, Poewe W, Hallett M (2002) Early consolidation in human primary motor cortex. *Nature* 415:640–644.
- Muir RB, Lemon RN (1983) Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res* 261:312–316.
- Müller-Dahlhaus JFM, Orekhov Y, Liu Y, Ziemann U (2008) Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* 187:467–475.
- Münchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC (2002) Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 22:554–561.
- Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG (2004) Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 55:400–409.
- Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, Igasaki T, Sakata-Igasaki M, Mima T, Ikeda A, Shibasaki H (2005) Subthreshold low-frequency repetitive

- transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain J Neurol* 128:104–115.
- Nakajima K, Maier MA, Kirkwood PA, Lemon RN (2000) Striking differences in transmission of corticospinal excitation to upper limb motoneurons in two primate species. *J Neurophysiol* 84:698–709.
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H (1996) Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett* 210:45–48.
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H (1997) Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 498 (Pt 3):817–823.
- Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Shannon K, Marsden CD (1989) Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain J Neurol* 112 (Pt 3):681–697.
- Napier JR (1956) The prehensile movements of the human hand. *J Bone Joint Surg Br* 38-B:902–913.
- Nardone R, De Blasi P, Seidl M, Höller Y, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, Golaszewski S, Trinka E (2011) Cognitive function and cholinergic transmission in patients with subcortical vascular dementia and microbleeds: a TMS study. *J Neural Transm Vienna Austria* 196 118:1349–1358.
- Nelson AJ, Blake DT, Chen R (2009) Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol* 66:146–154.
- Ni Z, Chen R (2008) Short-interval intracortical inhibition: a complex measure. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 119:2175–2176.
- Ni Z, Gunraj C, Chen R (2007) Short interval intracortical inhibition and facilitation during the silent period in human. *J Physiol* 583:971–982.
- Ni Z, Gunraj C, Nelson AJ, Yeh I-J, Castillo G, Hoque T, Chen R (2009) Two phases of interhemispheric inhibition between motor related cortical areas and the primary motor cortex in human. *Cereb Cortex N Y N 1991* 19:1654–1665.
- Ni Z, Gunraj C, Wagle-Shukla A, Udupa K, Mazzella F, Lozano AM, Chen R (2011a) Direct demonstration of inhibitory interactions between long interval intracortical inhibition and short interval intracortical inhibition. *J Physiol* 589:2955–2962.
- Ni Z, Müller-Dahlhaus F, Chen R, Ziemann U (2011b) Triple-pulse TMS to study interactions between neural circuits in human cortex. *Brain Stimulat* 4:281–293.
- Nicoll RA (2004) My close encounter with GABA(B) receptors. *Biochem Pharmacol* 68:1667–1674.
- Niehaus L, von Alt-Stutterheim K, Rörich S, Meyer BU (2001) Abnormal postexcitatory and interhemispheric motor cortex inhibition in writer's cramp. *J Neurol* 248:51–56.

- Nordstrom MA, Butler SL (2002) Reduced intracortical inhibition and facilitation of corticospinal neurons in musicians. *Exp Brain Res* 144:336–342.
- Nudo RJ, Jenkins WM, Merzenich MM, Prejean T, Grenda R (1992) Neurophysiological correlates of hand preference in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 12:2918–2947.
- Opie GM, Ridding MC, Semmler JG (2015) Task-related changes in intracortical inhibition assessed with paired- and triple-pulse transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol* 113:1470–1479.
- Orth M, Rothwell JC (2004) The cortical silent period: intrinsic variability and relation to the waveform of the transcranial magnetic stimulation pulse. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 115:1076–1082.
- Ortu E, Deriu F, Suppa A, Tolu E, Rothwell JC (2008) Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *J Physiol* 586:5147–5159.
- Panizza M, Lelli S, Nilsson J, Hallett M (1990) H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kinds of dystonia. *Neurology* 40:824–828.
- Patton HD, Amassian VE (1954) Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 17:345–363.
- Perez MA, Lugholt BKS, Nyborg K, Nielsen JB (2004) Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans. *Exp Brain Res* 159:197–205.
- Peurala SH, Müller-Dahlhaus JFM, Arai N, Ziemann U (2008) Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 119:2291–2297.
- Phillips CG, Porter R (1977) Corticospinal neurones. Their role in movement. *Monogr Physiol Soc*:v–xii, 1–450.
- Pitler TA, Alger BE (1994) Differences between presynaptic and postsynaptic GABA_B mechanisms in rat hippocampal pyramidal cells. *J Neurophysiol* 72:2317–2327.
- Porcacchia P, Palomar FJ, Cáceres-Redondo MT, Huertas-Fernández I, Martín-Rodríguez JF, Carrillo F, Koch G, Mir P (2014) Parieto-motor cortical dysfunction in primary cervical dystonia. *Brain Stimulat* 7:650–657.
- Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, McNamara JO, White LE (2011) *Neurosciences*, 4ème édition. de boeck.
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Morgante F, Sant'Angelo A, Crupi D, Romano M, Messina C, Berardelli A, Girlanda P (2005) Corticospinal excitability during motor imagery of a simple tonic finger movement in patients with writer's cramp. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 20:1488–1495.
- Quartarone A, Bagnato S, Rizzo V, Siebner HR, Dattola V, Scalfari A, Morgante F, Battaglia F, Romano M, Girlanda P (2003) Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain J Neurol* 126:2586–2596.

- Quartarone A, Morgante F, Sant'angelo A, Rizzo V, Bagnato S, Terranova C, Siebner HR, Berardelli A, Girlanda P (2008) Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:985–990.
- Rathelot J-A, Strick PL (2006) Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:8257–8262.
- Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG (2008) Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol* 586:325–351.
- Reynolds C, Ashby P (1999) Inhibition in the human motor cortex is reduced just before a voluntary contraction. *Neurology* 53:730–735.
- Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC (1995a) Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 37:181–188.
- Ridding MC, Rothwell JC (1997) Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 105:340–344.
- Ridding MC, Rothwell JC (1999) Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 126:536–544.
- Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T (1995b) Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59:493–498.
- Ridding MC, Taylor JL, Rothwell JC (1995c) The effect of voluntary contraction on cortico-cortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 487 (Pt 2):541–548.
- Rijntjes M, Dettmers C, Büchel C, Kiebel S, Frackowiak RS, Weiller C (1999) A blueprint for movement: functional and anatomical representations in the human motor system. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 19:8043–8048.
- Rioutl-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, Donoghue JP (1998) Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat Neurosci* 1:230–234.
- Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, Pesenti A, Münchau A, Gerschlagel W, Webb RM, Rothwell JC (2004) Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. *J Physiol* 554:483–495.
- Roberts LV, Stinear CM, Lewis GN, Byblow WD (2008) Task-dependent modulation of propriospinal inputs to human shoulder. *J Neurophysiol* 100:2109–2114.
- Rona S, Berardelli A, Vacca L, Inghilleri M, Manfredi M (1998) Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord* 13:118–124.
- Rosenkranz K, Butler K, Williamon A, Cordivari C, Lees AJ, Rothwell JC (2008) Sensorimotor reorganization by proprioceptive training in musician's dystonia and writer's cramp. *Neurology* 70:304–315.
- Rosenkranz K, Butler K, Williamon A, Rothwell JC (2009) Regaining motor control in musician's dystonia by restoring sensorimotor organization. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 29:14627–14636.

- Rosenkranz K, Rothwell JC (2003) Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans. *J Physiol* 551:649–660.
- Rosenkranz K, Rothwell JC (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.
- Rosenkranz K, Williamon A, Butler K, Cordivari C, Lees AJ, Rothwell JC (2005) Pathophysiological differences between musician's dystonia and writer's cramp. *Brain J Neurol* 128:918–931.
- Roshan L, Paradiso GO, Chen R (2003) Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 151:330–337.
- Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 91:79–92.
- Rossini PM, Zarola F, Stalberg E, Caramia M (1988) Pre-movement facilitation of motor-evoked potentials in man during transcranial stimulation of the central motor pathways. *Brain Res* 458:20–30.
- Rothwell JC (1997) Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods* 74:113–122.
- Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD (1991) Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 76:159–200.
- Roy FD, Gorassini MA (2008) Peripheral sensory activation of cortical circuits in the leg motor cortex of man. *J Physiol* 586:4091–4105.
- Sailer A, Molnar GF, Cunic DI, Chen R (2002) Effects of peripheral sensory input on cortical inhibition in humans. *J Physiol* 544:617–629.
- Samargia S, Schmidt R, Kimberley TJ (2014) Shortened cortical silent period in adductor spasmodic dysphonia: evidence for widespread cortical excitability. *Neurosci Lett* 560:12–15.
- Sanes JN, Donoghue JP, Thangaraj V, Edelman RR, Warach S (1995) Shared neural substrates controlling hand movements in human motor cortex. *Science* 268:1775–1777.
- Sanes JN, Suner S, Donoghue JP (1990) Dynamic organization of primary motor cortex output to target muscles in adult rats. I. Long-term patterns of reorganization following motor or mixed peripheral nerve lesions. *Exp Brain Res* 79:479–491.
- Sanes JN, Wang J, Donoghue JP (1992) Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. *Cereb Cortex N Y N* 1991 2:141–152.
- Sanger TD, Garg RR, Chen R (2001) Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 530:307–317.
- Schieber MH, Hibbard LS (1993) How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* 261:489–492.

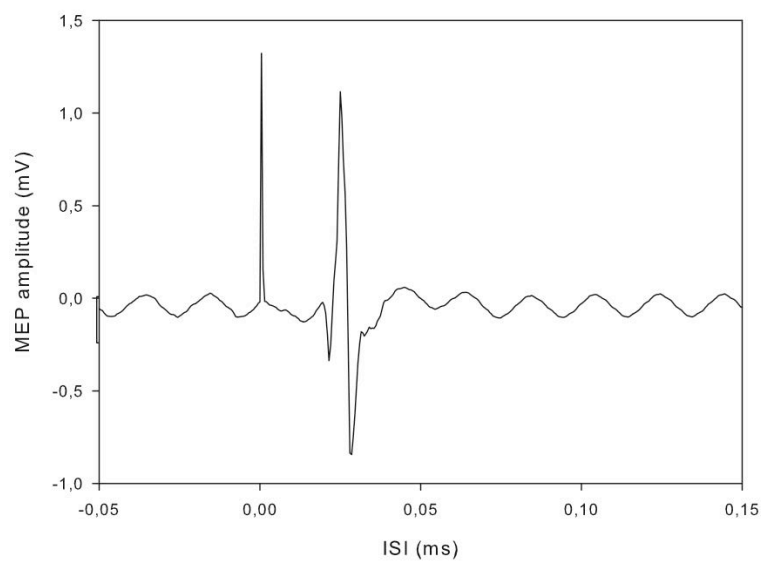
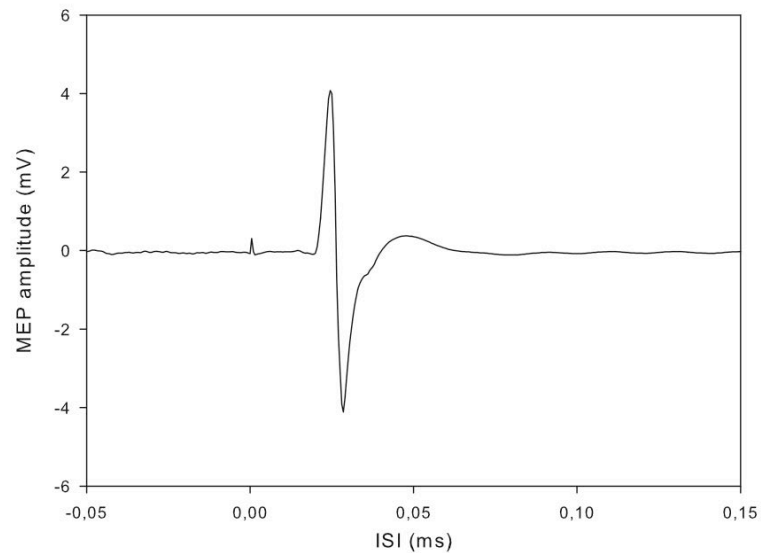
- Schieppati M, Trompetto C, Abbruzzese G (1996) Selective facilitation of responses to cortical stimulation of proximal and distal arm muscles by precision tasks in man. *J Physiol* 491 (Pt 2):551–562.
- Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, Addo A, Dertwinkel R, Zenz M, Malin JP, Tegenthoff M (1999) Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 270:137–140.
- Shimazu H, Maier MA, Cerri G, Kirkwood PA, Lemon RN (2004) Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 24:1200–1211.
- Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B (1998) Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 21:1209–1212.
- Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlager W, Rothwell JC, Frackowiak RSJ, Bhatia KP (2003) Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain J Neurol* 126:2710–2725.
- Silbert BI, Thickbroom GW (2013) Conditioning the cortical silent period with paired transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimulat* 6:541–544.
- Sohn YH, Hallett M (2004a) Surround inhibition in human motor system. *Exp Brain Res* 158:397–404.
- Sohn YH, Hallett M (2004b) Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 56:595–599.
- Sohn YH, Jung HY, Kaelin-Lang A, Hallett M (2003) Excitability of the ipsilateral motor cortex during phasic voluntary hand movement. *Exp Brain Res* 148:176–185.
- Sohn YH, Wiltz K, Hallett M (2002) Effect of volitional inhibition on cortical inhibitory mechanisms. *J Neurophysiol* 88:333–338.
- Stefan K, Kunesch E, Benecke R, Cohen LG, Classen J (2002) Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation. *J Physiol* 543:699–708.
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J (2000) Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain J Neurol* 123 Pt 3:572–584.
- Stinear CM, Byblow WD (2003) Role of intracortical inhibition in selective hand muscle activation. *J Neurophysiol* 89:2014–2020.
- Stinear CM, Byblow WD (2004) Impaired modulation of intracortical inhibition in focal hand dystonia. *Cereb Cortex N Y N 1991* 14:555–561.
- Stinear CM, Byblow WD (2005) Task-dependent modulation of silent period duration in focal hand dystonia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc* 20:1143–1151.
- Stoney SD, Thompson WD, Asanuma H (1968) Excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation: effective extent of stimulating current. *J Neurophysiol* 31:659–669.

- Swayne O, Rothwell J, Rosenkranz K (2006) Transcallosal sensorimotor integration: effects of sensory input on cortical projections to the contralateral hand. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 117:855–863.
- Tamburin S, Fiaschi A, Andreoli A, Marani S, Zanette G (2005) Sensorimotor integration to cutaneous afferents in humans: the effect of the size of the receptive field. *Exp Brain Res* 167:362–369.
- Tamburin S, Manganotti P, Zanette G, Fiaschi A (2001) Cutaneomotor integration in human hand motor areas: somatotopic effect and interaction of afferents. *Exp Brain Res* 141:232–241.
- Tamura Y, Ueki Y, Lin P, Vorbach S, Mima T, Kakigi R, Hallett M (2009) Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Brain J Neurol* 132:749–755.
- Terao Y, Ugawa Y (2002) Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 19:322–343.
- Tergau F, Wanschura V, Canelo M, Wischer S, Wassermann EM, Ziemann U, Paulus W (1999) Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 124:447–454.
- Tinazzi M, Farina S, Edwards M, Moretto G, Restivo D, Fiaschi A, Berardelli A (2005) Task-specific impairment of motor cortical excitation and inhibition in patients with writer's cramp. *Neurosci Lett* 378:55–58.
- Tinazzi M, Farina S, Tamburin S, Facchini S, Fiaschi A, Restivo D, Berardelli A (2003) Task-dependent modulation of excitatory and inhibitory functions within the human primary motor cortex. *Exp Brain Res* 150:222–229.
- Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC (2000) Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol* 523 Pt 2:503–513.
- Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC (1996) Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 101:263–272.
- Tokuno H, Nambu A (2000) Organization of nonprimary motor cortical inputs on pyramidal and nonpyramidal tract neurons of primary motor cortex: An electrophysiological study in the macaque monkey. *Cereb Cortex N Y N* 10:58–68.
- Ueno S, Tashiro T, Harada K (1988) Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl Phys* 64:5862–5864.
- Vallence A-M, Schneider LA, Pitcher JB, Ridding MC (2014) Long-interval facilitation and inhibition are differentially affected by conditioning stimulus intensity over different time courses. *Neurosci Lett* 570:114–118.
- Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M (1992) Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:355–364.
- Vesia M, Monteon JA, Sergio LE, Crawford JD (2006) Hemispheric asymmetry in memory-guided pointing during single-pulse transcranial magnetic stimulation of human parietal cortex. *J Neurophysiol* 96:3016–3027.

- Vesia M, Yan X, Henriques DY, Sergio LE, Crawford JD (2008) Transcranial magnetic stimulation over human dorsal-lateral posterior parietal cortex disrupts integration of hand position signals into the reach plan. *J Neurophysiol* 100:2005–2014.
- Voller B, St Clair Gibson A, Lomarev M, Kanchana S, Dambrosia J, Dang N, Hallett M (2005) Long-latency afferent inhibition during selective finger movement. *J Neurophysiol* 94:1115–1119.
- Wassermann EM, McShane LM, Hallett M, Cohen LG (1992) Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:1–8.
- Wassermann EM, Samii A, Mercuri B, Ikoma K, Oddo D, Grill SE, Hallett M (1996) Responses to paired transcranial magnetic stimuli in resting, active, and recently activated muscles. *Exp Brain Res* 109:158–163.
- Weise D, Schramm A, Stefan K, Wolters A, Reiners K, Naumann M, Classen J (2006) The two sides of associative plasticity in writer's cramp. *Brain J Neurol* 129:2709–2721.
- Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD (1994) The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93:138–146.
- Werhahn KJ, 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 (Pt 2):591–597.
- Yang H-W, Lemon RN (2003) An electron microscopic examination of the corticospinal projection to the cervical spinal cord in the rat: lack of evidence for cortico-motoneuronal synapses. *Exp Brain Res* 149:458–469.
- Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M (2005) Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 116:775–779.
- Ziemann U (2003) Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol* 56:226–231.
- Ziemann U (2004) TMS and drugs. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol* 115:1717–1729.
- Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M (1998a) Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 51:1320–1324.
- Ziemann U, Lönnecker S, Paulus W (1995) Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain J Neurol* 118 (Pt 6):1437–1446.
- Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W (1996a) Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 40:367–378.
- Ziemann U, Rothwell JC (2000) I-waves in motor cortex. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc* 17:397–405.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996b) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 496 (Pt 3):873–881.

- Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W (1998b) Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 511 (Pt 1):181–190.
- Zittel S, Bäumer T, Liepert J (2007) Modulation of intracortical facilitatory circuits of the human primary motor cortex by digital nerve stimulation. *Exp Brain Res* 176:425–431.

Annexe



Annexe 1 : PEM obtenu chez un sujet dans le muscle FDI (en haut) et dans le muscle ADM (en bas) lors de la tâche d'abduction. Les deux PEMs ont chez ce sujet (et comme tous les autres sujets) une forme différente, écartant la possibilité d'un effet « cross talk »

Les mouvements sont le résultat de contractions musculaires dont l'organisation spatio-temporelle est régie par des structures cérébrales et médullaires. Étudier les circuits qui les sous-tendent est une étape indispensable pour renforcer nos connaissances des mécanismes à l'origine de la commande des mouvements volontaires et pour mieux comprendre la pathophysiologie des mouvements anormaux. Les muscles squelettiques sont innervés par les motoneurones α de la moelle épinière qui à leur tour sont influencés par des neurones des aires corticales motrices. Cette voie descendante constitue la voie corticomotoneuronale (CM) et est responsable de l'exécution des mouvements volontaires. Le cortex moteur primaire est considéré comme une structure clé, au cœur du système, permettant l'intégration complexe de nombreuses influences multi-régions pour conduire aux comportements moteurs adéquats. Les interactions qui existent entre les différents groupes de neurones au sein de M1 influent en dernier lieu sur la sortie motrice. De la balance complexe entre ces influences inhibitrices et excitatrices, locales ou à distance va dépendre l'état d'excitabilité des cellules CM contrôlant les différents muscles. L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier comment évoluent certains de ces mécanismes excitateurs ou inhibiteurs du cortex moteur primaire lorsque la commande motrice volontaire d'un muscle de l'index est modifiée. Nous avons étudié le rôle de ces mécanismes dans les changements d'excitabilité de la voie CM qui accompagnent la contraction tonique volontaire du muscle premier *interosseus dorsalis* (FDI) en comparant une tâche simple mais peu naturelle : l'abduction de l'index, et une tâche naturelle plus complexe: la pince pouce-index et la condition de repos musculaire. Nous avons également étudié l'effet de la commande motrice sur l'interaction entre deux de ces mécanismes inhibiteurs, l'un à longue latence, la LICI, l'autre à courte latence, la SICI. Enfin nous avons souhaité évaluer le décours temporel de ces mécanismes dans un cadre pathologique tâche-dépendant: la crampe de l'écrivain. Pour cela, nous avons utilisé la technique d'électromyographie de surface pour enregistrer les potentiels moteurs évoqués par la Stimulation Magnétique Transcrânienne. Nous avons mis en évidence une modulation tâche-dépendante de la LICI. Par rapport à la tâche d'abduction simple, la LICI s'estompait plus tôt lors de la tâche de pince pouce-index, traduisant une désinhibition plus précoce lors d'un mouvement plus complexe. Nous avons observé, et ce pour la première fois dans la littérature, une phase de facilitation nette qui suivait cette désinhibition, et qui était absente lorsque le muscle était au repos. Ces résultats sont également visibles dans un muscle voisin du FDI, non engagé dans la tâche; cela suggère que les mécanismes à l'origine de la facilitation sont impliqués dans l'activité volontaire sans spécificité topographique. L'interaction entre la LICI et la SICI n'a pas été modifiée par la tâche effectuée, laissant penser qu'elle n'est pas impliquée dans les changements d'excitabilité tâche-dépendants. Enfin, il apparaît que la désinhibition est retardée chez les sujets dystoniques quand le muscle est engagé dans un mouvement complexe de pince pouce-index mais pas dans une tâche simple d'abduction de l'index en comparaison à des sujets contrôles. Ces résultats illustrent le fait que lors d'un mouvement plus complexe, l'efficacité des circuits inhibiteurs du cortex moteur primaire est modifiée, ce qui permet de réguler l'activité des cellules CM, afin d'adapter la commande motrice au mouvement souhaité. Le fait que cette désinhibition soit retardée dans une tâche complexe (proche de la tâche affectée) mais pas dans une tâche simple chez les patients atteints d'une crampe de l'écrivain suggère que les mécanismes à l'origine de la désinhibition pourraient participer aux troubles moteurs qui caractérisent la maladie.