

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Contribution du globus pallidus lors de la locomotion sous guidage
visuel**

Présenté par :

Irène Arto

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

John Kalaska, président-rapporteur

Trevor Drew, directeur de recherche

Serge Rossignol, membre du jury

Aout 2014

Résumé

Les nombreuses études cliniques sur les maladies affectant les noyaux gris centraux (NGC) ont montré l'importance des déficits moteurs engendrés par un dysfonctionnement de ces structures. La locomotion est particulièrement affectée chez ces patients, ce qui suggère un rôle important des NGC dans le contrôle de celle-ci. En revanche, très peu d'études fondamentales ont enregistré l'activité des neurones des NGC durant la locomotion chez des modèles intacts. Le globus pallidus, en tant qu'une des principales structures de sortie des NGC, constitue une cible idéale pour étudier le signal transmis par les NGC au thalamus et au tronc cérébral. L'objectif de notre étude est de mieux comprendre la contribution que joue le segment externe du globus pallidus (GPe) dans le contrôle de la locomotion sous guidage visuel.

Cette étude constitue le premier rapport d'enregistrements de l'activité des neurones du GPe lors de modifications volontaires de la marche sous guidage visuel. Notre hypothèse générale est que le GPe contribue au contrôle de la locomotion, et particulièrement lors des modifications de la marche. Nous avons enregistré l'activité des neurones du GPe de chats au repos, puis marchant sur un tapis et enjambant des obstacles. Nos résultats ont révélé que la plupart des cellules montraient peu de changements lors de la locomotion non-obstruée par rapport au repos. En revanche, la moitié des neurones enregistrés présentaient une modulation significative de leur décharge durant l'enjambement de l'obstacle. Nous avons observé une majorité de ces cellules qui diminuaient leur fréquence et un tiers de neurones qui l'augmentaient pendant le pas modifié, suggérant que le GPe exerce sur le mouvement un contrôle dépendant du contexte, permettant sélectivement l'augmentation ou la diminution de l'activité motrice. De plus, presque toutes les cellules déchargeaient durant la totalité de la phase de balancement du membre antérieur controlatéral, ce qui semble indiquer une contribution du GPe dans le timing et la durée de cette phase. Finalement, la moitié des neurones présentaient un changement réciproque entre la condition de lead et la condition de trail. Ce résultat suggère que le GPe participerait à la sélection d'action du membre lors des modifications de la marche. Nos résultats illustrent la complexité de l'activité du GPe lors de la locomotion sous guidage visuel et ils sont compatibles avec une contribution plus générale au mouvement que celle exercée par le cortex moteur.

Mots-clefs : globus pallidus ; modification de la marche ; sélection d'action ; contrôle du mouvement

Abstract

The breadth of clinical studies on diseases affecting the basal ganglia (BG) showed the great degree of the motor deficits induced by a dysfunction of these structures. Locomotion is especially affected in these patients, suggesting a major role of the BG in its control. However, very few fundamental studies have recorded the activity of neurons in the BG during locomotion in intact models. The globus pallidus, as one of the main output structure of BG, is an ideal target for studying the signal transmitted by these nuclei to the thalamus and brainstem. The aim of our study is to better understand the contribution of the external segment of the globus pallidus (GPe) in the control of visually guided locomotion.

This study is the first record of the activity of neurons in the GPe during visually guided gait modifications. Our general hypothesis is that the GPe contributes to the control of locomotion, preferentially during gait modifications. We recorded the activity of neurons in the GPe of cats at rest and then walking on a treadmill and stepping over obstacles. Our results indicated that most cells showed little change during unobstructed locomotion, in comparison to resting activity. However, half of the recorded neurons showed a significant modulation of their discharge during the step over the obstacle. We observed a majority of these cells that decreased their frequency and a third of the neurons which increased their activity during the modified step, thus suggesting that the GPe has a context-dependant control over the movement, allowing the selective increase or decrease of the motor activity. Furthermore, most cells were modulated during the entire swing phase of the contralateral forelimb, suggesting a contribution of GPe in the timing and duration of this phase. Finally, half of the neurons showed a reciprocal change between the lead and the trail conditions. This result suggests that the GPe may be involved in the action selection of the limb during gait modifications. Our results thus illustrate the great complexity of the activity of GPe neurons during visually guided locomotion and they are compatible with a more general contribution of this structure to movement control than that exerted by the motor cortex.

Keywords: globus pallidus ; gait modification ; action selection ; movement control

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Liste des figures.....	v
Liste des abréviations.....	vi
Remerciements.....	viii
Introduction générale.....	1
I. Revue de la littérature.....	1
I.1. Contrôle de la locomotion de base.....	1
I.1.A. Mécanismes intrinsèques.....	1
I.1.B. Influence des afférences périphériques.....	4
I.1.C. Influence supraspinale.....	6
I.2. Contrôle de la locomotion sous guidage visuel.....	12
I.2.A. Système latéral.....	12
I.2.B. Cortex pariétal postérieur.....	18
I.3. Noyaux gris centraux.....	23
I.3.A. Structure et organisation.....	23
I.3.B. Maladies affectant les noyaux gris centraux.....	27
I.3.C. Contrôle du mouvement par les NGC.....	29
I.4. Globus pallidus.....	32
I.5. Hypothèses.....	47
I.6. Rôle des NGC lors de la locomotion de base.....	51
II. Objectifs.....	53
III. Méthodes et matériel.....	54
IV. Résultats.....	59
Activité spontanée des neurones du globus pallidus au repos.....	62
Activité des neurones du GP lors de la locomotion non-obstruée : contrôle.....	64

Modification volontaire de la marche	67
V. Discussion	77
Activité spontanée des neurones pallidaux au repos	77
Locomotion non-obstruée	79
Modification volontaire de la marche	80
Conclusion - Implications pour le contrôle de la locomotion	98
Bibliographie.....	98

Liste des figures

Figure 1: Anatomie des noyaux gris centraux chez l'homme.

Figure 2: Organisation des connexions entre les différentes structures des noyaux gris centraux.

Figure 3: Variations moyennes des décharges des neurones pallidaux échantillonnés, selon l'amplitude du mouvement et séparées selon la nature de la corrélation (positive (A) ou négative (B)).

Figure 4: Reconstitution histologique indiquant la localisation approximative des cellules enregistrées dans le segment externe du globus pallidus (GPe) d'un des deux chats lors des trajets d'électrode, en coupe sagittale.

Figure 5: Activité neuronale de deux cellules lors du repos.

Figure 6: *A.* Histogramme de distribution des valeurs du taux de décharge moyen (TC) des cellules enregistrées au repos. *B.* Histogramme présentant la répartition des coefficients de variation des ISIs neurones lors du repos.

Figure 7: Trois exemples de la décharge des cellules dans le GP lors de la locomotion non-obstruée.

Figure 8: Graphique en nuages de points, présentant les valeurs des taux moyens de décharge au repos et des taux moyens lors de la locomotion non-obstruée des neurones.

Figure 9: Activité EMG moyennée des muscles du membre antérieur controlatéral durant la marche.

Figure 10: Graphique en nuage de points présentant la comparaison des taux de décharge moyens (TC) lors du contrôle et durant la locomotion obstruée pour les 17 neurones non modulés lors de la modification volontaire de la marche.

Figure 11: Trois exemples de l'activité neuronale moyennée de cellules montrant un changement de leur décharge durant l'enjambement de l'obstacle.

Figure 12: Exemples de deux neurones montrant un changement de leur décharge lors de la condition de trail.

Figure 13: Graphiques en nuage de points présentant le changement de fréquence des 13 neurones modulés en condition de lead (*A*) et 10 neurones modulés en condition de trail (*B*) durant la locomotion obstruée par rapport à l'activité lors du contrôle (locomotion non-obstruée).

Liste des abréviations

Br : Brachialis

CIB : Cleidobrachialis

CM : Cortex moteur

co : controlatéral

CPG: Central pattern generator

CPP : Cortex pariétal postérieur

CST : Voie corticospinale

CV : Coefficient de variation

DBS : Deep brain stimulation

EDC : Extensor digitorum communis

EMG: Electromyogramme

EN : Noyau entopédonculaire

FC : Fréquence instantanée moyenne

FOG : Freezing of gait

FRA: Flexor reflex afferents

GP : Globus pallidus

GPe : Segment externe du globus pallidus

GPi : Segment interne du globus pallidus

HD : Maladie de Huntington

HFP : High-frequency pausers

i : ipsilatéral

ISI : Intervalle interspike

kg : kilogramme

Lead : condition impliquant le franchissement de l'obstacle par le membre antérieur controlatéral en premier

LFB : Low-frequency bursters

MPG : Motor pattern generator

MPTP : 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

MRF: Formation réticulée médullaire

MSN : Medium spiny projection neurons

m/s : mètres/secondes
NGC : Noyaux gris centraux
NR : Noyau rouge
NST : Noyau sous-thalamique
PD : Maladie de Parkinson
PEH : Histogramme péri-événement
PPN : Noyau pédonculo-pontin
PRMF : Formation réticulée ponto-médullaire
Raster : Image matricielle (formée d'une matrice de points colorés)
RST: Voie réticulospinale
RuST : Voie rubrospinale
SNc : Substance noire pars compacta
SNr : Substance noire pars reticulata
Srt : Sartorius
St : Semitendinosus
TC : Taux de décharge moyen
Trail : condition impliquant le franchissement de l'obstacle par le membre antérieur controlatéral en deuxième
TriL : Triceps brachii lateral head
TrM : Teres major
TTX : Tétrodotoxine
VA : Noyau ventral antérieur du thalamus
VL : Vastus lateralis
VST : Voie vestibulospinale

Remerciements

Je souhaite en premier lieu exprimer chaleureusement ma reconnaissance envers mon directeur de recherche, le Dr. Trevor Drew, pour son soutien, sa patience et ses précieux conseils durant ces trois années de Maîtrise. J'ai eu la chance d'apprendre sous la tutelle d'un chercheur d'exception, qui m'a donné l'opportunité de mener à terme un projet stimulant et m'a fait bénéficier de son expérience tout au long de ma Maîtrise.

Je tiens également à remercier le Dr. Serge Rossignol et le Dr. John Kalaska, qui formaient mon comité de parrainage ainsi que mon jury d'examen de Mémoire, pour leurs corrections sur mon document et le suivi qu'ils m'ont offert durant mon parcours.

Ce projet de recherche n'aurait pu aboutir sans l'aide inestimable des techniciennes du laboratoire, Natacha De Silva et France Lebel. Un grand merci pour votre présence lors de l'entraînement des chats ainsi qu'à toutes les expériences, sans compter votre contribution à la très belle ambiance dans le labo! Une pensée également pour France Gauthier, grâce à qui chaque chirurgie était méticuleusement préparée. Je tiens aussi à remercier mes collègues, Julia Léonard et Toshi Nakajima, qui étaient toujours prêts à répondre à mes questions et à partager leur expérience dans le domaine de la recherche et de l'écriture scientifique.

Merci à ma famille pour leur support et leurs encouragements, et ce malgré les milliers de kilomètres qui nous séparent présentement. La confiance qu'ils m'accordent et la compréhension dont ils font preuve envers mes choix sont très chères à mes yeux.

Enfin, un message tout particulier à celui qui fut l'une de mes plus belles rencontres durant ces trois années. Hugo, merci d'avoir été là pour moi sans faille à chaque instant. Mon temps au laboratoire s'achève, mais notre histoire, elle, est loin d'être terminée et je suis heureuse de commencer un nouveau chapitre de ma vie à tes côtés.

Introduction générale

Toutes les espèces animales partagent les mêmes objectifs ultimes au cours de leur vie : se nourrir, se reproduire et échapper aux prédateurs. Ces trois buts ont un point en commun, qui est le besoin de se déplacer à travers l'environnement, que ce soit pour rechercher un partenaire sexuel ou une source de nourriture, ou bien encore pour trouver un abri. La locomotion, pratiquée sous différentes formes à travers le règne animal (marche, vol, nage, reptation), est donc indispensable à la survie de tout individu. Chaque type de locomotion possède des caractéristiques et un fonctionnement très spécifiques, mais la marche quadrupède demeure probablement la plus complexe, puisqu'elle implique une variation de la coordination entre les quatre membres à travers différentes allures. Cette complexité justifie le grand intérêt que suscite l'étude de son contrôle par le système nerveux dans la communauté scientifique. De nombreux travaux ont établi les bases de ce contrôle et des études plus récentes continuent sans cesse d'élargir nos connaissances dans ce domaine.

A travers ce mémoire, nous avons choisi de nous pencher sur un aspect très précis de ce contrôle locomoteur, qui est la contribution des noyaux gris centraux, structures jouant un rôle majeur dans la régulation des mouvements. Nous étudierons plus précisément l'influence du globus pallidus lors de la locomotion sous guidage visuel.

I. Revue de la littérature

I.1. Contrôle de la locomotion de base

I.1.A. Mécanismes intrinsèques

Les expériences réalisées par Sherrington (1910) au début du XXème siècle ont démontré que le chat spinal pouvait produire des contractions alternées rythmiques des membres postérieurs, ce qui suppose que les inputs supraspinaux ne sont pas indispensables à la production de mouvements locomoteurs de base. Selon sa théorie, la locomotion serait un patron moteur induit par une alternance de réponses réflexes. En parallèle à la théorie des réflexes de Sherrington, Graham Brown (1911) a proposé une idée divergente en démontrant, chez le chat spinal dont les racines dorsales ont été sectionnées, qu'il était possible de générer cette même alternance entre les muscles fléchisseurs et extenseurs dans les membres postérieurs, et ce en l'absence

d'afférences périphériques (théorie de genèse centrale). Les réflexes étudiés par Sherrington ne seraient donc pas nécessaires pour la production des mouvements des membres, qui seraient générés par un réseau local d'interneurones. Il a ainsi proposé sa théorie des demi-centres, selon laquelle la moelle contient deux groupes d'interneurones, un demi-centre extenseur et un demi-centre fléchisseur, responsables respectivement de l'activation des muscles extenseurs et fléchisseurs. L'inhibition réciproque de ces demi-centres permettrait l'activité rythmique de la locomotion.

A l'exception des travaux de Brown, la première moitié du XXème siècle n'a pas été marquée par de grands progrès dans l'étude de la genèse de la locomotion. Ce n'est qu'une cinquantaine d'années plus tard qu'un nouvel intérêt pour le domaine a vu le jour, suite aux travaux sur les « flexor reflex afferents » (FRA) effectués par Jankowska et al (1967). Ils ont réalisé des enregistrements d'interneurones et de motoneurones dans la moelle épinière pendant la locomotion induite par des injections de L-DOPA (précurseur de la dopamine, adrénaline et noradrénaline). Ces enregistrements ont montré les interactions inhibitrices entre les interneurones générant la flexion et ceux responsables de l'extension, et ce en présence ou non des afférences sensorielles. Cette activité neuronale constituerait la base de la théorie des demi-centres de Brown. La série d'expériences réalisées par Jankowska et Lundberg durant les années suivantes fut le point de départ de nombreuses études portant sur la genèse de la locomotion par la moelle épinière et sa modulation pharmacologique (voir Rossignol, 1996 pour revue). Si la moelle épinière ne produirait que la flexion et l'extension des muscles, la question qui se posait alors était comment arrive-t-on à un patron d'activité impliquant l'activation séquentielle et dans un ordre précis des groupes de muscles fléchisseurs et extenseurs, qui ont chacun leur « signature » spécifique? Jankowska et Lundberg (1967) ont proposé que le patron locomoteur soit façonné par les afférences périphériques à partir de la simple activité alternée des fléchisseurs et extenseurs produite par la moelle.

Central pattern generator

Une dizaine d'années plus tard, Grillner (1975, 1981) a apporté des preuves démontrant que le patron locomoteur généré par la moelle épinière était d'une plus grande complexité que le modèle des demi-centres initialement proposé par Brown (1911) et Jankowska et Lundberg

(1967). En effet, le maintien de ce patron suite à la déafférentation bilatérale des membres postérieurs chez le chat décérébré a permis à Grillner and Zangger (1979) de conclure que ce patron locomoteur complexe est produit de manière intrinsèque par un réseau d'interneurones dans la moelle chez le chat, le « central pattern generator » (CPG), ou générateur central de patron. Les expériences de Grillner et Zangger ont démontré que ce CPG ne produit pas la simple alternance des fléchisseurs et extenseurs mais plutôt un patron détaillé, déterminant séquentiellement le début et la fin de l'activité de chaque muscle au bon instant lors de la locomotion.

CPG et coordination inter-membres

Suite à sa démonstration de la présence du CPG, Grillner (1975) a proposé que chaque membre des tétrapodes possède son propre CPG qui peut générer le patron approprié pour ce membre (Grillner & Zangger, 1974; Grillner & Wallen, 1985). Cette hypothèse a été confirmée quelques années plus tard par les expériences de Yanagihara et al (1993), qui ont démontré qu'un chat décérébré pouvait adapter sa locomotion afin de marcher sur un tapis roulant composé de ceintures distinctes pour chaque membre, dont les vitesses pouvaient être différentes entre côté gauche et côté droit (« split belt »). Ces expériences suggéraient la présence d'un CPG par côté de l'animal. A partir de leurs travaux chez le lapin décapité et spinalisé, Viala et Buser (1971) avaient auparavant proposé qu'il existe un CPG pour les membres antérieurs et un pour les membres postérieurs. La combinaison de ces résultats est compatible avec l'hypothèse de Grillner, selon laquelle il y aurait 4 CPGs chez les tétrapodes, soit un par membre. Les différentes combinaisons de connexions entre ces CPGs permettraient un changement d'allure (trot, galop) par la transition entre synchronie et alternance.

Suite à sa première hypothèse concernant la présence d'un CPG par membre chez les tétrapodes, Grillner a ensuite précisé cette idée en proposant que le réseau de CPGs responsable de la locomotion soit constitué de plusieurs CPGs unitaires contrôlant chacun un groupe de muscles d'une articulation précise et interagissant avec les autres pour former différents types de couplages (Grillner, 1981). Les CPGs responsables de muscles synergiques sont mutuellement excitateurs alors que ceux contrôlant des activations alternées s'inhibent de manière réciproque (Grillner et Wallen, 1985). Ces CPGs unitaires sont nécessaires pour la flexibilité dans les

patrons d'activité EMG des muscles d'un membre, permettant une locomotion en avant ou en arrière

Résumé

Les expériences réalisées depuis le début du XX^{ème} siècle ont ainsi apporté une vision plus précise du contrôle de la locomotion. Les différents groupes de recherche ont démontré que les afférences périphériques et les inputs supraspinaux ne sont pas nécessaires à la locomotion de base, qui est produite de manière intrinsèque par la moelle (Grillner et Zangger, 1979 ; Pearson and Rossignol, 1991). Cependant, elles modifient certaines caractéristiques du patron de marche produit par le CPG et adaptent la locomotion au terrain, notamment par l'exécution de modifications volontaires de la marche. Ainsi, la locomotion de base est produite par un circuit neuronal spinal et est modulée par les informations sensorielles et les afférences des centres supérieurs afin d'adapter la marche à l'environnement.

Nous allons dans un premier temps nous intéresser à la modulation par les afférences périphériques.

I.1.B. Influence des afférences périphériques

Lors des mouvements, le système nerveux central utilise un grand nombre de récepteurs sensoriels afin de produire un patron moteur adéquat aux contraintes environnementales. Les informations peuvent ainsi provenir de la peau, des muscles et des articulations. Elles jouent un rôle important dans la modulation du mouvement et particulièrement lors de la locomotion.

Nous allons les discuter selon deux catégories, les informations cutanées et les informations proprioceptives.

Informations cutanées

Sherrington fut l'un des premiers à suggérer que les informations cutanées ne sont pas indispensables à la locomotion (Sherrington, 1910). Il a en effet observé que la dénervation cutanée complète des pieds des membres antérieurs et postérieurs du chat n'affecte que très peu la production du patron locomoteur de base. Des expériences de dénervation de la face plantaire du pied du chat réalisées plus tard, chez le chat spinal par, Bouyer et Rossignol (1998, 2003) ont

confirmé que les déficits observés lors de la locomotion non obstruée sur une surface plane sont mineurs. En revanche, une tâche plus complexe, comme marcher sur les barreaux d'une échelle, a révélé l'importance des afférences cutanées pour la locomotion dans des conditions plus exigeantes.

Si les inputs cutanés ne sont pas nécessaires pour la genèse d'un patron locomoteur de base, plusieurs études ont cependant montré qu'ils contribuent à la modulation de celui-ci. Ils sont notamment importants pour le contrôle de la transition entre les différentes phases du cycle de marche (Rossignol et al, 2006), ainsi que pour la correction des mouvements suite au trébuchement, comme l'a démontré Forssberg (1975, 1977, 1979) dans ses expériences. Un stimulus tactile appliqué sur la face dorsale du membre postérieur durant sa phase de balancement va en effet provoquer une flexion exagérée de ce membre (« stumbling corrective reaction »). En revanche, le même stimulus appliqué pendant la phase d'appui augmente l'activité des extenseurs. Sur la base de ces résultats, Forssberg a alors suggéré que la modulation du patron locomoteur par les informations sensorielles cutanées varie selon la phase du cycle de marche. Il s'agit de « phase-dependent modulation ».

Informations proprioceptives

L'autre catégorie d'information sensorielle est d'origine proprioceptive. Les mécanorécepteurs qui renseignent sur la position des membres et sur la sensation de mouvement sont situés dans les muscles et les articulations. Comme les afférences cutanées, les informations proprioceptives ne sont pas nécessaires pour la production du patron locomoteur de base. Des expériences de dénervation des fléchisseurs de la cheville n'ont révélé que peu d'effets sur la locomotion chez le chat intact (Carrier et al, 1997).

Tout comme les inputs cutanés, l'information proprioceptive peut elle aussi moduler la locomotion. Severin (1970) fut l'un des premiers à montrer que le feedback produit par les afférences musculaires primaires de type Ia des fuseaux neuromusculaires contribuerait fortement à l'activité des extenseurs de la cheville lors de la phase d'appui, en produisant le réflexe d'étirement. Ce réflexe entraîne l'inhibition de l'activité des fléchisseurs, ce qui stabilise la trajectoire des pattes durant la locomotion (Duysens and Pearson, 1980).

Des expériences réalisées quelques années plus tard chez des chats spinaux ont démontré que le patron d'activation des fléchisseurs n'est pas uniquement relié à l'état d'étirement de la cheville mais qu'il varie selon la position de la patte au complet. La position de l'articulation de la hanche influence ainsi l'initiation de la locomotion fictive. Lorsque celle-ci est placée en flexion, la durée d'activation des muscles fléchisseurs diminue (Pearson & Rossignol 1991). Chez le chat intact ou spinal, l'extension manuelle de la hanche provoque la flexion immédiate de la patte, suivie par une autre phase d'extension (Grillner and Rossignol, 1978 ; Andersson et Grillner, 1981, 1983).

Des études de stimulation ont montré que les inputs de l'organe de Golgi (à l'origine des afférences primaires Ib), excitent les motoneurons à travers un circuit actif uniquement durant la locomotion (Gossard et al, 1994). Les inputs des fibres Ib participeraient au support de poids durant la phase d'appui et au rythme du cycle de marche en inhibant la contraction des fléchisseurs. La fin de la phase d'appui et le début de la phase de balancement seraient alors signalés par l'interruption de ces inputs des fibres Ib (Whelan et al, 1995). Ces expériences semblent supporter l'idée que les afférences proprioceptives permettent l'adaptation de la marche à la vitesse du tapis en modulant la durée de la phase d'appui (Rossignol et al, 2006).

Résumé

Les études mentionnées précédemment ont montré que les afférences cutanées et proprioceptives ne sont pas nécessaires pour que la moelle produise le patron locomoteur de base, mais qu'elles influencent ce dernier, en contrôlant notamment la transition entre les phases du cycle de marche, et peuvent le moduler en fonction des stimuli extéroceptifs et proprioceptifs. La moelle épinière et les afférences périphériques qui y parviennent ne sont toutefois pas suffisantes pour assurer une locomotion fluide lorsque l'environnement comporte des obstacles à contourner ou à enjamber. Les modifications volontaires de la marche qui sont alors requises sont en effet sous contrôle de plusieurs structures supraspinales.

I.1.C. Influence supraspinale

L'influence des structures supraspinales est indispensable pour l'initiation de la locomotion volontaire, le contrôle de la posture ainsi que les modifications volontaires de la marche. Les

chats spinaux sont en effet incapables d'effectuer ces modifications de la locomotion et n'ont que très peu de support de poids au niveau de l'arrière train caudalement à la lésion. Les afférences supraspinales de la moelle épinière sont transmises à travers deux réseaux distincts, le système médian et le système latéral, qui sont distingués par la terminaison des fibres descendantes dans la moelle épinière. Les lésions du système médian entraînent principalement des défauts de posture tandis que les lésions du système latéral induisent des déficits dans le contrôle des mouvements distaux (Kuypers, 1963).

Système médian

Le système médian rassemble les voies vestibulo- et réticulospinales, qui descendent dans le funicule ventral et dans la partie ventrale du funicule latéral de la moelle et innervent la musculature proximale et axiale (Drew et Rossignol, 1984).

Voie réticulospinale

Lésions

L'idée que la voie réticulospinale (RST) contribue au contrôle de la posture en exerçant un effet inhibiteur ou excitateur sur les motoneurones à tous les niveaux du système nerveux a probablement pour origine les expériences réalisées par Rhines et Magoun (1946) sur la formation réticulée. Plus récemment, des études de lésion ont montré des résultats compatibles avec les observations de Rhines et Magoun. La lésion de la RST produit en effet des déficits au niveau de la posture et du support du poids par les membres postérieurs chez le chat immobile debout, et lors de la locomotion (Eidelberg et al, 1981 ; Bem et al, 1995 ; Brustein et Rossignol, 1998)

En plus des problèmes de posture, plusieurs études ont démontré qu'une lésion des quadrants ventraux de la moelle épinière, qui contiennent notamment les fibres de la RST, entraîne une incapacité pour l'animal à initier la locomotion (Steeves et Jordan, 1980 ; Brustein et Rossignol, 1998). Suite à cette observation, des groupes de recherche ont effectué des expériences de stimulation de la formation réticulée afin de déterminer son rôle lors du mouvement.

Stimulation

Drew et Rossignol (1990) ont montré que la microstimulation de la formation réticulée ponto-médullaire (PMRF) chez des chats intacts au repos produisait des mouvements des membres et de la tête. De plus, ces réponses pouvaient être observées dans plusieurs muscles en même temps et dans différents membres simultanément. A partir de ces observations, Drew et Rossignol ont proposé que la RST contrôle des patrons coordonnés de mouvements entre les différents membres plutôt qu'un mouvement précis d'un membre en particulier.

Durant la locomotion, la stimulation de la PMRF entraîne des réponses musculaires plus complexes. Les expériences réalisées tout d'abord par Orlovsky (1972a), puis par Drew et Rossignol (1984) chez le chat décérébré (thalamique) ont démontré que des réponses pouvaient être observées dans les fléchisseurs ou les extenseurs de n'importe quel membre, dépendamment de la phase du cycle locomoteur durant laquelle la stimulation était appliquée. Ces réponses étaient généralement réciproques dans le membre opposé. Ainsi, la stimulation lors de la phase de balancement du membre ipsilatéral produisait une plus grande activation des muscles fléchisseurs de ce membre et des extenseurs du membre controlatéral. En revanche, la stimulation de la PMRF durant la phase d'appui amplifiait l'activité des extenseurs du membre ipsilatéral et des fléchisseurs du membre controlatéral.

Chez le chat intact marchant librement sur un tapis roulant, les effets de la stimulation sont semblables à ceux observés chez le chat décérébré, soit une réponse excitatrice plus importante lorsque la stimulation est appliquée durant la phase du cycle correspondant à l'état actif de ce muscle (Drew, 1991).

Ces observations suggèrent que la voie réticulospinale peut agir au niveau de la sortie du signal moteur pour réguler l'amplitude et la durée de l'activité des muscles. Elles supportent ainsi l'idée que la RST est responsable des ajustements posturaux dans les quatre membres lors des modifications volontaires de la locomotion en modifiant les caractéristiques du patron locomoteur produit par le CPG.

Enregistrements cellulaires

En complément aux expériences de stimulation, plusieurs groupes de recherche ont effectué des enregistrements de l'activité des neurones réticulospinaux dans la PMRF lors de la locomotion chez le chat décérébré (Orlovsky 1970 ; Shimamura et al, 1982), ainsi que durant la locomotion

fictive chez le chat thalamique (Perreault et al 1993), ou libre chez le chat intact (Drew et al, 1986 ; Matsuyama et Drew, 2000a). Toutes ces expériences ont démontré que près de la moitié (environ 40%) des cellules montraient une modulation de leur décharge en relation avec l'activité EMG d'un muscle ou plus durant la locomotion. Elles étaient reliées à l'activité des muscles extenseurs ou fléchisseurs de un ou plusieurs membres, la majorité montrant une corrélation avec les extenseurs.

La fréquence de décharge de ces deux types de neurones augmentait d'avantage lors de la marche sur une surface inclinée. Lors des expériences réalisées par Matsuyama and Drew (2000b), l'inclinaison du tapis sur lequel le chat marche entraînait des changements de l'amplitude et du patron d'activité des muscles fléchisseurs et extenseurs des membres, qui étaient dus à une modification de la posture. La corrélation observée entre ces changements de l'activité EMG et la fréquence de décharge des neurones lors des variations d'inclinaison du tapis suggère que les neurones de la RST contribuent à l'augmentation de l'activité des muscles fléchisseurs et extenseurs dans cette condition (Matsuyama et Drew, 2000b)

Durant les modifications volontaires de la marche (enjambement d'obstacles), la majorité des neurones réticulospinaux dans la PMRF présentaient une augmentation de leur décharge en bouffées multiples lors du passage du premier membre antérieur par-dessus l'obstacle, qu'il s'agisse du membre ipsilatéral (90% des cellules) ou controlatéral (70% des cellules) au site d'enregistrement (Prentice et Drew, 2001). Certains neurones montraient un changement d'activité avec chaque membre franchissant l'obstacle.

Résumé

Les résultats des différentes études sur les neurones réticulospinaux suggèrent que le rôle principal de la RST est la modulation du tonus musculaire dans différents membres, notamment durant les tâches où une plus grande activation des muscles est requise, comme lors de la marche sur une surface inclinée ou l'enjambement d'obstacles. Plus précisément, l'augmentation de l'activité de ces cellules signifierait de manière spécifique ce niveau d'activité dans des groupes de muscles dans différents membres de façon indépendante, et particulièrement durant les modifications de la marche sous commande du cortex moteur. La voie réticulospinale permettrait ainsi la coordination entre les ajustements posturaux et les mouvements volontaires.

Voie vestibulospinale

Lésions

Si de nombreuses études portent sur le contrôle effectué par la voie réticulospinale lors de la locomotion, le rôle de la voie vestibulospinale (VST) a en revanche été moins étudié. Les effets de la destruction du noyau de Deiter, qui est l'origine de la VST, ont été étudiés pour la première fois par Orlovsky (1972a), chez des chats thalamiques. Ces expériences ont montré que la lésion de ce noyau réduisait fortement l'activité des muscles extenseurs des membres lors de la locomotion. Cette perte de tonus musculaire a également été observée durant les expériences similaires, mais chez le chat intact, réalisées par Yu et Eidelberg (1981), ainsi que suite à la lésion de la région ventromédiale de la moelle épinière (Brustein and Rossignol, 1998).

Stimulation

En accord avec les résultats des expériences de lésion, la stimulation du noyau de Deiter durant la locomotion produit des effets dépendants de la phase du cycle de marche, dont l'augmentation de l'amplitude des bouffées des extenseurs durant la phase d'appui. La stimulation pendant la phase de balancement, lorsque les extenseurs sont inactifs, n'engendre pas d'effets marqués (Orlovsky, 1972a ; Russel et Zajac, 1979).

Enregistrements cellulaires

Orlovsky (1972b) fut le premier à enregistrer l'activité des neurones vestibulospinaux dans le noyau de Deiter durant la locomotion, chez le chat décérébré. Il a ainsi observé que la décharge de deux tiers des neurones était modulée en relation avec le rythme locomoteur et que la plupart de ces cellules augmentaient leur activité durant la phase d'appui, c'est à dire lors de la contraction des muscles extenseurs. Lorsque la vitesse de marche était augmentée, il y avait une corrélation entre l'augmentation de la durée de la phase d'appui et celle des bouffées de potentiels d'action produites par les neurones du noyau de Deiter.

Plus récemment, Matsuyama et Drew (2000a) ont également enregistré des neurones du noyau vestibulospinal durant la locomotion chez le chat intact et ont démontré que la plupart sont modulés en corrélation avec l'activité des extenseurs dans les quatre membres. Lors de la locomotion sur une surface inclinée, la fréquence de décharge des neurones vestibulospinaux

augmentait mais leur patron de décharge n'était pas modifié. Ces résultats suggèrent que la VST ajusterait le gain général de l'activité musculaire, mais qu'elle ne modifierait pas le patron locomoteur.

Résumé

L'ensemble des résultats des expériences de lésion, de stimulation et d'enregistrements des neurones vestibulospinaux suggère que ces cellules exercent une action facilitatrice sur les muscles extenseurs des membres, régulant leur tonus durant la locomotion et lors des modifications de la marche. A la différence de la voie réticulospinale, le rôle de la voie vestibulospinale dans le contrôle de la locomotion semble donc être une modulation générale des gains musculaires. Le système vestibulospinal serait ainsi activé durant toute tâche requérant un support du poids et la décharge de ses neurones serait modulée selon le besoin d'une augmentation ou d'une diminution du tonus musculaire. Le système réticulospinal exercerait également cette fonction, mais il jouerait de plus un rôle spécifique dans la modulation de l'activité EMG dans différents membres, en fonction des contraintes de la tâche.

Voies descendantes monoaminergiques

La modulation exercée par les voies supraspinales sur la locomotion implique la libération de neurotransmetteurs spécifiques, qui incluent principalement les systèmes glutamatergique, sérotoninergique et noradrénergique.

Le glutamate est un neurotransmetteur de la voie réticulospinale et plusieurs études ont démontré qu'il est impliqué dans l'initiation de la locomotion. Notamment, l'administration de N-méthyl-D-aspartate (NMDA), agoniste du glutamate, peut induire la locomotion fictive des membres postérieurs chez le rat nouveau-né (Kudo et Yamada, 1987) et chez le chat décérébré (Douglas et al., 1993).

La sérotonine est principalement originaire des neurones sérotoninergiques du noyau Raphé, situé dans le tronc cérébral. Comme le glutamate, ce neurotransmetteur est lui-aussi impliqué dans l'initiation de la locomotion et l'injection de quipazine, agoniste sérotoninergique, peut moduler l'amplitude et la durée des bouffées des muscles fléchisseurs et extenseurs chez le chat spinal (Barbeau et Rossignol, 1991).

Enfin, le système noradrénergique joue un rôle majeur dans l'initiation de la locomotion, plusieurs études ayant démontré qu'elle peut induire à elle seule des rythmes locomoteurs chez le chat spinal quelques jours après la lésion, par injection du précurseur noradrénergique L-DOPA et de nialamide (Grillner et Zangger, 1979; Pearson et Rossignol, 1991) ou de clonidine, agoniste de la noradrénaline (Forssberg et Grillner, 1973; Barbeau et Rossignol, 1994; Rossignol, 1996). Chez le chat intact, l'administration de clonidine n'engendre que peu d'effets, mais l'injection d'un antagoniste noradrénergique, la yohimbine, cause des déficits majeurs dans la locomotion, tels que des trébuchements et une asymétrie, sans abolir complètement celle-ci (Giroux et al, 2001). Ces résultats suggèrent que le système noradrénergique contribue de manière importante à l'initiation et à la modulation de la locomotion.

I.2. Contrôle de la locomotion sous guidage visuel

Nous avons présenté comment la moelle épinière du chat est capable de produire un patron locomoteur rythmique de manière intrinsèque en l'absence d'influence des structures supraspinales. Ces dernières, en particulier le tronc cérébral, se révèlent cependant indispensables afin d'assurer le contrôle de la posture et la coordination entre les membres lors de la locomotion. Lorsque le terrain requiert que l'animal effectue des modifications volontaires de sa marche, pour franchir un obstacle par exemple, d'autres structures des centres supérieurs sont également impliquées pour assurer en autres la trajectoire du membre ainsi que le placement du pied devant l'obstacle. Ces structures utilisent l'information visuelle afin d'effectuer la tâche. La modification volontaire de la marche peut être ségréguée en deux aspects, la planification du mouvement et son exécution. La planification est une fonction du cortex pariétal postérieur, que nous mentionnerons plus loin. Nous allons tout d'abord nous pencher sur l'exécution du mouvement, qui est une fonction régulée par les structures composant le système latéral.

I.2.A. Système latéral

Le système latéral rassemble les voies rubrospinale et corticospinale, qui descendent dans la région dorsolatérale de la moelle chez le chat. Les premières études (Afelt, 1973 ; Eidelberg, 1981) affirmaient que des lésions de cette région de la moelle engendraient peu d'effets sur la

locomotion. Ces études se limitaient toutefois à la locomotion de base et n'ont pas examiné les effets sur le contrôle plus fin de la locomotion, notamment en terrain obstrué. Des expériences plus récentes (Gorska et al, 1993 ; Jiang and Drew, 1996) ont ainsi démontré que des lésions, même petites, de la région dorsolatérale de la moelle induisaient des déficits majeurs durant les modifications volontaires de la marche, notamment au niveau du placement du pied. Si l'action générale des voies rubro- et corticospinale est similaire, il existe cependant des différences majeures dans le patron de décharge de leurs neurones pendant les modifications de la marche. Nous allons dans un premier temps nous intéresser au rôle que joue le cortex moteur (CM) lors de la locomotion sous guidage visuel, puis nous présenterons les expériences réalisées sur le noyau rouge.

Voie corticospinale

Lésions

Le cortex moteur étant le centre d'exécution des commandes motrices, son rôle lors de la locomotion sous guidage visuel a été étudié de manière extensive. Plusieurs expériences ont démontré son influence lors des modifications volontaires de la marche afin d'adapter la locomotion au terrain et à l'environnement.

Des lésions au niveau de la voie corticospinale (corticospinal tract, CST) affectent peu la locomotion de base sur une surface plane. Evans and Ingram (1939) ont observé des symptômes variables, dont une augmentation du tonus des muscles extenseurs et des déficits posturaux dans les membres controlatéraux, ainsi qu'une parésie légère. Le placement dorsal du pied lors de la marche était le plus grand déficit causé par la lésion.

Cependant, des effets majeurs sont observés dans le placement du pied lors de la locomotion obstruée nécessitant des modifications de la marche (obstacles ou barreaux d'une échelle horizontale). La transection de la CST (Liddell & Phillips, 1944) ou l'inactivation locale du CM par injection de tétrotoxine (TTX) (Beloozerova & Sirota, 1993) rendent l'animal incapable de naviguer dans un environnement complexe. Le franchissement d'obstacles au sol devient impossible et, lors de la locomotion sur une échelle horizontale, le chat manque fréquemment les échelons (Beloozerova et Sirota, 1993). Ces déficits sont temporaires puisqu'il y a récupération dans les jours suivants. Cependant, Friel et al (2007) ont démontré que l'injection répétée de

muscimol (agoniste du GABA) dans le CM de chatons durant la période de développement entraînait des déficits similaires dans le placement précis du pied, mais ceux-ci étaient permanents.

Microstimulation

En complément aux expériences de lésions, des études de microstimulation de la CST (Orlovsky, 1972a) ou du CM (Armstrong & Drew, 1985) ont démontré que cette stimulation produit des modifications du rythme locomoteur. Plus précisément, Armstrong et Drew ont effectué des expériences de stimulation électrique de la représentation du membre antérieur dans le CM chez le chat durant la locomotion. Les réponses électromyographiques observées dans le membre antérieur controlatéral au site de stimulation étaient des changements brefs dans les patrons normaux d'activité locomotrice des muscles. Les effets sur les muscles fléchisseurs étaient généralement excitateurs et observés lorsque le muscle était déjà actif ou sur le point de l'être, donc ils dépendaient de la phase du cycle locomoteur. Les muscles extenseurs étaient quant à eux inhibés ou excités, dépendamment du site de stimulation. Des trains de stimulation de plus longue durée (Orlovsky, 1972a) ou de fréquence plus élevée (Armstrong et Drew, 1985) pouvaient réinitialiser le cycle de marche en diminuant la durée de la phase d'appui et en initiant une nouvelle phase de balancement. Ces résultats suggèrent que les neurones corticospinaux contribuent à la régulation de l'amplitude et du timing de l'activité des muscles des membres antérieurs durant la locomotion.

Enregistrements cellulaires

Les résultats d'expériences d'enregistrements cellulaires étaient compatibles avec cette hypothèse. De nombreuses études ont en effet démontré que l'activité de la majorité des neurones corticospinaux est modulée lors de la locomotion libre (Armstrong et Drew, 1984a) et que leur décharge est augmentée durant les modifications volontaires de la marche (Drew, 1988 ; Beloozerova et Sirota, 1993 ; Drew, 1993 ; Widajewicz et al, 1994 ; Drew et al, 2008b).

Armstrong et Drew (1984a) ont montré que les cellules sont actives rythmiquement lors de la locomotion, déchargeant de manière phasique une fois par cycle. Leur décharge est modulée selon le cycle de marche, généralement augmentée au début de la phase de balancement avec l'activation des muscles fléchisseurs (Armstrong et Drew, 1984a).

Drew (1988, 1993, 1996) est à ce jour le seul à avoir enregistré les neurones dans le CM du chat lors du franchissement d'obstacles attachés à un tapis roulant, simultanément avec l'enregistrement de l'activité EMG de muscles fléchisseurs et extenseurs autour des principales articulations des quatre membres. Cette tâche permet un meilleur contrôle sur les conditions entourant la modification volontaire de la marche (vitesse, distance entre les obstacles). Elle requiert une coordination visuo-motrice et a permis de démontrer que les neurones de la voie pyramidale augmentent leur fréquence de décharge durant la modification de la trajectoire du membre pour franchir l'obstacle. Cette modification de trajectoire implique un changement majeur dans l'amplitude et la durée de la contraction des muscles fléchisseurs et suggère que le CM module ces deux paramètres afin d'assurer l'ajustement de l'activité de ces muscles à la tâche locomotrice. Beloozerova et Sirota (1993), ont eux-aussi enregistré des neurones du CM chez le chat durant la locomotion sur une surface plane, lors du franchissement d'obstacles et lors du passage sur une échelle horizontale. Ils sont parvenus aux mêmes constatations que Drew, soit que l'activité de la majorité des neurones était augmentée lors du franchissement d'obstacles et de la marche sur l'échelle en comparaison avec la marche sur une surface plane.

Les expériences réalisées durant les années suivantes par le groupe de Drew ont porté sur l'enregistrement des neurones corticospinaux reliés aux représentations des membres antérieurs (Drew, 1993) ou postérieurs (Widajewick et al, 1994) dans le CM. Les résultats ont démontré la présence de différentes populations de neurones, classés selon la phase du cycle modifié durant laquelle ils déchargent. Dans le cas des membres antérieurs, la majorité des cellules (63%) déchargeait pendant ou juste avant la phase de balancement (phase I) du pas modifié. Ces neurones joueraient un rôle dans la régulation du timing et de l'amplitude des muscles fléchisseurs du coude (Drew, 1993). Une autre population de neurones enregistrée déchargeait lors de la phase d'extension du cycle modifié (phase II) et ne présentait pas de relation entre l'activité neuronale et l'amplitude des EMGs. Ces cellules réguleraient le patron temporel nécessaire pour placer le pied correctement en arrière de l'obstacle (Drew et al, 1996). Les neurones liés aux membres postérieurs présentaient des caractéristiques similaires durant les modifications volontaires de la marche (Widajewick et al, 1994). Des études plus récentes ont suggéré que différentes sous-populations de neurones du CM régulent l'activité de groupes de muscles synergiques qui agissent autour de différentes articulations et qui sont actifs

séquentiellement durant la phase de balancement du cycle de marche afin d'adapter la locomotion à l'environnement (Krouchev et al, 2006 ; Drew et al, 2008).

Résumé

Le cortex moteur semble donc impliqué dans le contrôle précis de la locomotion sous guidage visuel, en particulier dans le placement du pied lors des modifications volontaires de la marche (voir Drew et al, 1996 pour revue). Il n'est cependant pas responsable de la planification des mouvements. En effet, peu de neurones du CM augmentent leur décharge dans les cycles précédant l'enjambement de l'obstacle (Drew et al, 2008a). La structure qui semble être impliquée dans la planification des mouvements est le cortex pariétal postérieur, que nous aborderons plus loin.

La seconde voie constituant le système latéral, qui est la voie rubrospinale, possède plusieurs propriétés en commun avec la voie corticospinale.

Voie rubrospinale

Lésions

Plusieurs expériences de lésions du noyau rouge (NR), qui est à l'origine de la voie rubrospinale (« rubrospinal tract, RuST), ont été effectuées. Celles-ci entraînaient des déficits légers durant la locomotion libre, qui étaient similaires à ceux produit par la lésion de la voie corticospinale. Ingram and Ranson (1932) ont observé une dysmétrie, de l'hypermétrie, une hyperactivité des muscles extenseurs et le placement dorsal du pied. Si l'hypertonie des extenseurs diminue après quelques temps, la dysmétrie et les erreurs de placement du pied se maintiennent (Evans et Ingram, 1939 ; voir Armstrong, 1988 pour revue). Kuypers (1963), qui a observé des déficits semblables suite aux lésions directes de la voie réticulospinale chez le chat, a suggéré que celle-ci contrôle la musculature distale. Cette idée, qui à plus tard été confirmée par les travaux de Sybiraska and Gorska (1980), ainsi que par les expériences de microstimulation du NR, constituerait l'une des similarités observées entre la RuST et la voie corticospinale.

Tout comme la CST, les déficits observés sont plus importants lors de la marche dans un environnement garni d'obstacles, ce qui suggère que le NR joue un rôle dans le contrôle des mouvements volontaires sous guidage visuel.

Stimulation

Ghez (1975) a démontré que la stimulation du NR au repos induit des contractions musculaires dans les membres controlatéraux. Les effets sont particulièrement marqués dans le poignet/la cheville et dans les doigts, ce qui, comme les expériences de lésions, suggère le contrôle de ces articulations par la RuST. Durant la même période, Orlovsky (1972a) a réalisé des stimulations du NR chez le chat décérébré lors de la locomotion, qui lui ont permis de démontrer que la stimulation lors de la phase de balancement provoque la facilitation des muscles fléchisseurs, mais n'a pas d'effets sur les extenseurs. La stimulation durant la phase d'appui ne produit quant à elle que peu d'effets. De plus, contrairement au cortex moteur, le timing du cycle de marche n'était pas affecté par la stimulation du NR. Il a ainsi suggéré que le rôle principal de la RuST est d'effectuer une modulation générale de l'activité EMG des fléchisseurs lors de la phase de balancement. Plus récemment, Rho et al (1999) ont effectué des expériences similaires à celles d'Orlovsky, mais en utilisant des chats intacts marchant librement sur un tapis, et ils ont observé des résultats semblables.

Enregistrements cellulaires

Avant les travaux de Lavoie et Drew (2002), les seules informations concernant l'activité des neurones du NR durant la locomotion provenaient d'expériences chez le chat décérébré (Orlovsky 1972c ; Arshavsky et al 1988). Elles ont démontré que la majorité des neurones sont phasiquement actifs lors de la locomotion fictive et augmentent leur décharge durant la phase de balancement, ce qui est en accord avec les expériences de stimulation (Orlovsky, 1972a). Les enregistrements réalisés par Lavoie et Drew (2002) dans la région magnocellulaire du NR (qui inclut des neurones rubrospinaux) chez le chat intact lors de la locomotion obstruée ont démontré que l'augmentation de la décharge des neurones durant la phase de balancement était encore plus importante durant l'enjambement de l'obstacle, comme les cellules du cortex moteur. L'activité de la majorité des cellules était reliée au franchissement de l'obstacle par le membre controlatéral en premier (condition de lead). Plus de la moitié des cellules enregistrées présentaient une

augmentation de leur activité à la fin de la phase de balancement, période qui correspond à l'activation des muscles dorsofléchisseurs du poignet. Cette observation est compatible avec l'hypothèse mentionnée précédemment, selon laquelle la RuST effectue un contrôle sur les muscles du poignet. Elle jouerait donc un rôle dans la régulation fine des modifications volontaires de la marche.

Contrairement aux neurones du cortex moteur, Lavoie et Drew ont de plus constaté que la moitié des neurones qu'ils ont enregistrés dans le NR avaient une décharge sous forme de plusieurs bouffées. Ceci suggère une contribution du NR dans la coordination intramembre en contrôlant l'activité de synergies de muscles au sein d'un membre lors de modifications volontaires de la marche. L'action de la voie rubrospinale serait ainsi beaucoup plus spécifique qu'initialement proposé par Orlovsky (1972c), qui suggérait qu'elle ne régulait que l'activité générale des fléchisseurs. Elle pourrait ainsi exercer un contrôle sur la motricité fine lors des modifications de la marche.

Résumé

En résumé, les voies corticospinales et rubrospinales participent ainsi toutes deux à la régulation du patron locomoteur lors des modifications volontaires de la marche. Le cortex moteur est particulièrement impliqué dans le contrôle de l'amplitude et de la durée de contraction des muscles fléchisseurs des membres. Le noyau rouge régule l'activité des fléchisseurs du poignet/de la cheville, mais l'observation de plusieurs bouffées d'activité de ses neurones durant le cycle de marche suggère également un rôle dans la régulation de la coordination intra- et intermembre. La voie rubrospinale aurait ainsi une action lors de la locomotion à mi-chemin entre la haute spécificité de la voie corticospinale et le contrôle plus diffus de la voie réticulospinale. Ces structures pourraient donc jouer un rôle complémentaire dans le contrôle de ces modifications volontaires.

I.2.B. Cortex pariétal postérieur

La vision est essentielle pour la planification des modifications de la marche afin de se déplacer sur un terrain irrégulier. Elle procure de l'information sur la taille et la forme de l'obstacle à

franchir (informations extéroceptives), ainsi que sur la distance de cet obstacle aux membres (informations exproprioceptives). Associée aux informations concernant la vitesse de marche, cette distance permet d'estimer le temps de contact à l'obstacle et de modifier la marche afin d'assurer le juste placement du pied devant l'obstacle ainsi que la trajectoire par-dessus ce dernier (voir Patla, 1997 pour revue). Les ajustements préparatoires au placement du pied sont effectués dans les derniers pas précédant l'obstacle et dépendent fortement des indices visuels concernant celui-ci (Patla et Vickers, 1997). Finalement, dans le cas où l'animal est un quadrupède, comme le chat, la coordination entre les membres est essentielle au franchissement successif sans erreur de l'obstacle par les quatre membres. Cette tâche est particulièrement complexe si l'obstacle est en mouvement, l'input visuel étant interrompu lorsqu'il se trouve sous le corps de l'animal, ce qui nécessite que ce dernier estime la vitesse de déplacement de l'obstacle sous lui (Lajoie et al, 2010).

Plusieurs structures corticales et subcorticales sont impliquées dans le traitement de l'information visuelle nécessaire au contrôle des mouvements d'atteinte du bras vers une cible (Goodale & Milner, 1992), ainsi que de la locomotion sur une surface irrégulière (Armstrong et Maple-Horvat, 1996 ; Drew et al 2008a). Parmi ces structures, le cortex pariétal postérieur (CPP) a été le sujet d'un nombre considérable d'études qui ont démontré son rôle dans l'intégration sensori-motrice lors des mouvements effectués sous guidage visuel (Andersen et Buneo, 2002 ; Jeannerod et al, 1995 ; Johnson et al, 1996 ; Mountcastle et al, 1975).

Mouvements d'atteinte chez le primate

Plusieurs expériences d'enregistrements des neurones du CPP ont été réalisées chez le primate lors de mouvements d'atteinte vers une cible mobile, une tâche qui requiert une transformation visuomotrice (Andersen and Buneo, 2002 ; Johnson et al, 1996 ; Acuna et al, 1975). Les résultats obtenus ont démontré la présence dans cette région de cellules dont l'activité était reliée au mouvement. Lors de tâches imposant au singe un délai entre l'apparition du stimulus et l'initiation du mouvement, plusieurs neurones présentaient une activation anticipatrice avant l'initiation du mouvement (Kalaska, 1996 ; Jeannerod et al, 1995). Ces observations combinées suggèrent que le CPP effectue un certain contrôle dans l'exécution des mouvements volontaires

sous guidage visuel, mais exerce également une fonction importante dans la planification de ces derniers.

Expériences chez le chat

Le nombre d'études sur le CPP réalisées chez le chat est plus réduit, mais leurs résultats semblent associer à cette structure le même rôle dans les transformations visuomotrices que chez le primate. Fabre and Buser (1981) ont démontré que des lésions des aires 5b et 7 du CPP du chat entraînaient des déficits lors de mouvements d'atteinte vers une cible mobile. En revanche, les mouvements vers une cible fixe n'étaient pas affectés.

Locomotion

Lésions

Lors de la locomotion sous guidage visuel, seuls les groupes de Beloozerova et de Drew ont étudié la contribution du CPP au mouvement. Lajoie and Drew (2007) ont constaté lors de leurs expériences qu'une lésion de l'aire 5 provoquait des erreurs de placements du pied autour de l'obstacle lors de la locomotion obstruée, particulièrement lorsque les obstacles défilaient à une vitesse inférieure à celle du tapis (tâche de dissociation visuelle). Ces erreurs de placement du pied avaient pour conséquence que le chat frappait fréquemment le devant de l'obstacle lors de la phase de balancement, ou l'arrière de l'obstacle lorsqu'il reposait le pied au sol. Le chat heurtait également l'obstacle avec ses membres postérieurs, même si les membres antérieurs l'avaient franchi sans erreur. Cette observation suggère que la lésion du CPP causerait des déficits dans l'estimation du temps de passage de l'obstacle sous le corps de l'animal. La coordination entre les membres antérieurs et postérieurs pourrait ainsi être sous contrôle du CPP lorsque le guidage visuel est requis. Nous reviendrons plus loin sur la possibilité d'un rôle du CPP dans le stockage en mémoire de l'information.

La locomotion libre n'est pas affectée par la lésion du CPP, ce qui suggère que ce dernier participe peu à son contrôle. Cependant, les effets observés lors du franchissement d'obstacles semblent démontrer une contribution importante du CPP dans les situations nécessitant l'intégration de l'information visuelle avec l'information concernant le mouvement (Lajoie et Drew, 2007).

Enregistrements

Similairement aux études réalisées chez le primate lors des mouvements d'atteinte, plusieurs expériences d'enregistrements unicellulaires dans le cortex pariétal postérieur du chat ont été effectuées durant la locomotion. Beloozerova and Sirota (2003) ont démontré la présence de neurones dans l'aire 5 du CPP qui étaient modulés rythmiquement lors de la locomotion libre. Cette activité était augmentée lors des modifications volontaires de la marche nécessitant un placement précis du pied, dans le cadre d'une locomotion entravée par des barrières par exemple.

Lors de leurs enregistrements de neurones dans cette même aire durant la locomotion obstruée, Andujar et al (2010) ont distingué deux populations de cellules. Les cellules dites «step-related» déchargeaient de manière courte et phasique lors du franchissement de l'obstacle par le premier membre antérieur. Ces caractéristiques sont similaires à celles des neurones du cortex moteur, ce qui suggère que cette population contribue à l'exécution de la modification de la marche (Drew et al, 1996, 2008). Un second groupe de neurones augmentaient progressivement leur activité avant l'initiation du pas par-dessus l'obstacle et diminuaient ensuite leur décharge lors de l'enjambement («step-advanced cells»). Les résultats de ces expériences ont permis à Andujar et al. de proposer que les neurones «step-advanced» participent au rôle planificateur du CPP lors des modifications volontaires de la marche sous guidage visuel (Andujar et al, 2010).

Dans le même laboratoire, Lajoie et al (2010) ont réalisé des enregistrements similaires à ceux de Andujar et al (2010) afin d'étudier l'implication du CPP dans la coordination inter-membres lors du franchissement d'obstacles. Ils ont eux-aussi identifié deux populations neuronales, qui étaient cependant différentes de celles définies par Andujar et al. Un groupe de cellules augmentait son activité entre le passage des membres antérieurs et postérieurs par-dessus l'obstacle, tandis qu'un second groupe ne déchargeait qu'entre le franchissement des membres postérieurs. Ces deux groupes semblaient impliqués dans la coordination inter-membres lorsque des informations visuelles étaient requises, les neurones permettant l'intégration des attributs spatiaux et temporels de l'obstacle avec une estimation de la localisation du corps et des membres.

De plus, si le chat était maintenu immobile, pour une période inférieure à 1 minute, une fois ses membres antérieurs (ou l'un de ses membres postérieurs) ayant franchi l'obstacle, les neurones des deux populations maintenaient leur activité jusqu'au franchissement des (ou du) membres postérieurs. Lajoie et al (2010) ont suggéré que le maintien de cette décharge contiendrait une représentation des caractéristiques physiques et temporelles de l'obstacle, stockée en mémoire afin d'assurer la modification de la marche des membres postérieurs. McVea et Pearson (2006) étaient précédemment parvenus à la même hypothèse en interrompant la progression du chat lorsque celui-ci chevauchait l'obstacle, puis en retirant ce dernier. Après un délai pouvant durer jusqu'à 10 minutes, la mise en mouvement du chat était caractérisée par une hyperflexion des membres postérieurs appropriée à l'enjambement de l'obstacle, même si ce dernier était absent. McVea et al (2009) ont plus tard démontré que des lésions de l'aire 5 empêchaient le franchissement sans erreur des postérieurs lors de cette même tâche. Ces résultats, tout comme ceux de Lajoie et al, supportent l'hypothèse d'une contribution du CPP à la mémoire liée à la coordination inter-membres lors des modifications volontaires de la marche sous guidage visuel.

Importance de la vision

Les expériences mentionnées précédemment démontrent la contribution importante du CPP lors de la planification des modifications volontaires de la marche sous guidage visuel. Marigold et Drew (2011) se sont questionnés quant à la possibilité que le CPP effectue cette planification en l'absence d'input visuel. Ils ont ainsi enregistré l'activité des neurones de cette région et ont effectué des interruptions de l'information visuelle, 1 à 3 cycles de marche précédant la modification de la marche. Leurs résultats ont démontré que la moitié des neurones ne changeaient pas leur activité lors de l'interruption visuelle, ce qui suggère que le CPP joue un rôle dans la planification motrice plutôt que dans le traitement de l'information sensorielle en continu. L'échantillonnage visuel intermittent de l'environnement serait ainsi suffisant pour cette planification des modifications de la marche et pour la correction en ligne de l'allure, effectuées par le CPP.

Résumé

La locomotion en terrain obstrué requiert généralement d'effectuer des modifications volontaires de la marche. Ces dernières se faisant sous guidage visuel, il est nécessaire que les informations

visuelles soient intégrées et transformées en informations motrices afin d'estimer le temps de contact à l'obstacle et d'assurer le placement du pied autour de celui-ci. Les expériences réalisées sur le cortex pariétal postérieur suggèrent que cette structure soit responsable de la transformation sensori-motrice de l'information visuelle ainsi que de la planification du mouvement.

I.3. Noyaux gris centraux

Le tronc cérébral et les différentes régions corticales mentionnées précédemment ne sont pas les seules structures responsables du contrôle de la locomotion, ou du mouvement en général. Depuis le début du 19^{ème} siècle, l'idée que les noyaux gris centraux sont primordiaux pour le contrôle moteur n'a cessé de prendre de l'ampleur et de s'affirmer avec des preuves de plus en plus convaincantes. L'étude des noyaux gris centraux compte des décennies de travaux effectués par un nombre toujours croissant de laboratoires. Les fonctions attribuées à ces structures profondes du prosencéphale sont multiples: contrôle du mouvement, apprentissage moteur, mémoire de travail, motivation...

L'implication des noyaux gris centraux dans plusieurs maladies dégénératives aux symptômes moteurs sévères (maladie de Parkinson et Chorée de Huntington) a particulièrement suscité de l'intérêt en recherche envers la contribution de ces structures dans le contrôle du mouvement volontaire. Malgré l'avancement des connaissances sur le sujet, le rôle exact que jouent les noyaux gris centraux lors du mouvement et les mécanismes de ce contrôle demeurent aujourd'hui encore débattus.

I.3.A. Structure et organisation

Les noyaux gris centraux (NGC) se situent à la base du prosencéphale et sont constitués de six structures, chacune étant caractérisée par ses projections et par sa fonction (voir Wickens, 1997 pour revue). Ces structures sont le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus (GP, qui est formé de deux segments, le segment externe (GPe) et le segment interne (GPi)), le noyau sous-thalamique (NST), la substance noire pars compacta (SNc) et la substance noire pars reticulata (SNr) (voir figure 1).

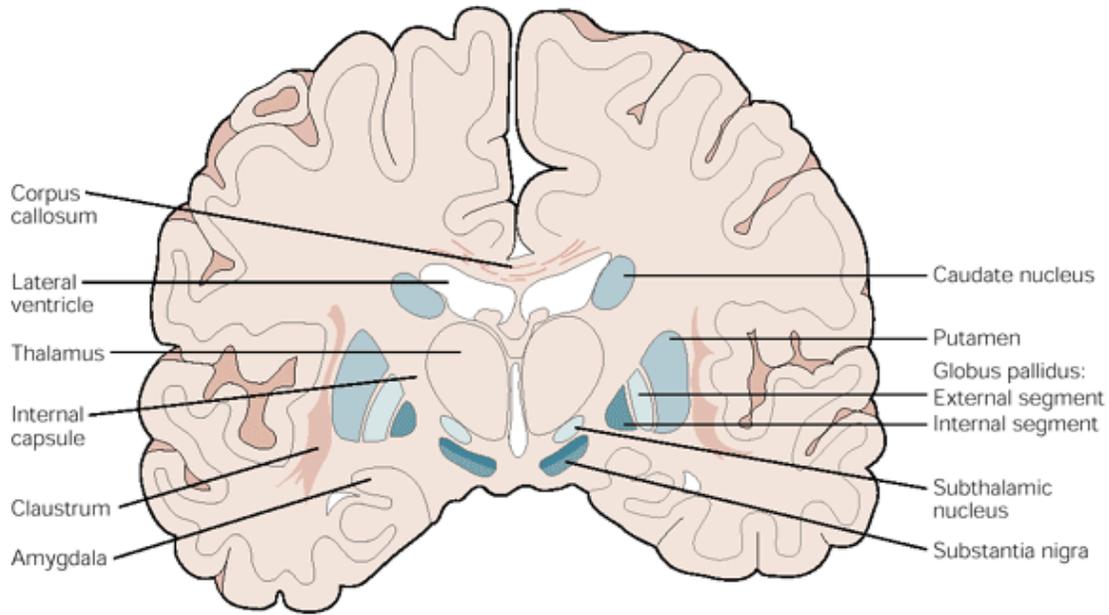


Figure 1 : Anatomie des noyaux gris centraux chez l'homme (Kandel et al, 1991). Les principales structures des NGC sont indiquées : Putamen, Caudé, Globus pallidus, Noyau sous-thalamique, Substance noire. Le thalamus, qui reçoit les projections majeures des noyaux de sortie des NGC, est également identifié.

Le striatum (STR), qui rassemble le noyau caudé et le putamen, est la principale structure d'entrée des NGC. Il reçoit principalement les afférences glutamatergiques du cortex cérébral ainsi que les inputs dopaminergiques de la SNc et de certains noyaux du thalamus (ventral latéral, intralaminaire, mediodorsal et antérieur) (Giménez-Amaya et al, 1995).

Les projections du striatum permettent de définir deux voies de transfert des signaux (DeLong et Wichmann, 2007 ; Nambu, 2011) (voir figure 2). La première est nommée la voie directe. Le striatum exerce un effet inhibiteur GABAergique sur le segment interne du globus pallidus (GPi) (ou noyau entopédonculaire (EN) chez les espèces non primates) et sur la SNr, les deux principales structures de sortie des NGC. Le GPi et la SNr ayant des efférences inhibitrices GABAergiques respectivement sur les régions motrices du thalamus et sur le noyau pédonculo-pontin (PPN) dans le tronc cérébral, leur inhibition par le striatum via la voie directe entraîne la

désinhibition de ces structures. Les projections du GPi au thalamus ont des effets principalement sur le cortex frontal et celles de la SNr, via le PPN, effectuent une modulation sur la formation réticulée ponto-médullaire (Takakusaki et al, 2004).

La seconde voie, qui est la voie indirecte, est formée des projections du striatum vers le segment externe du globus pallidus (GPe), lequel a des efférences GABAergiques vers le noyau sous-thalamique (NST) et le GPi. Le NST envoie un signal de nature glutamatergique au GPi et au GPe. Ainsi, dans le cas de la voie indirecte, l'inhibition par le striatum du GPe engendre la désinhibition du NST. Les projections excitatrices de ce dernier sur le GPi et la SNr provoquent l'inhibition du thalamus et du PPN.

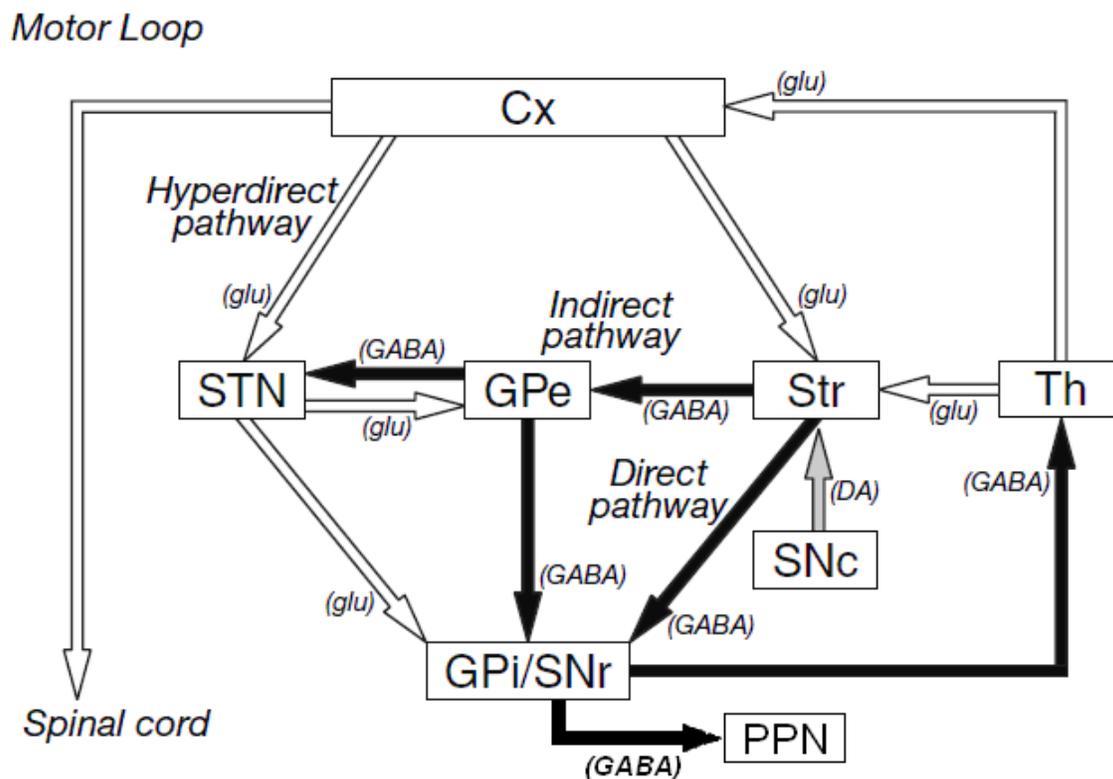


Figure 2 : Organisation des connexions entre les différentes structures des noyaux gris centraux.

Les flèches claires et foncées indiquent respectivement des projections excitatrices et inhibitrices. Cx, cortex cérébral ; STN, noyau sous-thalamique ; GPe, segment externe du globus pallidus ; Str, striatum ; Th, thalamus ; SNc, substance noire pars compacta ; GPi, segment interne du globus pallidus ; SNr, substance noire pars reticulata ; PPN, noyau pédonculon-pontin (adapté de Nambu, 2011).

En complément à une organisation des connections entre les différentes structures des NGC propre à chacune, les voies directe et indirecte possèdent également un récepteur dopaminergique distinct. Le STR possède en effet deux sous-types de récepteurs dopaminergiques, D1 et D2, qui sont activés par la dopamine produite par la SNc. Certaines études ont démontré que les récepteurs D1 sont situés de manière préférentielle sur les neurones striataux de la voie directe (projetant au GPi et à la SNr) et que les récepteurs de type D2 sont sur les cellules projetant au NST, à travers la voie indirecte (Gerfen et al, 1990). La dopamine produite par la SNc aurait un effet excitateur sur les récepteurs D1 et donc sur la voie directe et un effet inhibiteur sur les récepteurs D2 de la voie indirecte.

Il existe une troisième voie dans l'organisation des NGC. Le NST reçoit lui-aussi des signaux glutamatergiques du cortex, ayant pour origine les aires motrices du lobe frontal. Découverte plus récemment par Nambu et al (2002) chez le primate, cette projection directe du cortex vers le NST a été nommée voie hyperdirecte, en raison de l'action directe du cortex sur le NST sans passer par le STR et le GPe, ce qui est le cas de la voie indirecte.

Le noyau pédonculo-pontin est une des principales cibles du signal de sortie des NGC. Ce noyau projette à la formation réticulée ponto-médullaire (PMRF), qui est le point d'origine de la plupart des neurones réticulospinaux, lesquels sont impliqués dans les ajustements posturaux lors de la locomotion (Prentice et Drew, 2001). Il comporterait une région inhibitrice du tonus musculaire, constituée de neurones cholinergiques (Lai et Siegel, 1990). La stimulation électrique ou pharmacologique du PPN chez les chats décérébrés supprime en effet les réflexes posturaux et les mouvements locomoteurs (Takakusaki et al, 2003a, 2004c). Ce noyau activerait les neurones de la formation réticulée pontique, qui à leur tour exciteraient les neurones réticulospinaux de la PMRF (Homma et al, 2002). Par leurs projections inhibitrices au PPN, les NGC, et notamment le globus pallidus, pourraient ainsi contribuer au maintien de la posture et faciliter les mouvements lors de la locomotion (Garcia-Rill et al 1981).

Il existe une organisation somatotopique dans les cinq circuits parallèles qui sont issus du cortex, projettent aux NGC, puis au thalamus avant de remonter vers le cortex (Middleton et Strick, 2000). Ces boucles cortico-basales sont séparées selon leur fonction et la région corticale impliquée : circuit moteur (aires sensori-motrices primaires), circuit oculomoteur (cortex frontal,

«frontal eye fields »), deux circuits préfrontaux et le circuit limbique (cortex cingulaire et orbitofrontal médian). Chacune occupe une région précise dans toutes les structures des noyaux gris centraux.

L'organisation du circuit moteur implique que le striatum reçoit des inputs excitateurs glutamatergiques de toutes les régions du cortex moteur, excepté les aires primaires visuelles et auditives. Ces afférences sont organisées de manière topographique dans le STR (Gimenez-Amaya & Graybiel, 1991). Cette topographie a été particulièrement bien étudiée dans le cas des régions sensorimotrices du cortex moteur. Notamment, Flaherty and Graybiel (1991) ont étudié de manière extensive les projections de ces régions vers le STR, à l'aide d'injections de traceurs antérogrades dans le cortex somatosensoriel et le cortex moteur. Ces expériences ont de plus confirmé que ces afférences corticales dans le STR sont divergentes, puisque les projections d'un site précis du cortex terminent dans plusieurs régions du STR. Il y a également une convergence des signaux de plusieurs aires corticales, qui se chevauchent dans une même zone striatale.

Si le patron de terminaison des projections corticostriatales a été bien étudié, la nature des projections du STR vers le GP demeure quant à elle controversée. Certains groupes de recherche supportent l'idée d'une organisation parallèle, formée de voies ségréguées (Alexander et Crutcher, 1990 ; Hazrati et Parent, 1992), tandis que d'autres expériences ont démontré une convergence des afférences striatales dans le GP (Percheron et al, 1984 ; Flaherty et Graybiel, 1993). Ces deux modèles peuvent être rassemblés sous l'hypothèse que des régions bien distinctes et séparées dans le STR projettent de manière parallèle vers le GP, tandis que les régions proches et fonctionnellement similaires ont des projections convergentes vers le GP (Mink 1996).

I.3.B. Maladies affectant les noyaux gris centraux

Les maladies affectant les noyaux gris centraux entraînent des déficits moteurs majeurs chez les personnes atteintes. La maladie de Parkinson (PD), qui est la plus répandue, a pour caractéristique la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNC. Les symptômes moteurs classiques sont la bradykinésie, la rigidité, l'hypométrie et les tremblements (Dauer et Przedborski, 2003). Lors de la locomotion, les patients atteints de cette maladie présentent des troubles tout aussi caractéristiques, dont des petits pas rapprochés et une démarche traînante. Par

ailleurs, dans les stades avancés de la maladie, ils peuvent aussi rencontrer des difficultés à initier la démarche ou à la modifier afin de tourner ou de marcher à travers les cadres de portes, par exemple. Ce blocage temporaire est nommé enrayage cinétique de la marche (Moreau et al, 2010) (en anglais, Freezing of gait: FOG) (Giladi et al, 2001). Selon Snijders et al (2011), il serait notamment observé lorsque la maladie a progressé à un stade où les symptômes moteurs sont en partie dus à une sous-activation du cortex pariétal.

Les symptômes de la PD sont principalement attribués à la sous-inhibition du segment interne du globus pallidus par le striatum, en raison du manque de dopamine reçue par les récepteurs D1 de ce dernier (voie directe) (Obeso et al, 2000). Cette trop faible inhibition du GPi rend difficile le relâchement sélectif du frein sur le thalamus, nécessaire au mouvement. Le traitement pour la PD consiste généralement à administrer de la L-Dopa au patient, un agoniste des récepteurs dopaminergiques, ce qui réduit les symptômes moteurs (Barbeau, 1969). La stimulation cérébrale profonde («deep brain stimulation», DBS) du GPi ou du NST est une méthode plus invasive permettant de diminuer les symptômes chez les patients répondant mal au traitement pharmacologique classique (Benabid, 2003). Enfin, la pallidotomie par intervention chirurgicale peut être envisagée dans les cas plus sévères (Hammond et al, 2007).

Si les symptômes de la maladie de Parkinson sont caractérisés par une difficulté à effectuer des mouvements volontaires, la maladie de Huntington (HD) provoque chez le patient des mouvements involontaires et un syndrome hyperkinétique. Il y a également présence de symptômes lors de la locomotion, notamment une réduction de l'amplitude du pas et de la vitesse de marche. De manière similaire à la maladie de Parkinson, l'initiation de la marche est également perturbée (Delval et Krystkowiak, 2010). Dans le cas de la HD, la destruction des neurones striataux cause une trop forte inhibition du GPi et le frein sur le thalamus ne peut s'effectuer de manière suffisante, entraînant les mouvements incontrôlés. Tout comme la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington est donc due à une dysfonction striatale (Portera-Cailliau et al, 1995).

Les causes exactes de ces deux maladies demeurent inconnues, mais plusieurs facteurs ont été déterminés. L'environnement (toxines, pesticides...) semble avoir la plus grande influence dans l'occurrence de la PD, alors que la génétique serait la cause de 5 à 10% des cas seulement

(McCormack et al, 2002). Le phénomène inverse est observé dans le cas de la HD, qui est principalement d'origine héréditaire (Shoulson et Fahn, 1979).

I.3.C. Contrôle du mouvement par les NGC

La sévérité des symptômes moteurs des maladies touchant les NGC démontre l'importance de ces structures dans le contrôle du mouvement, y compris lors de la locomotion. L'observation des nombreux cas cliniques, ainsi que l'induction expérimentale de la maladie ou de ses symptômes chez un animal sain (MPTP, inactivations au muscimol et lésions pharmacologiques) permettent de mieux comprendre les fonctions normales des différents noyaux, à partir de l'analyse des effets qu'entraîne leur dysfonction. L'utilisation du MPTP pour produire des modèles animaux de la maladie de Parkinson est particulièrement intéressante puisque cette substance induit la destruction des neurones dopaminergiques de la SNc, ce qui est la cause du développement de la maladie chez les patients parkinsoniens. Plusieurs expériences ont ainsi étudié le fonctionnement de cette maladie chez des modèles animaux représentant presque parfaitement le développement naturel de la PD chez l'humain (Fox et Brotchie, 2010; Porras et al, 2012 ; Blesa et al, 2012).

Vue d'ensemble

L'étude des noyaux gris centraux n'est pas récente puisque les premières identifications anatomiques de ces structures remontent au tout début du 19^{ème} siècle, notamment avec les travaux de Von Sömmerring (1800) et Budach (1822). Wilson (1912) fut le premier à proposer un lien entre une dysfonction des NGC et des anomalies du mouvement à travers sa description de la maladie qui porte aujourd'hui son nom ("Wilson's disease"), qui est caractérisée par une accumulation excessive de cuivre dans certains organes, notamment le foie et les noyaux gris centraux, causant des symptômes neuropsychiatriques et des problèmes hépatiques (Ala et al, 2007).

Il existe aujourd'hui un grand nombre d'études portant sur toutes les structures des NGC lors de diverses tâches motrices, en particulier chez le primate. Des enregistrements cellulaires ont été effectués principalement dans le STR (DeLong et al, 1985 ; Romo et Schultz, 1992) et dans le GP (Mink et Thach, 1991a ; Cheruel et al, 1994 ; Anderson et Turner, 1991a), mais également

dans d'autres structures des NGC, qui sont le NST et la SNr (Georgopoulos et al, 1983 ; Delong et al, 1983 ; Joseph et Boussaoud, 1985).

Plus récemment, des expériences de contrôle optogénétique des neurones de projection (« medium spiny projection neurons », MSN) du striatum chez des souris transgéniques ont permis d'activer ou d'inactiver sélectivement les voies directes et indirectes des NGC (Kravitz et al 2010). L'excitation de la voie indirecte, par activation des MSN exprimant les récepteurs dopaminergiques de type D2, a entraîné des symptômes parkinsoniens. Ceux-ci incluaient notamment une bradykinésie, de l'enrayage de la marche et de la difficulté à initier la locomotion. En revanche, l'activation de la voie directe, par excitation des MSN exprimant les récepteurs de type D1, abolissait complètement ces symptômes. Les effets observés permettent ainsi une meilleure compréhension du rôle des NGC dans la régulation des mouvements et suggèrent que la modulation de l'activité de la voie directe pourrait être une stratégie thérapeutique dans le traitement des symptômes de la maladie de Parkinson.

Le même groupe de recherche a également réalisé des enregistrements de l'activité neuronale dans la substance noire pars reticulata, une des structures de sortie des NGC, en combinaison avec l'activation sélective optogénétique de la voie directe ou de la voie indirecte, ainsi que détaillé ci-dessus (Freeze et al, 2013). Ils ont constaté que la stimulation de la voie directe, favorisant les mouvements, correspondait à une inhibition de la majorité des neurones de la SNr. A l'inverse, la stimulation de la voie indirecte engendrait une excitation de la SNr, ce qui bloque les mouvements. Ces résultats supportent l'hypothèse que les structures de sortie des NGC effectuent une régulation inhibitrice sur le signal moteur, qui peut être activée ou bloquée par excitation de la voie indirecte ou directe respectivement.

Plusieurs expériences d'inactivations ou de lésions des NGC (à l'aide d'injections de muscimol, d'acide kaïnique ou de MPTP) ont également été réalisées (Horak et Anderson, 1984a ; Benita et al, 1979 ; Aldridge et al, 1997 ; Mink et Thach, 1991c ; Inase et al, 1996 ; Fox et Brotchie, 2010). Ces expériences ont montré que des dommages dans toutes les structures des NGC engendrent des déficits moteurs incluant une akinésie, une bradykinésie et une hypométrie marquées. Afin de maintenir cette revue de littérature la plus concise possible, nous nous limiterons aux expériences étudiant le rôle des NGC lors des mouvements des membres (mouvements d'atteinte du bras et locomotion quadrupède).

L'ensemble des études a démontré que les neurones de toutes les structures des NGC, à l'exception de la SNc (dont les cellules s'activent lors de la présentation d'un stimulus annonçant une récompense (Schultz et al, 1983) ont une décharge reliée au mouvement et que certains de ces neurones montrent une activité corrélée à différents paramètres du mouvement, tels que la direction, l'amplitude et la vitesse. Il existe de plus une organisation somatotopique dans chacun des noyaux des NGC (Nambu, 2011). Les réponses neuronales des différentes structures des NGC ne sont cependant pas nécessairement reliées aux mêmes paramètres du mouvement. La corrélation entre la fréquence de décharge et la direction du mouvement a en effet été plus fréquemment démontrée dans le striatum que dans les autres noyaux (Alexander, 1987 ; Jaeger et al, 1995). En revanche, la relation entre la décharge des neurones et les paramètres du mouvement comme son amplitude et sa vitesse semblerait plutôt être une caractéristique des cellules du globus pallidus (Turner et Desmurget, 2010 ; Anderson et Horak, 1985). La décharge des neurones dans les NGC se produit après la décharge des neurones du cortex moteur et l'activation des muscles. Ceci suggère que les NGC ne jouent pas de rôle dans l'initiation du mouvement (Mink et Thach, 1991b).

Hypothèses

Bien que les différentes expériences soient ainsi parvenues au consensus que les NGC sont impliqués dans la régulation du mouvement, la façon dont cette régulation s'effectue demeure encore incertaine et controversée. Deux hypothèses principales portant sur la fonction des noyaux gris centraux ont ainsi été proposées :

La première est la théorie de sélection d'action («action selection») (Redgrave et al, 1999 ; Mink, 1996), basée sur la nature des connections entre les différentes structures des NGC et leurs cibles. Lors de la production d'un mouvement, le système nerveux doit spécifier quels patrons moteurs sont appropriés au contexte et inhiber les patrons compétitifs non nécessaires à ce mouvement. Résumée de façon brève, l'hypothèse de sélection d'action suggère que les noyaux gris centraux sélectionnent les mouvements désirés à travers la voie directe et suppriment les mouvements compétitifs et maintiennent la posture par l'intermédiaire de la voie indirecte (Mink et Thach 1993).

La seconde hypothèse est celle dite de vigueur («vigour hypothesis»), proposée par Hallet et Khoshbin (1980), selon laquelle les NGC régulent l'amplitude et la vitesse (ou le gain) du mouvement. Afin de suggérer cette théorie, Hallet et Khoshbin se sont penchés sur l'observation des symptômes des patients parkinsoniens. La bradykinésie est un des déficits moteurs les plus importants dans le cadre de la PD. En tenant de comprendre la pathophysiologie derrière cette lenteur des mouvements, Hallet et Khoshbin ont effectué des enregistrements de l'activité EMG chez des patients PD effectuant des flexions du bras. Ils ont ainsi constaté que ces patients étaient incapables d'augmenter l'amplitude de l'activité EMG des bouffées de contraction, contrairement aux sujets sains. Ils en ont déduit que la PD induit un déficit dans l'augmentation de cette activité EMG, ce qui suggère que les noyaux gris centraux jouent un rôle dans la régulation de la vigueur lors du mouvement. Plus récemment, le groupe de Turner (2008, 2010) ont réalisé des expériences de lésions du GP et ont obtenu des résultats similaires aux travaux de Hallet et Khoshbin, ainsi compatibles avec l'hypothèse de vigueur.

Le globus pallidus étant la principale structure de sortie des NGC, les diverses expériences réalisées sur ce noyau lors du mouvement ont apporté des preuves supportant ces deux théories. Ce mémoire se concentrant sur le rôle du GP lors de la locomotion, nous reviendrons à la fin de la section suivante sur les résultats des expériences qui suggèrent que cette structure est compatible avec l'hypothèse de sélection d'action et/ou avec l'hypothèse de vigueur.

I.4. Globus pallidus

De nombreuses hypothèses portant sur le rôle exact des noyaux gris centraux lors du mouvement sont basées sur l'étude clinique de sujets dont les signaux d'output des NGC sont perturbés par la pathologie (exemple maladie de Parkinson), mais ne sont pas complètement bloqués. Ceci a pour conséquence que les symptômes observés ne sont pas uniquement dus à un dysfonctionnement des NGC mais également à celui des autres structures recevant des projections des NGC. Pour remédier à ce problème, plusieurs groupes de recherche se sont concentrés directement sur l'étude de la principale structure de sortie des NGC, qui est le globus pallidus (GP), et en

particulier sur son segment interne. Les premières expériences avaient pour objectif de mieux comprendre le rôle du GP en observant les effets moteurs induits par son inactivation, qu'elle soit pathologique ou expérimentale.

Lésions

Toutes les expériences de lésions électrolytiques et d'inactivations pharmacologiques dans le GP ont engendré des symptômes importants lors des mouvements volontaires effectués avec ou sans guidage visuel (Horak et Anderson, 1984a et b ; Beaubaton et al, 1981 ; Mink et Thach, 1991 ; Kato et Kimura, 1992 ; Amalric et al, 1994). La vitesse et l'amplitude du mouvement étaient affectées, une bradykinésie et de l'hypométrie étant généralement observées. Il y avait également une rigidité, autre effet en commun avec les maladies affectant les NGC. Nous allons nous concentrer sur trois paramètres du mouvement et le degré auquel ils sont affectés par la lésion ou l'inactivation du GP.

Temps de mouvement vs temps de réaction

Plusieurs groupes de recherche ont constaté, lors de leurs expériences de lésions à l'aide d'acide kaïnique et d'inactivations pharmacologiques avec du muscimol des deux segments du GP chez le singe, que le temps nécessaire pour effectuer le mouvement est augmenté pour le bras controlatéral (Horak et Anderson, 1984a ; Hore et Vilis, 1980 ; Beaubaton et al, 1981 ; Mink et Thach, 1991c ; Kato et Kimura, 1992). En revanche, le temps de réaction n'est pas modifié par les lésions, ce qui suggère que le GP (et les NGC) n'est pas impliqué dans l'initiation du mouvement.

Le groupe de Schmied (Amalric et al, 1994) a réalisé des injections de bicuculline, antagoniste du GABA, dans le GP et l'EN de chats réalisant des mouvements de flexion d'un membre en relâchant un levier. Le blocage des récepteurs du GABA interrompt les connections entre le striatum et ces deux noyaux. L'inhibition de ces structures par le STR est donc suspendue. L'injection dans l'EN (GPi) a provoqué un ralentissement du mouvement mais, contrairement aux inactivations du GPe chez le primate, celle dans le GP n'a pas engendré d'effets significatifs. Si ces différents groupes de recherche sont généralement en accord sur le fait que la lésion du GP provoque une augmentation de la durée du mouvement, leurs hypothèses quant à la cause de cette augmentation diffèrent. Hore et Vilis (1980), ainsi que Mink et Thach (1991) et Kato et

Kimura (1992), l'attribuent à une co-contraction des muscles fléchisseurs et extenseurs du coude et du poignet, ce qui cause une rigidité du bras. Cette co-contraction serait le résultat de l'interruption de l'inhibition tonique du GPi sur le thalamus, ce qui entraînerait une activité désordonnée des neurones de ce dernier et résulterait en des bouffées aléatoires de contractions musculaires (Mink et Thach, 1991 ; Kato et Kimura, 1992). De plus, la rigidité observée serait également une conséquence du manque d'inhibition pallidale, dans ce cas-ci sur les mécanismes normaux de posture produits par le tronc cérébral. Ces derniers interfèreraient donc avec le mouvement volontaire. Ces deux propositions rejoignent l'hypothèse de la sélection d'action, qui ne pourrait ainsi plus s'effectuer, en raison du dysfonctionnement du GPi.

Beubaton et al. (1981) et Wenger et al (1999) n'ont en revanche pas constaté de co-contraction lors de leurs expériences, dont les inactivations ciblaient le GPi uniquement. La comparaison des effets de lésions distinctes du GPe et du GPi semble suggérer que seule l'inactivation du GPe produit une co-contraction musculaire (Hore et Villis, 1980 ; Kato et Kimura, 1992). Beubaton et al (1981) ont proposé que l'augmentation du temps de mouvement causée par l'inactivation du GPi soit due à une perte de précision du mouvement suite à l'interruption des signaux de ce segment du pallidum. Le nombre d'échecs de la tâche (le doigt du primate manquait la cible) était en effet plus important suite au blocage de l'activité du GPi lors de leurs expériences. Le réajustement de la trajectoire augmentait ainsi le temps de mouvement. Kato et Kimura (1992) ont eux-aussi noté une réduction de la précision du mouvement, avec une dysmétrie dans les mouvements du coude de singes suite à l'injection de muscimol dans le GPi. Plusieurs groupes de recherche ont ainsi observé une baisse de précision du mouvement suite à l'inactivation du GPi, conséquence de l'hypométrie (Inase et al, 1996 ; Mink et Thach, 1991 ; Desmurget et Turner, 2008).

Patron d'activation musculaire

Si la lésion ou l'inactivation du GP induit une augmentation du temps nécessaire pour effectuer le mouvement, le patron d'activation séquentiel des muscles, ainsi que la stratégie cinématique du mouvement (direction, angle des articulations) choisie par chaque animal demeurent toutefois inchangés (Horak et Anderson, 1984).

Mink et Thach (1993) ont comparé les effets de lésions du GPi sur les mouvements impliquant l'activation des muscles agonistes et sur les mouvements requérant l'inactivation de muscles antagonistes. Ils ont montré que ces lésions du GPi causent un plus grand déficit lorsque le singe doit bloquer un antagoniste que lorsqu'il active un agoniste. Cette observation suggère que le rôle principal du GPi est d'inhiber l'activité musculaire non désirable qui pourrait interférer lors de l'exécution du mouvement volontaire. Ces résultats sont compatibles avec leur hypothèse de sélection d'action, selon laquelle les NGC sélectionnent les patrons d'activité musculaire nécessaires au mouvement.

Les expériences réalisées par Wenger et al. (1999) impliquaient une tâche différente du simple mouvement d'atteinte vers une cible, le singe devant dans ce cas-ci effectuer un mouvement vers un morceau de nourriture et ramener celui-ci à sa bouche. Ils ont constaté que le mouvement d'atteinte vers la nourriture était ralenti par l'inactivation du GPi, ce qui est compatible avec les résultats des autres expériences de lésions. En revanche, le mouvement de retour vers la bouche du primate n'était pas plus lent. Selon Wenger et al, ces observations suggèrent que l'inactivation du GPi causerait un déficit dans l'inhibition des mécanismes de posture, ce qui affecterait le mouvement d'atteinte. Ces résultats sont donc eux aussi favorables à l'hypothèse de sélection d'action par le GP, qui permettrait d'inhiber les mécanismes moteurs compétitifs au mouvement désiré.

Amplitude

Au cours de leurs expériences, Hallet et Koshbin (1980), puis plus tard Horak et Anderson (1984), Desmurget et Turner (2008) et Inase et al (1996), ont tous constaté que les lésions (expérimentales ou cliniques) et les inactivations du GPi produisaient une hypométrie marquée lors de la tâche effectuée par le singe. La valeur de l'amplitude maximale de cette activité lors du mouvement était réduite et il en était de même pour le taux d'augmentation de l'amplitude de l'activité EMG.

Les résultats obtenus par Horak et Anderson ont initialement été remis en question, en raison de la possibilité que l'inactivation ait pu se répandre à d'autres structures avoisinantes au GP. Wenger et al. (1999) ainsi qu'Inase et al. (1996) ont cependant plus récemment montré les mêmes effets sur les mouvements d'atteinte chez le singe en utilisant des injections plus contrôlées de muscimol dans le GPi, supportant ainsi les observations du groupe d'Anderson.

Inase et al. (1996) ont de plus enregistré l'activité des neurones du thalamus suite à ces injections et ont constaté une augmentation de la fréquence de décharge de ces cellules, ce qui est une conséquence directe de l'interruption de l'inhibition tonique effectuée normalement par le GPi.

Ces résultats ont démontré que l'amplitude maximale de l'activité EMG et la vitesse d'augmentation de cette amplitude sont réduites suite à l'inactivation du GP, ce qui suggère que ce dernier contrôle le gain du mouvement. Ils sont ainsi compatibles avec l'hypothèse de vigueur. Un certain nombre de groupes de recherche n'ont cependant pas constaté de relation linéaire entre l'activité des neurones du GP et l'amplitude ou la vitesse du mouvement (Brotchie et al, 1991 ; Mink et Thach, 1991b ; Godowski et al, 2001). En raison de l'inconsistance à travers les différentes études de cette corrélation entre l'amplitude du mouvement et la décharge des neurones pallidiaux, l'hypothèse de vigueur demeure aujourd'hui controversée.

Résumé - Lésions

Les expériences de lésions et d'inactivations du globus pallidus lors du mouvement ont engendré des effets similaires à ceux observés chez les patients atteints d'une maladie causant un dommage aux noyaux gris centraux. Le symptôme le plus important est la prolongation du temps de mouvement, causée par une bradykinésie et une hypométrie. Les primates utilisés lors des expériences présentaient, tout comme les patients Parkinsoniens, une difficulté à augmenter l'amplitude de leur activité musculaire. La valeur maximale de cette amplitude était également diminuée. Ces résultats ont ainsi démontré que des lésions/inactivations du GP induisent une augmentation de la durée du mouvement par diminution de sa vitesse ainsi que de l'amplitude de l'activité des muscles. Ces observations sont en faveur de l'hypothèse de vigueur, selon laquelle le GP modulerait le gain du mouvement.

De plus, la co-contraction des muscles agonistes et antagonistes observée lors de certaines expériences, ainsi que la difficulté à inhiber l'activité des antagonistes suite à une lésion du GP, sont compatibles avec l'hypothèse de sélection d'action exprimée par le GP (en raison de ses afférences striatales), qui désinhibe les patrons moteurs responsables du mouvement et bloque les patrons non désirables.

Somatotopie

La majorité des expériences de lésions et d'inactivations du globus pallidus mentionnées précédemment portaient spécifiquement sur le segment interne du GP (Inase et al, 1996 ; Wenger et al, 1999 ; Mink et Thach, 1991) ou étaient effectuées de manière séparée dans chacun des deux segments (Kato et Kimura, 1992). Le groupe de Horak et Anderson (1984) a toutefois réalisé des lésions dans l'ensemble du GP en le considérant comme une seule entité.

Les résultats combinés de toutes ces études ont cependant démontré des effets similaires lors de lésions des deux segments et lors de lésions du GPi seul. Ceci s'explique par le fait que le GPi est la structure de sortie des NGC et qu'une lésion supplémentaire dans une structure en amont du GPi, comme le GPe, ne devrait pas ajouter de déficits à ceux observés lors de la lésion du GPi uniquement. En revanche, l'inactivation du GPe seul induit des symptômes différents de l'inactivation du GPi seul. Le blocage de l'activité du GPe, qui induit un manque d'inhibition du GPi, produit en effet une augmentation de l'activité EMG et une co-contraction des agonistes et antagonistes lors du mouvement (Hore et Villis, 1980). L'inactivation du GPi, quant à elle, a pour conséquence un ralentissement des mouvements, possiblement en raison de l'absence d'inhibition par le GPi des patrons moteurs compétitifs (Kato et Kimura, 1992).

Lors de leurs expériences d'inactivations du GP, Horak et Anderson (1984) ont également observé que l'ampleur des effets de la lésion variait en fonction de la région du segment du GP dans laquelle elle était effectuée. Ainsi, les lésions situées dans la partie ventrolatérale du GPe et du GPi produisaient les augmentations du temps de mouvement du bras les plus importantes et persistantes. Ces observations sont en accord avec l'idée d'une organisation somatotopique dans le GP (DeLong, 1971; Iansek et Porter, 1980 ; Hoover et Strick, 1999). Les expériences de stimulation, ainsi que l'injection de traceurs antérogrades transsynaptiques (en utilisant le virus herpes simplex) dans des régions précises du cortex moteur ont permis de révéler les terminaisons des projections corticales dans les deux segments du GP (Tachibana et al, 2008). Ainsi, les neurones des membres antérieurs et des membres postérieurs sont distribués le long de l'axe ventro-dorsal du GP, ceux du visage étant les plus ventraux.

Enregistrements unicellulaires

Au repos

Plusieurs groupes de recherche ont étudié les caractéristiques électrophysiologiques des neurones du globus pallidus au repos chez le primate (DeLong, 1971 ; Georgopoulos et al, 1983 ; DeLong et Crutcher, 1985; Mitchell et al, 1987 ; Bugaysen et al, 2010), le rongeur (Cooper et Stanford, 2000 ; Benhamou et al, 2012) ou le chat (Schneider et Morse, 1982 ; Sachdev et al, 1991 ; Cheruel et al, 1994).

DeLong (1971) a initialement distingué chez le singe deux types de cellules reliées au mouvement dans le segment externe du pallidum (GPe). Ces deux types diffèrent par leur patron de décharge, leur fréquence et la forme de leur potentiel d'action. La grande majorité (85%) des neurones du GPe déchargent de manière tonique au repos, à haute fréquence et avec des pauses (DeLong, 1971 ; Georgopoulos et al, 1983). La fréquence moyenne chez le singe est de 80Hz. Ce sont des high frequency pausers, ou HFP. Le reste des cellules du GPe sont des low frequency bursters (LFB), qui déchargent à basse fréquence régulière avec des bouffées de haute fréquence. Leur fréquence moyenne est de 20Hz (Bugaysen, 2010).

Dans le segment interne du pallidum (GPi), il n'y aurait qu'un seul type de neurone, à décharge tonique irrégulière et de haute fréquence (60Hz) (DeLong, 1971).

Chez le rongeur, le GP est équivalent au GPe des primates et les populations de cellules dans ce noyau semblent similaires entre les deux espèces. Benhamou et al (2012) ont distingué deux types de neurones dans le GP du rat, aux modes de décharge semblables aux deux types de neurones chez le primate. Les fréquences de décharge étaient cependant plus faibles, mais ils ont tout de même classifié ces cellules de HFP et LFB. La différence de fréquence entre ces deux types est toutefois moins grande chez le rongeur que chez le primate (Gardiner & Kitai, 1992).

Les expériences d'enregistrements cellulaires dans le globus pallidus (GPe) ou le noyau entopédonculaire (équivalent du GPi) chez le chat sont moins nombreuses. Sachdev et al (1991), ainsi que Cheruel et al (1994), ont identifié deux types de neurones dans le globus pallidus lorsque l'animal était au repos. Environ un tiers des cellules enregistrées déchargeaient en bouffées à une fréquence moyenne de 35Hz. Les deux autres tiers de neurones déchargeaient de façon tonique et avaient une fréquence plus élevée. Ces deux types de cellules semblent analogues aux HFP et LFB enregistrés chez le primate. En revanche, dans le EN, la majorité des neurones enregistrés déchargeaient en bouffées, ce qui n'est pas le cas dans le GPi du singe.

Lors du mouvement

Les groupes de recherche ayant effectué des enregistrements de l'activité des neurones du GP au repos ont aussi enregistré cette activité alors que le primate effectuait des mouvements de bras. Ces expériences leur ont permis d'étudier la relation entre la fréquence de décharge des neurones pallidaux et certains paramètres du mouvement.

Relation générale au mouvement

Durant différents types de mouvement volontaires (rapide ou lent, auto-initié ou sur commande, avec ou sans guidage visuel), les neurones modifient leur décharge de manière phasique (DeLong 1971 ; Anderson et Horak, 1985). Les expériences examinant l'activité neuronale dans le GPe et le GPi ont montré que les deux segments présentaient une réponse similaire au mouvement. Dans presque toutes ces études, la majorité (environ 70%) des neurones enregistrés augmentaient leur activité lors du mouvement (Mink et Thach, 1991 ; Anderson et Horak, 1985 ; DeLong, 1971 ; Georgopoulos et al, 1983). Un nombre non négligeable (30%) de cellules diminuaient cependant leur décharge. Ces observations sont compatibles avec l'hypothèse de sélection d'action de Mink et Thach (1991), selon laquelle la majorité des neurones du GP augmenteraient leur fréquence de décharge lors du mouvement afin d'inhiber les réflexes posturaux et les patrons moteurs compétitifs, tandis qu'un petit nombre de cellules diminueraient leur activité afin d'effectuer une désinhibition sélective sur le thalamus pour permettre le mouvement.

Les expériences de Turner and Anderson (1997) ont confirmé la prédominance des augmentations de la décharge des neurones du GP lors du mouvement. Ils ont cependant constaté qu'environ la moitié des cellules avaient une réponse biphasique, soit une diminution de fréquence suivie d'une augmentation, ou l'inverse. Dans le cas des neurones du GPi, l'occurrence d'une diminution de la décharge en premier était largement dominante (93%) et cette diminution se produisait avant l'initiation du mouvement. L'augmentation subséquente de la décharge de ces mêmes neurones avait quant à elle lieu une fois le mouvement initié. Selon Turner et Anderson, l'inhibition initiale des cellules du GPi faciliterait le mouvement par désinhibition du thalamus. Leurs résultats rejoignent ainsi l'hypothèse de sélection d'action de Mink et Thach, mais ils proposent de plus qu'une même population de neurones du GPi soit responsable à la fois de la facilitation et de l'inhibition du thalamus, en déchargeant de façon

biphasique lors du mouvement. Mink et Thach attribuent quant à eux cette fonction à deux populations distinctes de neurones du GPi, qui recevraient soit les projections directes du striatum, soit celles du GPe et NST (voie indirecte) (Mink et Thach, 1991).

Tout comme les neurones des autres structures des noyaux gris centraux, la majorité des neurones pallidaux enregistrés à travers les diverses expériences modifiaient leur décharge au moment de, ou après l'initiation de l'activité EMG (Anderson et Horak, 1985 ; Turner et Desmurget, 2010). Ceci renforce l'hypothèse que les NGC ne jouent pas de rôle dans l'initiation du mouvement.

Relation avec le type de mouvement

En accord avec les résultats des expériences de lésions, tous les groupes de recherche ayant effectué des enregistrements cellulaires dans le globus pallidus lors de mouvements du bras ou de la jambe ont constaté que les neurones sont principalement reliés aux membres controlatéraux au site d'enregistrement (DeLong, 1971 ; Brotchie et al, 1991).

DeLong (1971) fut l'un des premiers à enregistrer l'activité de neurones du GPe et du GPi alors que le singe effectuait des mouvements, qui était de simples alternances de flexion/extension du bras controlatéral. Dans les deux segments du GP, 19% des cellules enregistrées étaient reliées temporellement à une phase particulière du mouvement. Ainsi, certains neurones déchargeaient plus fortement lors de la flexion du bras, d'autres durant l'extension. Sterio et al (1994) ont observé la même préférence de plusieurs cellules du GP pour une phase du mouvement. Selon les résultats de DeLong et Sterio et al, il y aurait une relation entre le changement de la décharge du neurone et une phase particulière du mouvement. La relation entre l'activité des cellules pallidales et le mouvement semble donc être de nature spécifique, puisque la majorité des neurones enregistrés sont reliés aux mouvements d'un seul membre et présentent différents patrons d'activité selon le type de mouvement effectué.

Relation avec la direction du mouvement

Suite aux travaux de DeLong, plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à l'éventuelle spécificité des neurones pallidaux pour une direction particulière du mouvement. Mitchell et al. (1987), Brotchie et al (1991) et Georgopoulos et al (1983) sont tous les trois parvenus à la même

observation que la fréquence de décharge des neurones varie selon la direction du mouvement, mais il ne semblait pas y avoir une direction préférentielle (flexion ou extension) pour l'ensemble de la population de cellules du GP.

Quelques années plus tard, Turner et Anderson (1997) ont approfondi ces résultats en effectuant des enregistrements unicellulaires de neurones des deux segments du GP durant le mouvement d'atteinte vers une cible, mais avec des mouvements vers huit directions différentes. Comme les résultats de DeLong, ils ont observé que la magnitude des changements d'activité neuronale variait selon la direction. Cette directionnalité était plus fréquente dans le GPi que dans le GPe. Comme dans le cas des mouvements de flexion et d'extension, il ne semblait pas y avoir de direction préférée, les huit orientations étant représentées uniformément parmi les neurones du GP (Turner et Anderson, 1997).

Selon Turner et Anderson, ainsi que Inase et al (1996), le globus pallidus ne jouerait pas de rôle essentiel dans la détermination de la direction du mouvement, mais l'activité des neurones varierait en fonction de celle-ci. L'absence d'effets sur la trajectoire des mouvements lors des expériences de lésions ou de stimulation du GP supporte cette idée (Horak et Anderson, 1984b). Ce noyau contribuerait plutôt au contrôle d'autres paramètres des mouvements effectués dans certaines directions.

En contraste avec les travaux de Turner et Anderson, ainsi que ceux de Brotchie et Georgopoulos, plusieurs autres études n'ont pas observé de relation stable entre l'activité des neurones du GP et la direction du mouvement (Mink et Thach, 1991 ; Mitchell et al, 1987).

Enfin, l'influence de la direction du mouvement sur l'activité des neurones est également observée dans le cortex et dans le striatum, ainsi que dans le thalamus moteur, ce qui reflète sa conservation dans les signaux transmis du cortex au striatum et du striatum au globus pallidus, puis de ce dernier au thalamus (Schmidt et al, 1975 ; Kalaska et al, 1983).

Relation avec l'amplitude du mouvement

La direction du mouvement ne semble pas être le seul paramètre qui pourrait influencer l'activité du globus pallidus. En effet, un certain nombre d'expériences d'enregistrements de neurones pallidiaux durant le mouvement ont également démontré une corrélation entre la fréquence de décharge des neurones et l'amplitude (ou gain) du mouvement, ce qui est compatible avec

l'hypothèse de vigueur (Desmurget et Turner, 2008 ; Mitchell et al, 1987 ; Georgopoulos et al, 1983 ; Turner et Anderson, 1997). Ces observations sont en accord avec les effets sur le mouvement constatés lors d'expériences de lésions et d'inactivations du GP.

Lors de leurs expériences d'enregistrements, Turner et Anderson (1997) ont fait varier la distance de la cible, modifiant ainsi l'amplitude du mouvement produit, et ont observé un effet significatif de cette distance sur l'activité des neurones du GPe et du GPi. Les résultats démontrent une relation quasi-linéaire entre l'amplitude du mouvement et la fréquence maximale de décharge de la cellule. Cette relation n'est cependant pas uniforme puisqu'elle peut être de nature positive (la fréquence augmente avec l'amplitude) ou négative (fréquence diminue lorsque l'amplitude augmente), dépendamment des neurones (voir figure 3) (voir aussi Georgopoulos et al, 1983). Il ne paraît pas y avoir de prédominance d'une relation (positive ou négative) par rapport à l'autre. Les effets de l'amplitude du mouvement sur la fréquence de décharge des neurones ne semblent pas non plus être influencés par la direction dans laquelle le mouvement est effectué, la relation n'étant pas plus forte lors des mouvements dans la direction préférée de la cellule (Turner et Anderson, 1997).

Tout comme l'éventuelle relation entre la décharge des neurones du GP et la direction du mouvement, l'hypothèse que l'activité neuronale varie selon l'amplitude du mouvement est également controversée dans la littérature. Quelques études n'ont en effet pas observée cette corrélation lors de leurs enregistrements dans le GP (Mink et Thach, 1991 ; Brotchie et al, 1991). Il semblerait ainsi y avoir deux écoles de pensée sur le lien entre l'activité des neurones du GP et les paramètres du mouvement, une en faveur de cette idée et l'autre qui ne l'est pas.

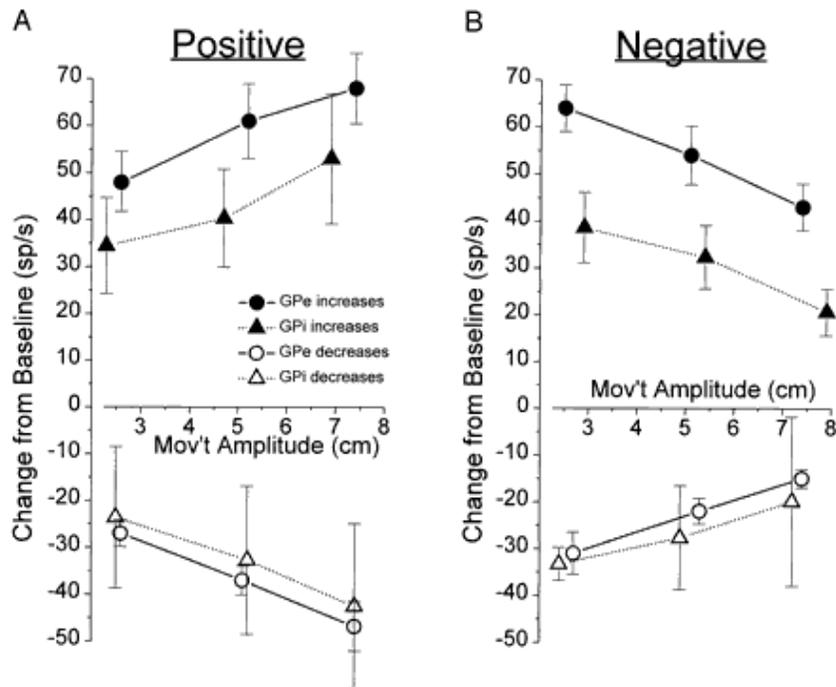


Figure 3 : Variations moyennes des décharges des neurones pallidaux échantillonnés, selon l'amplitude du mouvement et séparées selon la nature de la corrélation (positive (A) ou négative (B)). Les cercles et les triangles indiquent les neurones du GPe et du GPi respectivement. Les symboles pleins représentent une augmentation de l'activité des neurones et les symboles vides représentent une diminution (Turner et Anderson, 1997).

Résumé – Enregistrements cellulaires

Les expériences d'enregistrements unicellulaires au repos dans le globus pallidus ont permis de déterminer les caractéristiques électrophysiologiques et l'activité spontanée des neurones de ce noyau. La première observation suite à ces études est qu'il existe différents types de neurones pallidaux parmi les deux segments du GP et au sein du même segment. Le GPe semble ainsi constitué de deux principaux types de cellules distinguées par leur patron de décharge au repos. Le GPi serait quant à lui formé d'un troisième type de neurone.

Les enregistrements lors du mouvement (généralement du bras controlatéral au site d'enregistrement) effectués par la suite ont mis en évidence les modifications que celui-ci engendre sur l'activité des neurones pallidaux. Selon l'hypothèse de sélection d'action, et ainsi que montré par les résultats dans la littérature, la majorité des cellules augmenteraient leur fréquence de décharge, afin d'inhiber les muscles antagonistes et les mécanismes de contrôle de

posture, tandis un petit nombre de neurones du GPi diminueraient leur activité, facilitant ainsi l'activation des patrons moteurs nécessaires au mouvement.

Certaines expériences d'enregistrements ont également suggéré que des neurones dans les deux segments du GP aient une activité reliée à certains paramètres du mouvement. Ces paramètres sont la phase du cycle (flexion ou extension), la direction, l'amplitude et la vitesse du mouvement. Ces résultats, qui ont servi de support à l'hypothèse de vigueur, ne font toutefois pas l'unanimité parmi les différents groupes de recherche.

Microstimulation

En parallèle aux expériences de lésions, qui étudiaient l'inhibition du GP, quelques études de stimulation de ce noyau ont été réalisées, afin d'observer les effets sur les mouvements de l'activation des neurones pallidiaux. Ces expériences sont toutefois moins nombreuses que les expériences de lésions ou les enregistrements unicellulaires. Parmi les groupes de recherche qui en ont effectué, Anderson et Horak (1984b, 1985) ont eux-aussi observé une corrélation entre l'activité des neurones pallidiaux et le gain du mouvement.

Ils ont stimulé différentes régions du GP de primates pendant que l'animal effectuait des mouvements d'atteinte rapides avec le bras controlatéral vers une cible visuelle. La stimulation appliquée à différents instants autour de l'exécution du mouvement leur a permis de déterminer une période critique durant laquelle la stimulation du GP produit l'augmentation la plus significative de la durée du mouvement. Selon leurs expériences, un train de stimulus de 100 ms débutant entre 50 ms et 200 ms avant l'initiation du mouvement entraîne une augmentation de la durée de ce dernier. Les effets sont les plus prononcés lorsque le train de stimulus est appliqué environ 150 ms avant l'initiation du mouvement et se termine donc 50 ms avant le début du mouvement. Cette période correspond à l'initiation de l'activité EMG des muscles et à son augmentation progressive dans l'optique de l'exécution du mouvement (Anderson et Horak, 1985). Ces résultats suggèrent que l'action du GP débute avant le mouvement mais après l'activation des premiers muscles impliqués dans ce mouvement. Ils confirment donc l'hypothèse que le GP ne contribue pas à l'initiation du mouvement.

Horak et Anderson (1984) ont également enregistré l'activité des neurones pallidiaux durant la même tâche motrice et ils ont constaté que 45% des neurones reliés à la tâche modifiaient leur activité dans l'intervalle de la période critique déterminée lors des tests de stimulation.

L'influence des modifications de la décharge des neurones du GP semble alors se faire sur le mouvement en cours, en contrôle feedback (Turner et Anderson, 1997). Ces résultats sont en accord avec le modèle de vigueur qui propose que le globus pallidus régule la magnitude de l'activité EMG, qui détermine le gain du mouvement.

Dans le cadre des expériences de Horak et Anderson (1984b), la stimulation de la majorité des régions du GPe et du GPi dorsal provoquait un ralentissement du mouvement du bras, sans pour autant affecter le temps de réaction ni l'initiation du mouvement. Comme c'était le cas lors des expériences d'inactivations du GP (Horak et Anderson, 1984a), la trajectoire du mouvement et la précision vers la cible, ainsi que le patron séquentiel d'activation des muscles, n'étaient pas modifiés par la stimulation. Cependant, la vitesse d'élévation et la valeur maximale de l'amplitude de l'activité EMG des muscles du bras controlatéral étaient toutes deux réduites, ce qui se traduisait par l'augmentation du temps nécessaire pour effectuer le mouvement (Anderson et Horak, 1985).

Les effets observés lors de la stimulation du GPi dorsal sont ainsi similaires à ceux induits par la destruction de neurones pallidiaux par injection d'acide kainique (Horak et Anderson, 1984a). Cette apparente inconsistance peut s'expliquer par la distinction d'une région particulière dans le territoire sensori-moteur du GPi, sa partie ventrolatérale, qui serait responsable de la production de mouvements rapides (Desmurget et Turner, 2008). La stimulation directe de cette zone entraîne en effet une accélération des mouvements du bras (Anderson et Horak, 1984b). Selon Horak et Anderson, la présence de fibres striatales inhibitrices afférentes dans le GPi dorsal, selon la voie directe mentionnée plus tôt, expliquerait quant à elle le ralentissement des mouvements observé lors de la stimulation du GPe et de la partie dorsale du GPi (Szabo, 1962). La stimulation de ces fibres dans le GPi causerait en effet une inhibition postsynaptique des neurones responsables des mouvements rapides, augmentant ainsi la durée du mouvement. L'injection d'acide kainique provoque des effets identiques en détruisant ces mêmes neurones du GPi (Anderson et Horak, 1984a ; 1985).

S'il existe relativement peu d'expériences de microstimulation du globus pallidus chez des sujets animaux sains, la stimulation cérébrale profonde (DBS) du GPi est une technique couramment employée dans le traitement chirurgical des symptômes de la maladie de Parkinson (PD),

induisant une diminution importante des symptômes dystoniques (Ostrem et Starr, 2008). L'hyperactivité du GPi est en effet considérée comme la cause primaire de la bradykinésie et de la rigidité caractérisant cette maladie. De nombreuses expériences cliniques chez des patients parkinsoniens, ainsi que sur des modèles animaux injectés avec du MPTP, ont été effectuées afin de mieux comprendre le mécanisme du traitement par DBS (Dostrovsky et al, 2000; Wu et al, 2001; Pralong et al, 2007 ; Lafreniere-Roula, 2010). Les résultats obtenus sont similaires à ceux d'Anderson et Horak (1984), ainsi qu'aux expériences de lésions du GP, la stimulation du GPi inhibant l'activité spontanée des neurones de ce noyau. Des expériences plus récentes étudiant les effets de la DBS dans le GPi chez des primates sains ont montré des résultats semblables et supportent l'hypothèse d'Anderson et Horak, selon laquelle la stimulation dans le GPi excite les terminaisons axonales de fibres striatales inhibitrices dans le GPi, ce qui entraîne la libération de GABA et l'inhibition subséquente des neurones de ce noyau (Chiken et al, 2013). En revanche, la stimulation du GPe induit des réponses complexes des neurones de ce noyau, composées d'inhibition GABAergiques d'excitations glutamatergiques. Malgré la multitude d'expériences démontrant l'utilité de la DBS dans le traitement de la PD, le mécanisme exact de cette stimulation demeure donc incertain.

Résumé - Microstimulation

Les expériences de microstimulation du GP réalisées par Anderson et Horak (1984, 1985) sont ainsi en faveur de l'hypothèse d'une corrélation entre le gain du mouvement et l'activité des neurones pallidaux (hypothèse de vigueur). Elles ont de plus mis en évidence la non-homogénéité des deux segments de cette structure. En plus de la présence d'une organisation somatotopique dans le GP, ainsi que mentionné précédemment, ces expériences ont suggéré qu'il existe une région particulière dans le GPi dont l'activité des neurones serait liée à la production des mouvements rapides. Ce groupe de neurones du GPi pourrait être identique à ceux définis par Mink et Thach (1991), dans leur hypothèse de sélection d'action, comme facilitateurs du mouvement.

I.5. Hypothèses

Ainsi que mentionné précédemment, les études sur le globus pallidus, ainsi que l'ensemble des expériences réalisées sur les autres structures des NGC, sont parvenues à deux théories majeures concernant le rôle des NGC durant le mouvement, qui sont l'hypothèse de sélection d'action et l'hypothèse de vigueur. En raison de sa position en tant que principale structure de sortie des NGC, le GPi (et possiblement le GPe) semble être particulièrement impliqué dans les fonctions associées à ces hypothèses. Les expériences de lésion, de microstimulation et d'enregistrements unicellulaires mentionnées précédemment ont apporté des preuves en faveur d'un rôle du GP dans la sélection d'action et dans le contrôle du gain du mouvement.

Sélection d'action

Mink et Thach (1991) ont suggéré que le GP joue un rôle important dans le procédé de sélection d'action. Au repos, l'activité tonique inhibitrice des neurones du GPi agit comme un frein sur les générateurs de patrons moteur («motor pattern generators», MPG) du cortex, par l'intermédiaire du thalamus et du tronc cérébral. Lors du mouvement, les régions corticales responsables de l'initiation du mouvement envoient un signal excitateur au NST (via la voie hyperdirecte). Ceci provoque l'inhibition générale du thalamus et du PPN causée par l'augmentation de la décharge de la majorité des neurones du GPi, assurant le blocage des MPG compétitifs et le maintien de la posture durant le mouvement. L'inhibition du GPe à travers la voie indirecte renforce cette excitation du GPi. Simultanément et en parallèle, il se produit une diminution ciblée de l'activité d'un petit groupe de neurones du GPi, inhibés par le striatum via la voie directe, ce qui permettrait le relâchement sélectif du frein dans le thalamus pour les MPG appropriés au mouvement. Les neurones du STR ont donc une réponse dépendante au contexte (Mink et Thach, 1991, 1996).

L'hypothèse de sélection d'action est basée principalement sur les résultats des expériences de lésions du GP, qui induisent une rigidité du bras causée par une co-contraction musculaire (Mink et Thach, 1991 ; Kato et Kimura, 1992). Ces observations traduisent l'absence d'inhibition des mécanismes posturaux par le GPi, ce qui ralentit le mouvement. De plus, les expériences d'enregistrements unicellulaires (DeLong 1971 ; Georgopoulos et al, 1983 ; Anderson et Horak, 1985 ; Mink et Thach, 1991) ont démontré que, si la majorité des neurones du GP augmentent

leur fréquence lors du mouvement, un certain nombre de cellules montrent une diminution de leur activité. Ces études ont ainsi mis en évidence la présence de deux réponses neuronales distinctes dans le GP lors du mouvement, qui permettent la sélection d'action par l'inhibition générale du thalamus afin de maintenir la posture et la désinhibition sélective des neurones thalamiques liés aux patrons moteurs désirés. Enfin, les expériences de microstimulation d'une région précise du GP (sa partie ventrolatérale) effectuées par Horak et Anderson (1984, 1985) ont suggéré qu'une population de cellules, regroupées dans une même région du noyau, reçoive les afférences striatales et soit ainsi responsable du relâchement du frein sur le thalamus, selon l'hypothèse de sélection d'action de Mink et Thach.

Vigueur

Les premières preuves en faveur d'un rôle du GP dans le gain du mouvement ont pour origine les expériences d'inactivations du GP (Desmurget et Turner, 2008 ; Anderson et Horak, 1984 ; Inase et al, 1996), ainsi que l'observation des patients parkinsoniens (Hallet et Koshbin, 1980). La lésion du GP entraîne en effet une réduction de l'amplitude maximale de l'activité EMG ainsi que de la vitesse du mouvement. Les symptômes observés sont ainsi une hypométrie et de la bradykinésie, qui sont caractéristiques de la maladie de Parkinson.

Les opinions diffèrent sur le mécanisme exact de la régulation du gain du mouvement par les NGC. Ces structures pourraient, selon Berardelli et al (2001) et Desmurget et al (2004), agir sur la planification feed-forward du mouvement, c'est-à-dire sur la génération des commandes motrices. Desmurget et al (2004) ont démontré qu'une tâche requérant une planification d'un mouvement de plus grande amplitude produit une plus grande activation des neurones dans les NGC. Ces derniers influenceraient donc la planification du mouvement dans le cortex moteur et le cortex prémoteur par l'intermédiaire des projections du GP au thalamus, puis des voies thalamo-corticales (Hoover et Strick, 1999).

La seconde théorie sur le mécanisme de la régulation du gain du mouvement par le GP est que les NGC effectuent une modulation sur les processus de contrôle feedback en ligne, corrigeant les erreurs de ces commandes motrices durant l'exécution du mouvement et ajustant le gain selon le feedback (Lawrence, 2000 ; Smith et al, 2000). Ainsi, lors des expériences impliquant des mouvements de plus grande amplitude, les neurones pallidaux montraient une augmentation plus importante de leur fréquence de décharge (Turner et Anderson, 1997 ; Georgopoulos et al, 1983).

Ces deux théories ne sont toutefois pas mutuellement exclusives et il est possible que les noyaux gris centraux contribuent à la fois à la planification feedforward et au contrôle feedback du mouvement (Desmurget et al, 2004).

Exclusivité des hypothèses de sélection d'action et de vigueur

La compatibilité de l'hypothèse de sélection d'action et de l'hypothèse de vigueur est, elle aussi, sujet de controverse. La majorité des études suggèrent qu'elles sont mutuellement exclusives et supportent l'une des deux, tout en réfutant l'autre hypothèse. Ils se sont ainsi formés deux groupes de pensée distincts, les groupes de recherche en faveur de l'hypothèse de sélection d'action, se basant sur les travaux de Mink et Thach (Mink et Thach, 1991, 1996 ; Redgrave, 1999 ; Wenger et al, 1999) et ceux dont les observations sont compatibles avec l'hypothèse de vigueur (Horak et Anderson, 1984 ; Georgopoulos et al, 1983 ; Turner and Anderson, 2005 ; Desmurget et Turner, 2008, 2010).

Les groupes de recherche supportant l'hypothèse de sélection d'action n'ont pas observé de relation consistante entre l'activité des neurones du GP et l'amplitude ou la vitesse du mouvement, malgré que certaines cellules enregistrées présentent une faible corrélation avec ces paramètres (Mink et Thach, 1991b ; Wenger et al, 1999 ; Brotchie et al, 1991). Dans le cadre des expériences de Mink et Thach (1991b), qui étaient constituées de différents types de mouvement du bras, la tâche nécessitant la plus grande amplitude d'activité EMG était celle produisant le plus faible degré de modulation de la décharge des neurones pallidaux.

Selon Mink et Thach (1996), la tâche effectuée par le singe dans les expériences de Georgopoulos et al (1983) impliquait une forte corrélation entre l'amplitude et la vitesse du mouvement, ainsi qu'une probable corrélation avec d'autres paramètres de ce mouvement, ce qui justifierait l'apparente relation entre l'activité des neurones du GP et l'amplitude et la vitesse. Selon Turner et Anderson (1997), la nature de la tâche choisie pour l'expérience serait effectivement le facteur expliquant l'incompatibilité des résultats de Mink et Thach et ceux de Georgopoulos, mais ils proposent une autre justification. La modulation de l'amplitude par les neurones serait particulièrement apparente lors de tâches impliquant plusieurs articulations, comme celles utilisées dans les expériences de Georgopoulos et celles de Turner et Anderson

(1997) et Horak et Anderson (1984), contrairement aux tâches restreintes aux flexions/extensions du poignet étudiées par Mink et Thach (1991b) et Brotchie et al (1991).

De la même façon, les résultats obtenus par Turner et Desmurget (2008, 2010) soutiennent l'hypothèse de vigueur mais confrontent celle de sélection d'action. Selon eux, l'activité du GPi lors du mouvement est trop tardive pour être responsable de l'inhibition des muscles antagonistes et des réflexes posturaux. Cette dernière s'effectuerait en effet des dizaines de millisecondes avant l'activation des muscles agonistes. Or, l'augmentation de la décharge des neurones du GPi se produit à peu près en même temps que cette activation des agonistes. Turner et Desmurget suggèrent donc que la sélection du mouvement serait une fonction corticale plutôt que pallidale. De plus, l'inactivation du GPi effectuée lors de leurs expériences n'a pas engendré de co-contraction et la réduction de l'activité EMG des muscles antagonistes était conservée, ce qui diffère des observations de Mink et Thach et va à l'encontre d'un rôle du GP dans la suppression des réflexes posturaux (Desmurget et Turner, 2008).

Hallet et Koshbin (1980), qui sont parmi les premiers à avoir proposé que les noyaux gris centraux jouent un rôle dans le contrôle de l'amplitude du mouvement, ne rejettent cependant pas l'hypothèse d'une sélection par les NGC des patrons moteurs nécessaires au mouvement. Les travaux effectués par Turner et Anderson (1997) s'orientent dans la même direction, puisqu'ils supportent les deux hypothèses de façon distincte, attribuant au GP une contribution la fois dans la sélection des patrons moteurs appropriés et dans la régulation du gain de l'activité musculaire lors du mouvement.

Résumé général

Ces résultats d'expériences d'enregistrements cellulaires et de microstimulation dans le GP sont en accord avec ceux obtenus lors de lésions. Plusieurs études suggèrent que le GP soit impliqué dans le contrôle de certains paramètres du mouvement. Il modulerait ainsi le gain du mouvement, ainsi que le propose l'hypothèse de vigueur. Les résultats obtenus par d'autres groupes de recherche suggèrent que le GP contribue à la sélection du patron moteur approprié au mouvement et dans l'inhibition des muscles antagonistes ainsi que des réflexes posturaux. Cette hypothèse de sélection d'action ne semble pas incompatible avec l'hypothèse de vigueur, bien

que la majorité des études soit basées sur des tâches dont la nature ne permettait d'obtenir des preuves qu'en faveur d'une seule de ces deux hypothèses.

I.6. Rôle des NGC lors de la locomotion de base

Les nombreuses expériences étudiant le rôle du globus pallidus lors des mouvements d'atteinte ont suggéré que cette structure participe à la sélection d'action et/ou qu'elle régule également le gain du mouvement. S'il existe très peu d'études fondamentales sur ces fonctions durant la locomotion, l'augmentation rapide du taux d'incidence de la maladie de Parkinson chez les personnes âgées ainsi que la sévérité de ses symptômes ont entraîné l'apparition de nombreuses études cliniques tentant de mieux comprendre et de remédier aux déficits moteurs engendrés par le mal-fonctionnement des NGC. En tant que structure de sortie des NGC, le GP a rapidement été la structure visée par les différents traitements, afin de corriger l'output des NGC.

Études cliniques

Ainsi que mentionné dans la section portant sur les maladies affectant les NGC, les symptômes locomoteurs caractérisant la PD sont une akinésie et une bradykinésie sévères, les patients se déplaçant par petits pas lents et rapprochés et avec une attitude prostrée. L'initiation de la marche peut être difficile et de l'instabilité posturale est fréquemment observées dans les stades avancés de la maladie (Jankovic, 2008).

La destruction des cellules dopaminergiques perturbe l'équilibre entre les circuits de la voie directe et la voie indirecte des NGC en entraînant la sous-activation de la voie directe, ce qui induit les symptômes akinétiques. Le traitement par administration de L-DOPA, qui est convertie en dopamine, permet ainsi de diminuer temporairement les symptômes moteurs (Barbeau, 1969). Chez les patients ne répondant pas aux traitements d'agonistes de la dopamine, la chirurgie peut être envisagée. La pallidectomie était autrefois la méthode classique pour le traitement de la dyskinésie. Il était considéré que l'ablation de la structure de sortie des NGC interrompait la transmission de signaux erronés au thalamus (Hammond et al, 2007). Les effets secondaires négatifs sur l'apprentissage et l'exécution des fonctions ont toutefois favorisé le développement d'une nouvelle technique, la stimulation cérébrale profonde ("deep-brain stimulation", DBS).

La DBS consiste à implanter un pacemaker de stimulation à haute fréquence (>100 Hz) dans une structure profonde du cerveau. Pour le traitement des symptômes de la PD, elle est généralement effectuée dans le GPi ou dans le NST, mais la stimulation d'autres structures (PPN, noyau ventrointermédiaire du thalamus, cortex..) a également engendré des effets positifs (Plaha et Gill, 2005 ; Pinter et al, 1999). Elle diminue fortement les tremblements, parfois jusqu'à les abolir complètement, et la locomotion devient plus rapide et plus fluide (Beuter et Modolo, 2009).

Le fonctionnement exact de la DBS est aujourd'hui encore débattu. Brown (2006) a suggéré que les symptômes akinétiques de la PD soient dus à une synchronisation de l'activité oscillatoire des neurones parmi les différentes structures des NGC. Plus particulièrement, les oscillations de la bande β dans le NST seraient de nature antikinétique et engendreraient la bradykinésie chez les patients. A l'inverse des fréquences β , une augmentation des fréquences γ dans ce noyau facilite les mouvements (Levy et al, 2002). Ces observations ont mené à l'hypothèse qu'une augmentation des fréquences γ du NST par la DBS pourrait améliorer les fonctions motrices chez les patients parkinsoniens. Les expériences de Tsang et al (2012) ont démontré des effets positifs sur les mouvements et la locomotion suite à cette stimulation

Études fondamentales

Si de nombreuses études s'intéressent au traitement des déficits locomoteurs provoqués par une dysfonction des NGC, il y a en revanche très peu d'expériences sur le rôle normal des cellules de ces structures lors de la locomotion chez des sujets sains. Schwarz et al (1984) ont enregistré les neurones de la SNr chez des chats marchant sur un tapis roulant et ont observé que ceux-ci étaient modulés lors de la locomotion. Le groupe de Shi et al (2004) a effectué des enregistrements similaires dans le striatum, le GP et la SNr chez le rat durant la locomotion sur tapis et a observé que 19% des neurones enregistrés dans le GP étaient modulés de manière phasique pendant le mouvement des membres lors de la marche. La majorité de ces cellules montrait une augmentation de leur fréquence, alors qu'un petit nombre diminuaient leur activité. Bien que le pourcentage de neurones reliés à la tâche soit plus faible, ces résultats sont généralement similaires aux données des enregistrements effectués chez le primate lors des mouvements d'atteinte, ainsi que détaillés précédemment. Les expériences réalisées par Shi et al durant la locomotion sont donc également compatibles avec l'hypothèse de sélection d'action par le GP. Contrairement aux études sur les mouvements d'atteinte, Shi et al (2004) n'ont pas analysé

en détails la relation entre l'activité neuronale et le mouvement des membres durant la locomotion. Ils n'ont pas non plus étudié les éventuels changements de la décharge des neurones lors des modifications de la marche. Ces deux points constituent l'objectif de ce Mémoire.

Les expériences préliminaires (non publiées) réalisées par le Dr. Drew dans le laboratoire ont permis d'enregistrer des neurones dans le striatum d'un chat pendant la locomotion libre et obstruée (avec franchissement d'obstacles). Les résultats ont mis en évidence deux types de cellules. Le premier décharge une fois par cycle et participerait au contrôle du rythme locomoteur de base. Un second type de neurone est actif juste avant les modifications de la marche et est spécifique à un membre. Ces neurones seraient responsables de la sélection du membre qui franchit l'obstacle en premier, ainsi que mentionné dans les sections précédentes de cette Revue de littérature.

Ce projet s'intéresse spécifiquement au contrôle de la locomotion sous guidage visuel par le globus pallidus, afin de tenter de déterminer si l'activité dans ce noyau durant la locomotion sous guidage visuel est compatible avec l'une ou l'autre des hypothèses de sélection d'action et de vigueur (ou les deux).

II. Objectifs

En nous basant sur la littérature, sur les expériences précédentes du Dr. Drew sur le cortex moteur et le cortex pariétal postérieur (CPP), ainsi que sur des expériences préliminaires durant lesquelles nous avons enregistré l'activité neuronale du striatum, nous suggérons que les neurones du GPe seront actifs durant la locomotion, mais qu'ils apporteront leur contribution majeure lors des modifications volontaires de la marche. Notre hypothèse générale est que ces cellules vont montrer une dépendance à un membre et des changements réciproques de leur décharge durant le pas par-dessus l'obstacle. Plus spécifiquement, en nous basant sur les résultats dans la littérature, nous nous attendons ainsi à ce qu'un petit nombre de neurones du GPe diminuent leur activité lors du franchissement de l'obstacle (désinhibition des patrons moteurs appropriés, via la voie directe) et que la majorité des neurones augmentent leur fréquence de décharge afin de bloquer les patrons moteurs non désirables et de maintenir la posture. Ces prédictions seraient compatibles avec l'hypothèse d'une contribution du GPe à la sélection du membre qui enjambe l'obstacle en premier (sélection d'action).

Nous allons caractériser les neurones à la fois durant la locomotion non-obstruée sur tapis et lors de modifications volontaires de la marche. Nos objectifs principaux sont : 1) Caractériser l'activité du GPe pendant la locomotion, notamment la phase d'activité et la magnitude des changements de fréquence. Nous allons ensuite comparer cette activité à celle lors du repos. 2) Déterminer les changements d'activité neuronale lors de l'enjambement d'obstacles et comparer celle-ci à l'activité durant la locomotion non-obstruée. Nous comparerons également l'activité en condition de lead et en condition de trail.

III. Méthodes et matériel

Tâche et entraînement

Les expériences ont été réalisées sur deux chats mâles adultes (de 4,5 et 4,9 kg) après une période d'entraînement de 4 mois durant laquelle ils ont appris à marcher sur un tapis roulant à une vitesse de 0,45 m/s et à enjamber deux obstacles qui y étaient attachés. Les deux obstacles étaient de forme cylindrique, l'un mesurant 6 cm et l'autre 10 cm de diamètre. Ils étaient séparés de façon équidistante sur le tapis, avec 3 m entre eux, de manière à ce que le chat exécute entre 6 et 7 cycles de marche entre chaque obstacle. Les obstacles devenaient visibles au chat 2 m avant qu'il les franchisse, ce qui correspond à au moins 5 cycles de marche avant la modification de la marche.

L'entraînement était complet lorsque le chat conservait une locomotion fluide et régulière pendant 15 minutes lors de la condition normale et lors de la tâche de dissociation visuelle. Il était alors implanté pour l'enregistrement chronique.

Procédures d'implantation

Toutes les procédures étaient en accord avec les normes du Conseil Canadien pour la Protection des Animaux (CCPA) et ont été approuvées par le Comité de Déontologie de l'Expérimentation sur les Animaux (CDEA) de l'Université de Montréal. Les chirurgies s'effectuaient dans des conditions aseptiques sous anesthésie générale. Le chat recevait en premier lieu une dose intramusculaire de kétamine (11 mg/kg), puis était intubé et maintenu sous anesthésie par administration d'isoflurane (2-3% avec de l'oxygène). De la vaseline a été appliquée sur la

cornée des yeux pour éviter sa dessiccation. Le chat était ensuite placé dans l'appareillage stéréotaxique. Sa température était sous suivi constant par l'intermédiaire d'un thermomètre rectal et était maintenue grâce à un tapis et une lampe chauffants. Un système intraveineux administrait des fluides, et des analgésiques (buprénorphine, 5 µg/kg) et antibiotiques (pénicilline, 40,000 IU/kg) furent injectés au début et à la fin de la chirurgie.

Afin de permettre l'enregistrement de l'activité musculaire, des paires de fils en acier inoxydable isolés par du Teflon et tressés étaient passés de manière sous-cutanée depuis un connecteur placé sur le crâne jusqu'aux muscles fléchisseurs et extenseurs choisis dans les quatre membres. Dans chaque membre antérieur, il s'agissait du cleidobrachialis (ClB), protracteur de l'épaule et fléchisseur du coude, du brachialis (Br), fléchisseur du coude, du teres major (TrM), rétracteur de l'épaule, et du triceps brachii (lateral head, TriL), extenseur du coude. Le membre antérieur gauche, controlatéral au site d'enregistrement, contenait de plus un fil implanté dans l'extensor digitorum communis (EDC), dorsofléchisseur du poignet et des doigts. Dans les membres postérieurs, les muscles implantés étaient le sartorius (Srt), fléchisseur de la hanche et du genou, le semitendinosus (St), extenseur de la hanche et fléchisseur du genou et le vastus lateralis (VL), extenseur du genou.

Une chambre d'enregistrement de 11 mm par 15 mm a ensuite été placée stéréotaxiquement au-dessus du cortex pariétal et fixée à l'aide d'acrylique dentaire pour donner accès aux noyaux gris centraux. Trois connecteurs, chacun avec 5 microfils de stimulation (50µm, acier inoxydable isolé), ont été implantés stéréotaxiquement au moyen de harpons (selon la méthode détaillée par Palmer, 1978) dans des régions recevant des projections du globus pallidus (GP) et du noyau entopédonculaire (EN) (Garcia-Rill, 1986 ; Gonya-Magee et Anderson, 1983), afin de permettre l'identification antidromique des cellules enregistrées dans les noyaux gris centraux. Les microfils de deux de ces connecteurs étaient ainsi placés dans le noyau ventral antérieur du thalamus et ceux du troisième dans le noyau pédonculo-pontin, aux coordonnées stéréotaxiques finales suivantes : VA : A11, L7,5 et L4, H+3 ; PPN : P-0,8, L4, H-3. Les harpons étaient ensuite retirés, laissant les microfils en place, et les connecteurs étaient fixés au crâne avec de l'acrylique. Afin d'assurer la meilleure couverture de ces noyaux par la stimulation, la longueur des microfils variait de 1 mm entre chaque, pour une profondeur totale de 4 mm.

Une mise à la terre et un pré-amplificateur ont été attachés à l'ensemble au moyen d'acrylique dentaire. Des vis insérées dans l'os crânien assuraient l'ancrage de l'ensemble du chapeau d'acrylique au crâne du chat.

Des analgésiques (buprénorphine) furent administrés au chat durant les 3-4 jours suivant l'implantation et les expériences d'enregistrement ont débuté une semaine après la chirurgie.

Protocole

Les expériences avaient lieu 3 à 4 jours par semaine et s'étendaient sur une période d'environ 3 heures. Au début de chaque expérience, un microdescendeur était fixé à la chambre d'enregistrement et une microélectrode de tungstène isolée de verre (impédance 0,6-1,5 M Ω) était descendue manuellement vers les coordonnées calculées du globus pallidus ou du noyau entopédonculaire.

La microélectrode était descendue rapidement à travers le cortex, jusqu'à une profondeur correspondant à celle du striatum. La majorité des expériences réalisées sur le premier chat ciblaient principalement le striatum, afin d'obtenir des données pour un autre projet. Lors de certains trajets avec ce chat, nous avons ensuite continué à descendre vers le GP pour y effectuer des enregistrements. Cependant, durant nos expériences avec le second chat, nous avançons directement l'électrode jusqu'à la position théorique du GP ou du EN. Les enregistrements de neurones ou d'axones dans les structures connectées ou avoisinantes au globus pallidus, comme les axones de la voie optique (qui se trouve juste en-dessous du noyau entopédonculaire), nous aident à mieux localiser ce dernier.

Une fois dans la région correspondant approximativement à l'un de ces deux noyaux, nous enregistrons durant la locomotion sans obstacles pour une période de vingt à trente cycles de marche chaque neurone que nous étions capables d'isoler. Si le neurone était silencieux (c'est à dire s'il ne déchargeait pas durant la locomotion), déchargeait de façon irrégulière ou était uniquement relié aux saccades oculaires, nous descendions alors l'électrode vers une autre cellule. Nous enregistrons lors de la locomotion avec obstacles (obstruée) tous les neurones isolés stables si leur décharge était de nature tonique et/ou modulée durant la marche. L'objectif était d'obtenir 10 franchissements de chacun des deux formats d'obstacle par chaque membre

antérieur. Chaque neurone enregistré était testé afin de déterminer s'il y avait activation antidromique depuis un des microfils dans le VA ou dans le PPN, qui reçoivent des projections du noyau entopédunculaire et du globus pallidus (PPN seulement). Afin de comparer leur décharge au repos à celle lors de la locomotion, les neurones sélectionnés étaient également enregistrés alors que le chat était à l'arrêt, lorsque possible, avant ou après la période de marche.

Une fois le neurone enregistré, si ce dernier était toujours stable, nous testions la présence de champs récepteurs cutanés en effleurant la peau du chat. La manipulation des membres permettait de vérifier si le neurone pouvait être activé par un signal proprioceptif. L'expérience prenait fin lorsque la microélectrode était descendue en-dessous du GP ou lorsque le chat ne voulait plus marcher.

A la fin de certaines expériences, une petite lésion électrolytique était effectuée à travers la microélectrode afin de faciliter la reconstitution des trajets lors de l'histologie.

L'activité EMG enregistrée était amplifiée, filtrée et sauvegardée off-line à une fréquence de 1 kHz. L'activité neuronale était stockée à une fréquence de 100 kHz. Chaque expérience était filmée afin de nous permettre de déterminer les périodes de locomotion stable qui seront sélectionnées pour l'analyse.

Analyse des données

Nous avons sélectionné pour l'analyse décrite ci-dessous les neurones situés dans le GP ou dans l'EN (selon l'histologie) que nous pouvions enregistrer durant un minimum de 10 franchissements d'obstacle par chaque membre antérieur lors de la locomotion obstruée. La qualité de la locomotion du chat était également un critère important de sélection des cellules. Celle-ci devait être stable et fluide. L'observation de l'enregistrement vidéo permettait d'éliminer les segments ne présentant pas une locomotion stable ou un franchissement sans erreur de l'obstacle.

Dans un premier temps, un programme maison était utilisé pour discriminer chaque neurone selon l'amplitude et la forme de ses potentiels d'action. L'activité des cellules était convertie en fréquence instantanée (FC) en calculant la réciproque de l'intervalle inter-spikes en ms pour chaque cycle de marche. Les séquences utilisables d'activité EMG lors de la locomotion étaient ensuite analysées à l'aide d'un programme maison permettant de déterminer le début et la fin des

périodes d'activité EMG. Les cycles durant lesquels le chat enjambait l'obstacle, ainsi que ceux les précédant, étaient également marqués par un code spécifique. Les pas par-dessus l'obstacle étaient séparés selon si le membre controlatéral au site d'enregistrement était le premier à franchir l'obstacle (condition de lead) ou s'il l'enjambait en second (condition de trail), ainsi que selon la taille de l'obstacle (petit ou gros). Dans le cas où les cycles de locomotion non obstruée n'étaient pas disponibles, nous avons également marqué les cycles deux pas avant l'obstacle, qui étaient alors utilisés à la place du contrôle. Des études antérieures du laboratoire ont en effet démontré que l'activité EMG durant ces cycles n'était pas différente de celle lors d'un enregistrement lors de la locomotion non-obstruée (Drew, 1993).

Une fois identifiés, les cycles d'activité EMG, ainsi que l'activité neuronale étaient utilisés afin de calculer les moyennes, qui étaient compilées sous forme d'histogrammes péri-event (PEH) et synchronisées sur le début d'activité du muscle CIB controlatéral, dont la période d'activité correspond approximativement à la durée de la phase de balancement du membre antérieur (Drew, 1993). Afin de construire ces moyennes, la fréquence de décharge instantanée et l'activité EMG durant chaque cycle de marche étaient d'abord normalisées en les divisant toutes deux en 512 bins, selon la méthode de Udo et al. (1982), avant d'être moyennés (voir aussi Drew et Doucet, 1991). Nous déterminions ensuite à partir des histogrammes la fréquence maximale de décharge de chaque cellule, filtrée à 50Hz par un filtre Butterworth, à l'aide d'un programme maison. L'activité neuronale était également présentée sous forme de rasters. Ceux-ci étaient synchronisés successivement sur l'activité de chacun des différents muscles enregistrés afin d'examiner la relation temporelle entre les périodes de décharge maximale du neurone et celles de l'activité EMG (Drew et al. 1986).

Afin de déterminer si une cellule était modulée de manière phasique lors de la locomotion non-obstruée, nous avons effectué le test de directionalité de Rayleigh ($P < 0,05$) sur les moyennes de la fréquence instantanée de décharge du neurone durant le cycle contrôle (Batschelet, 1981 ; Drew et Doucet, 1991). Cette analyse de statistiques circulaires indique la probabilité que la décharge de la cellule soit directionnelle (non-uniforme).

Enfin, les moyennes d'activité neuronale et EMG durant l'enjambement de l'obstacle (condition de lead et de trail successivement) étaient superposées sur celles lors des cycles contrôle et

affichées avec un intervalle de confiance de 0,05 de l'erreur type de la moyenne. Les périodes d'activité sortant des limites supérieure ou inférieure de cet intervalle de confiance durant plus de 25 bins consécutifs étaient considérées comme significativement différentes de l'activité lors du contrôle (Drew, 1993).

Repos

Pour les cellules que nous avons pu enregistrer lors du repos pour une période d'au moins cinq secondes, nous avons calculé le taux de décharge moyen (TC), qui correspond au nombre total de potentiels d'action divisé par la durée de l'enregistrement au complet (en secondes). Un programme maison nous a également permis de mesurer les durées des intervalles interspikes (ISIs) entre chaque potentiel d'action. La réciproque de chaque ISI (en secondes), correspondait aux fréquences instantanées de décharge, à partir desquelles nous avons calculé la fréquence instantanée moyenne de la cellule (FC). Pour chaque neurone, nous avons déterminé la moyenne, la médiane et le coefficient de variation (CV) des ISIs.

Histologie

Une fois la série d'expériences terminée, le chat a été sacrifié par une surdose de sodium pentobarbital (40 mg/kg) et perfusé per cardia, avec du salin en premier lieu, puis avec du formaldéhyde. Le cerveau fixé a été prélevé, conservé dans du formol et coupé dans le plan frontal/transverse. Les coupes ont ensuite été colorées avec du crésyl violet puis observées sous le microscope afin de repérer les trajets de la microélectrode ainsi que les lésions effectuées.

IV. Résultats

Base de données

Nous avons effectué un total de 60 trajets dans la région des noyaux gris centraux de deux chats. La plupart des trajets réalisés avec le premier chat ciblaient le striatum (voir Méthodes) et il n'y avait que 2 trajets qui passaient par le GP. Dans le second chat, nous avons effectué 19 trajets et l'histologie a montré que des cellules ont été enregistrées dans le globus pallidus (GP) ou le noyau entopédonculaire (EN) pour 11 de ces 19 trajets. Donc, dans les deux chats, nous avons

ainsi enregistré 38 neurones durant la locomotion, dont 32 dans le GP. En raison du faible nombre (6) de neurones enregistrés dans le EN, les résultats présentés dans ce Mémoire seront limitées aux neurones du GP. La localisation des trajets de l'électrode dans le GP du chat chez lequel la majorité des 32 neurones ont été enregistrés sont indiqués de manière approximative sur la Fig. 4. Cette figure démontre que les trajets étaient répartis dans l'ensemble du GP et ne ciblaient pas une région en particulier.

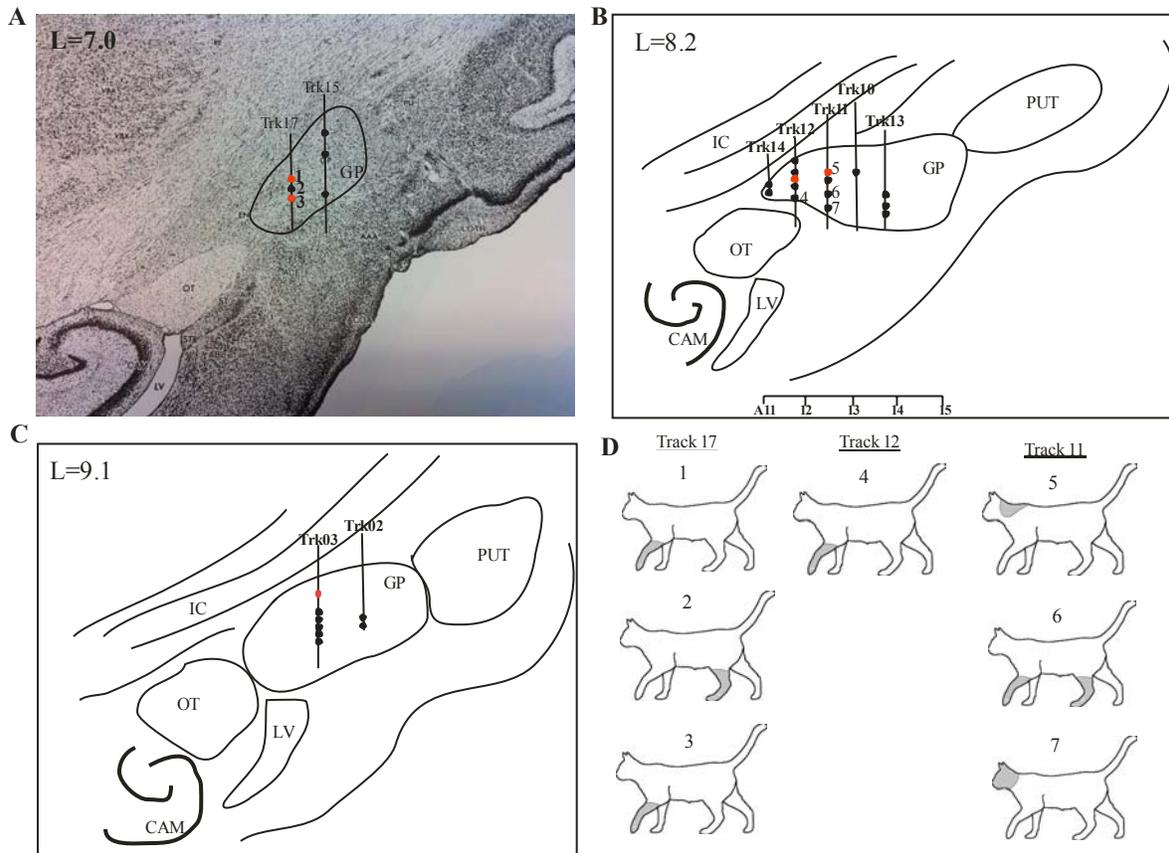


Figure 4. Reconstitution histologique indiquant la localisation approximative des cellules enregistrées dans le segment externe du globus pallidus (GPe) d'un des deux chats lors des trajets d'électrode, en coupe sagittale. *A*) Image digitalisée d'une photographie de coupe de cerveau de chat, à une latéralité (L) de 7,0 mm de la ligne médiane, tirée de l'atlas de Berman et Jones (1982). La région du GP a été identifiée sur la photographie. *B*) et *C*) Schémas des coupes histologiques respectivement aux latéralités L=8,2 mm et L=9,1 mm. Pour les figures A-C, les 9 pénétrations d'électrode à partir desquelles nous avons enregistré les 29 cellules dans le GP chez ce chat ont été représentées, ainsi que la localisation approximative de toutes ces cellules (cercles pleins). Les cercles rouges indiquent toutes les 5 cellules qui étaient modulées durant la locomotion non-obstruée. Les reconstitutions ont été réalisées à partir de l'observation des trajets de la microélectrode sur les coupes de cerveau, ainsi que les lésions effectuées lors de certains de ces trajets afin de faciliter leur reconstruction histologique. *D*) Localisation de tous les champs récepteurs cutanés pour les 7 cellules pour lesquelles nous en avons identifié (parmi les 15 cellules testées). Le chiffre au-dessus du schéma indique la localisation de la cellule sur les reconstitutions histologiques des figures A-C. OT=voie optique ; LV=ventricule latéral ; CAM= corne d'Ammon de l'hippocampe ; IC=capsule interne ; PUT=putamen.

Activité spontanée des neurones du globus pallidus au repos

La plupart des cellules (27/32 ; 84%) ont été enregistrées pendant une période de quelques secondes durant laquelle le chat était immobile (période de repos). Deux exemples de ces neurones sont illustrés dans la figure 5. La majorité des cellules (24/27 ; 89%) avaient une activité similaire à celle du neurone de la fig. 5A, qui déchargeait de manière tonique, avec un taux de décharge moyen de 48Hz. Le coefficient de variation de la décharge de ce neurone est de 70%. Les autres cellules (3/27 ; 11%) déchargeaient en bouffées, ainsi que présenté par le neurone de la fig. 5B. Les ISIs de cette cellule avaient une plus grande durée que ceux de la cellule de la fig. 5A et son taux de décharge était ainsi nettement plus faible (6Hz). La valeur de son coefficient de variation est beaucoup plus grande (270%).

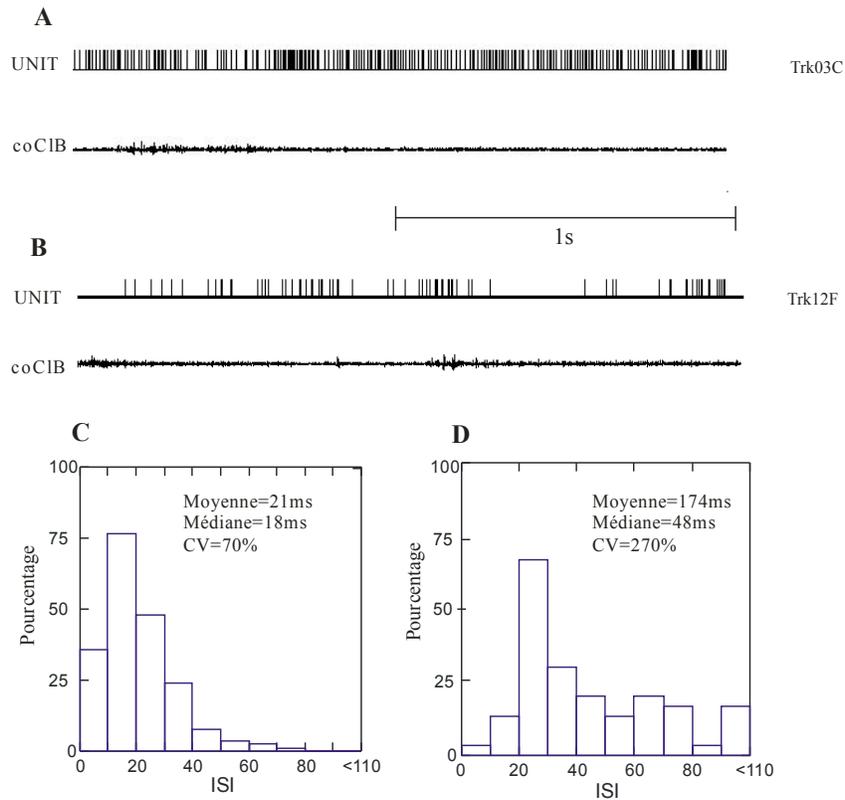


Figure 5. Activité neuronale lors du repos. *A et B* : représentation d'un segment d'environ deux secondes d'activité de deux cellules, une à décharge tonique (*A*) et l'autre à décharge en bouffées (*B*) lors du repos. Chaque trait représente un potentiel d'action. L'activité EMG du cleidobranchialis (CIB) controlatérale est présentée en parallèle afin de montrer l'absence de mouvements. *C et D* : Histogrammes d'intervalles inter-spikes de ces deux neurones.

L'histogramme de la figure 6A montre la distribution des taux de décharge moyens de la population de neurones enregistrés au repos. Les taux de décharge variaient de 10 à 70Hz, la majorité des cellules ne dépassant pas 50Hz. Les 3 neurones ayant une activité en bouffées avaient un taux de décharge inférieur à 10Hz. La figure 6B présente la répartition des CVs de tous les ISIs de chacune des 27 cellules. Cet histogramme met en évidence une séparation en deux populations de neurones, ceux dont le CV est inférieur à 180% et ceux dont le CV est supérieur à 220%. Les trois cellules ayant un CV élevé correspondent aux cellules déchargeant en bouffées, similairement à la figure 5B.

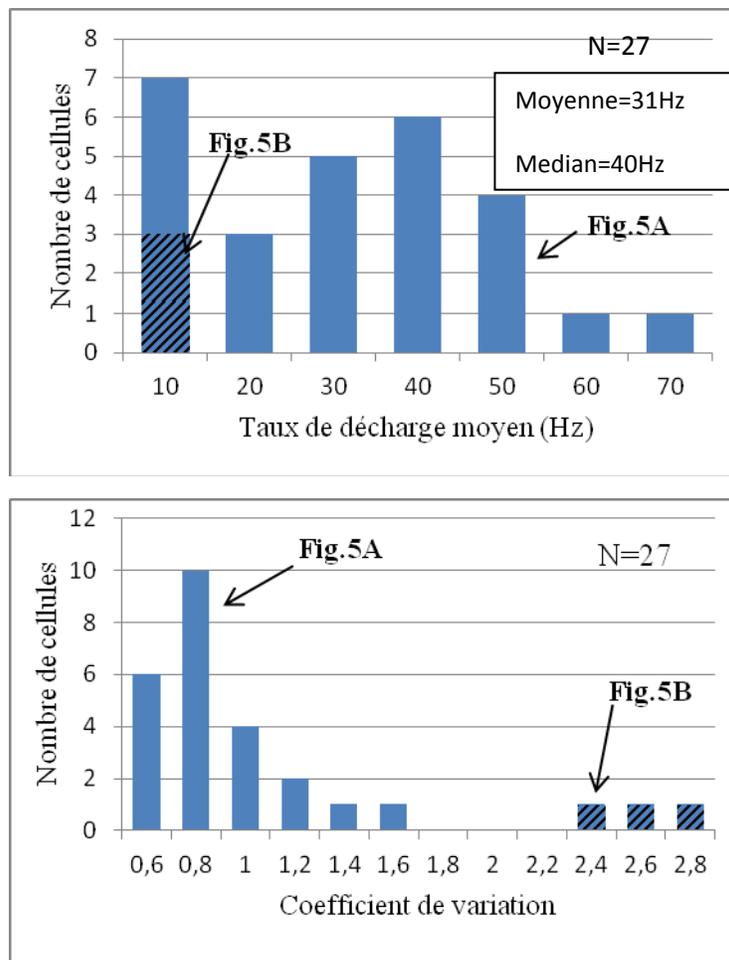


Figure 6. A. Histogramme de distribution des valeurs du taux de décharge moyen (TC) des cellules enregistrées au repos. B. Histogramme présentant la répartition des coefficients de variation des ISIs neurones lors du repos. Les 3 cellules ayant une activité en bouffées sont représentées par les sections hachurées. Les neurones des figures 5A (cellule tonique) et 5B (cellule phasique) sont indiqués sur les histogrammes.

Locomotion

Activité des neurones du GP lors de la locomotion non-obstruée : contrôle

Nous avons enregistré 32 neurones dans le GP durant une période de locomotion sans obstacles. Selon le test de Rayleigh ($p < 0.05$), 26/32 (81%) de ces cellules ne sont pas modulées, ainsi que montré en exemple dans la figure 7A.

Seulement 6/32 (19%) des neurones montraient une modulation lors de la locomotion non-obstruée. Dans le cadre de ce Mémoire, nous avons choisi de définir l'intensité de cette modulation en nous basant sur la valeur de la dispersion angulaire (r) calculée à l'aide des statistiques circulaires. Nous avons défini les cellules ayant un r inférieur à 0,2 comme faiblement modulées et celles fortement modulées avaient une valeur de r supérieure ou égale à 0,2. Parmi les 6 cellules modulées, deux ne présentaient qu'une faible modulation, comme illustré par le neurone de la figure 7B ($r = 0,12$) (même cellule que dans la figure 6A). Cette cellule montrait une fréquence minimale durant l'activité du coCIB et une décharge maximale pendant l'activation du coTriL (tracé en rouge). Les 4 autres neurones étaient plus fortement modulés, ainsi que présenté par la cellule de la figure 7C ($r=0,22$). L'activité de ce neurone était diminuée au début de la phase de balancement du membre controlatéral, puis sa fréquence de décharge augmente au-delà de la fréquence du contrôle à la fin de la phase de balancement de ce membre. Elle revient au niveau du contrôle pour le reste du cycle de marche.

Parmi les trois autres neurones fortement modulés, deux augmentaient leur décharge durant la phase de balancement du membre antérieur controlatéral et le troisième montrait une augmentation lors de la phase de balancement du membre postérieur controlatéral.

Nous avons pu comparer l'activité neuronale lors de la locomotion par rapport à celle au repos pour les 27 cellules que nous avons également enregistrées lors du repos. Pour la plupart des neurones non modulés, le taux de décharge moyen (TC) lors de la locomotion n'était pas significativement différent (moins de 20Hz de différence) du TC au repos, ainsi qu'indiqué par les symboles bleus sur le graphique en nuage de points de la figure 8.

De façon similaire aux 21 neurones non modulés, les 2 cellules faiblement modulées ne montraient que peu de changement de leur fréquence de décharge durant de la locomotion. Les

deux cellules fortement modulées ne montraient pas de changement non plus selon ce graphique, parce qu'elles présentaient des augmentations et des diminutions par rapport au repos. Nous avons donc également comparé la fréquence maximale à celle au repos. L'encart dans le coin supérieur droit de la figure 8 révèle une augmentation significative (plus de 20Hz) de la fréquence maximale lors de la locomotion par rapport au taux moyen au repos pour les 4 neurones fortement modulés. La cellule de la figure 7C, qui avait un taux de décharge moyen de 23Hz au repos, augmentait ainsi sa fréquence de décharge instantanée jusqu'à une valeur maximale de 68Hz durant la locomotion.

La reconstitution histologique des trajets d'électrode (voir Fig. 4) a montré que les cellules modulées lors de la locomotion non-obstruée semblaient être restreintes à la moitié caudale du GP. Il faut cependant souligner que le nombre total de neurones enregistrés est faible (N=32).

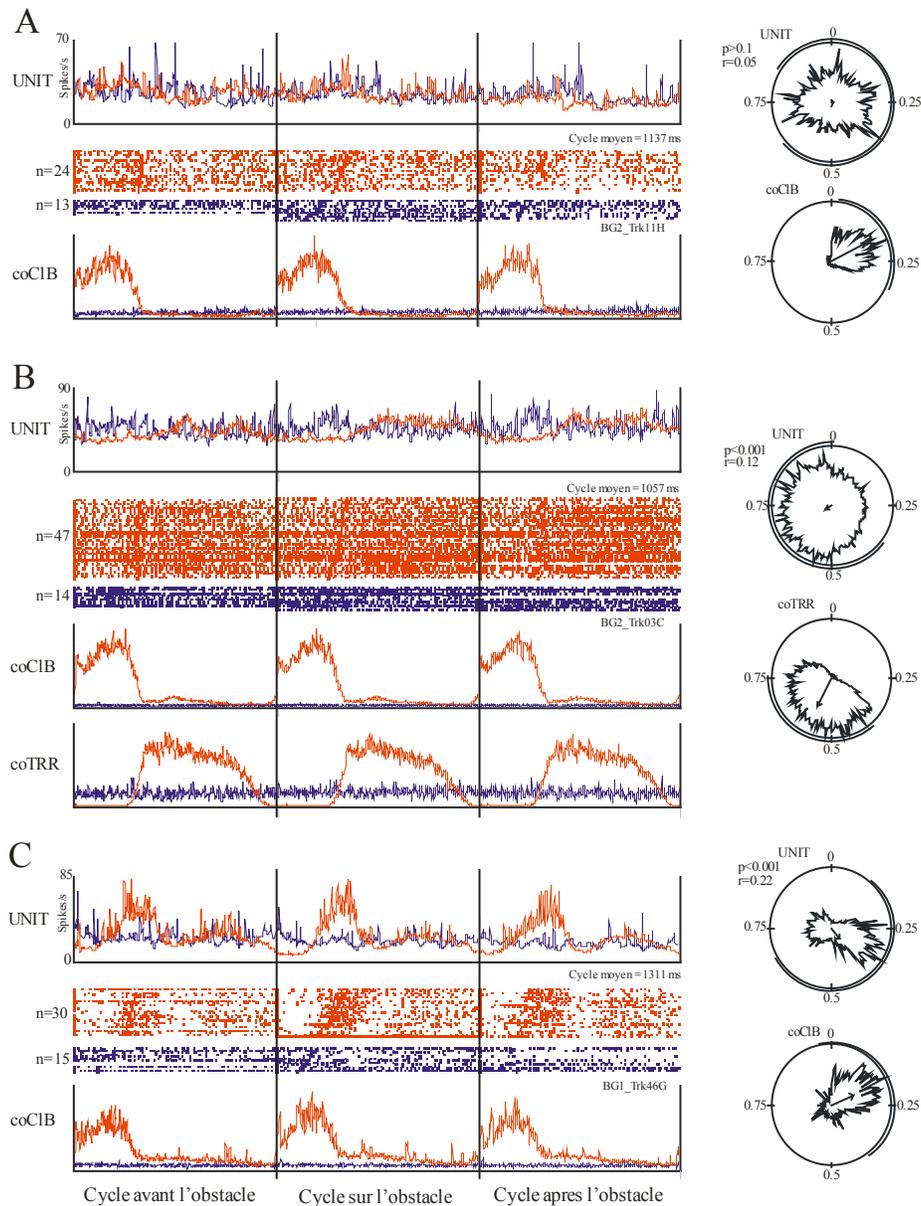


Figure 7. Trois exemples de la décharge des cellules dans le GP lors de la locomotion non-obstruée. Cellules (A) non modulée, (B) légèrement modulée et (C) fortement modulée. Pour chaque cellule, nous illustrons les peri-event histograms (PEH) et les rasters de l'activité neuronale. Les tracés bleus indiquent l'activité au repos et ceux en rouge représentent l'activité lors de la locomotion. Les données sont synchronisées sur l'initiation de l'activité moyennée du coCIB, indiquée par les barres verticales. Le même cycle de marche est répété trois fois. L'activité neuronale au repos a été divisée en segment d'1s, chacun correspondant à un «cycle». Les représentations vectorielles des données pour la locomotion non-obstruée sont également présentées sous forme de statistiques circulaires pour chaque neurone, sur la droite, avec les valeurs de p indiquant la probabilité que la décharge de la cellule soit directionnelle (test de Rayleigh, $p < 0.05$). La longueur des vecteurs (r) est proportionnelle à dispersion angulaire de la cellule ou à l'amplitude de l'activité EMG. Les valeurs sur la circonférence des cercles indiquent les phases du cycle de marche normalisé.

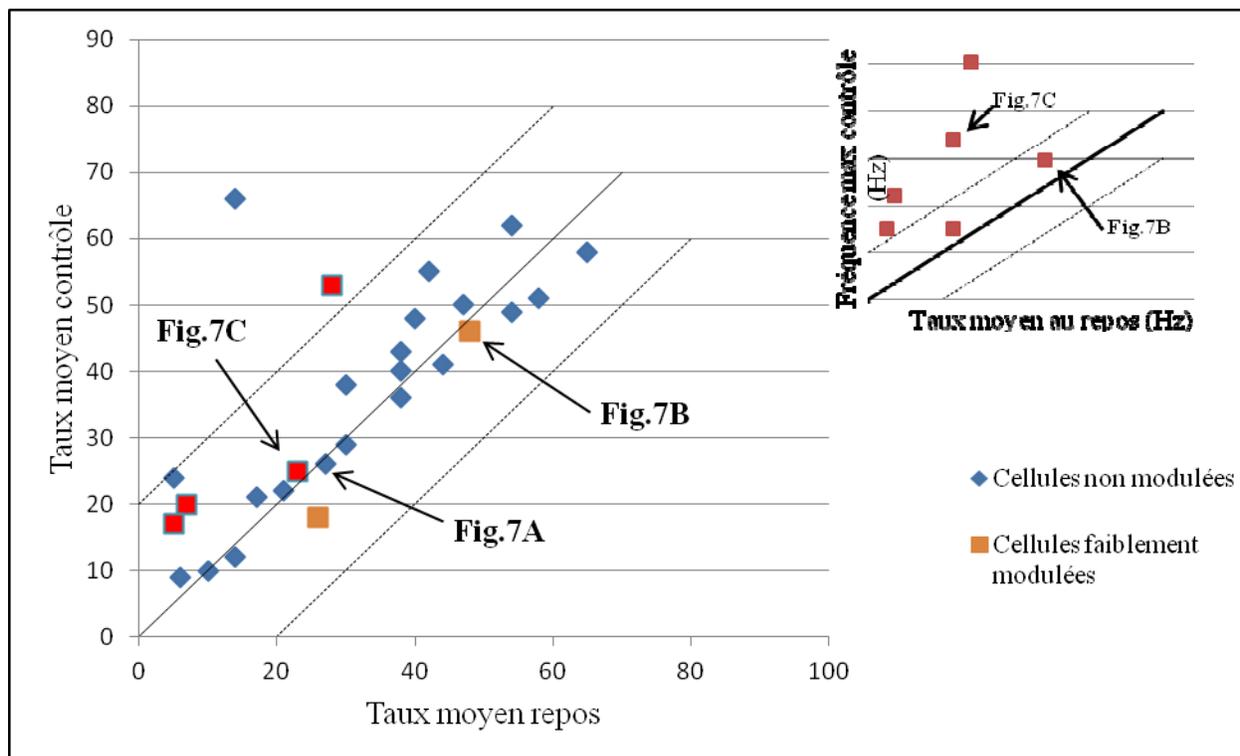


Figure 8 : Graphique en nuages de points, présentant les valeurs des taux moyens de décharge au repos et des taux moyens lors de la locomotion non-obstruée des neurones. Les cellules modulées lors de la locomotion sont indiquées par un symbole carré rouge. Les trois neurones de la figure 7 sont identifiés sur le graphique. La diagonale est tracée en une ligne solide et les lignes en pointillés indiquent un intervalle de plus ou moins 20Hz de variation autour de cette diagonale.

L'insert dans le coin supérieur droit montre la distribution des fréquences maximales (filtrées avec un filtre Butterworth à 50Hz) durant le contrôle par rapport au taux de décharge moyen au repos, pour les cellules modulées uniquement, afin de mieux représenter le changement phasique de fréquence.

Modification volontaire de la marche

Changements de l'activité EMG lors du franchissement de l'obstacle

Les changements cinématiques, cinétiques et EMG engendrés par la modification de la marche ont été décrits en détails ailleurs (Drew, 1993 ; Lavoie et al, 1995 ; Krouchev et al, 2006).

Brièvement, les changements du patron EMG incluent une augmentation de l'amplitude et de la durée de l'activité musculaire (dans le cas des muscles CIB et Br par exemple), ainsi que, pour certains muscles (ex. EDC), une modification du timing de cette activité (voir Fig. 9). Durant la phase d'appui, il se produit une plus grande activation des muscles extenseurs pour assurer le support du poids lors du franchissement de l'obstacle par le membre antérieur ipsilatéral.

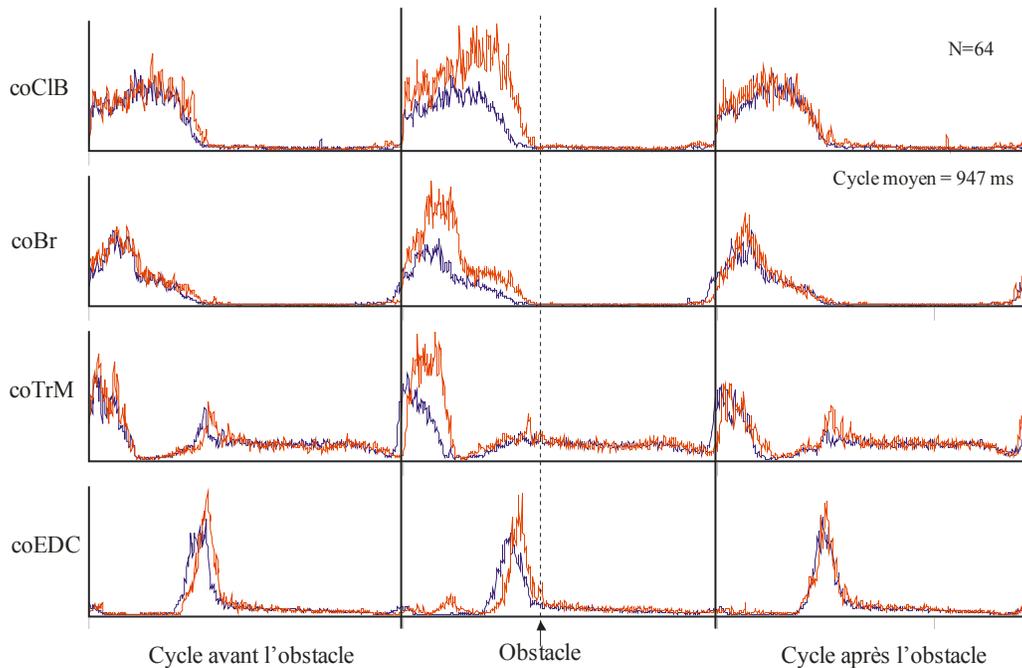


Figure 9. Activité EMG moyennée des muscles du membre antérieur controlatéral durant la marche. La ligne bleue indique l'activité lors de la locomotion non-obstruée, la ligne rouge représente l'activité lors de la locomotion obstruée. La ligne pointillée verticale délimite la fin approximative de la phase de balancement et le début de la phase d'appui. Elle correspond au posé du pied sur le sol en arrière de l'obstacle.

Activité des neurones du GP lors de la modification volontaire de la marche

Parmi les 32 neurones enregistrés dans le GP, 17 cellules (53%) maintenaient une activité tonique durant les périodes de repos, de locomotion non-obstruée et lors des modifications volontaires de la marche. Le graphique de la figure 10 montre que ces cellules avaient un taux de décharge moyen (TC) durant la locomotion obstruée qui se situait dans un intervalle de plus ou

moins 10Hz autour du TC lors du contrôle. Le reste des neurones (15/32 ; 47%) montraient un changement significatif de leur décharge par rapport à la locomotion non-obstruée (indice de confiance 95%) durant la modification de la marche. Ces 15 neurones incluent les 6 cellules modulées durant la locomotion non-obstruée, mais également 9 autres qui n'étaient pas modulées lors du contrôle mais qui modifiaient leur activité lors du franchissement de l'obstacle. Les résultats seront présentés de manière séparée pour la condition de lead et la condition de trail. Nous devons souligner que, bien que notre protocole impliquait deux obstacles de tailles différentes, l'analyse des résultats n'a pas montré de différences significatives entre les changements de décharge sur chacun des deux formats. Nous avons donc regroupé ensemble les données des deux types obstacles.

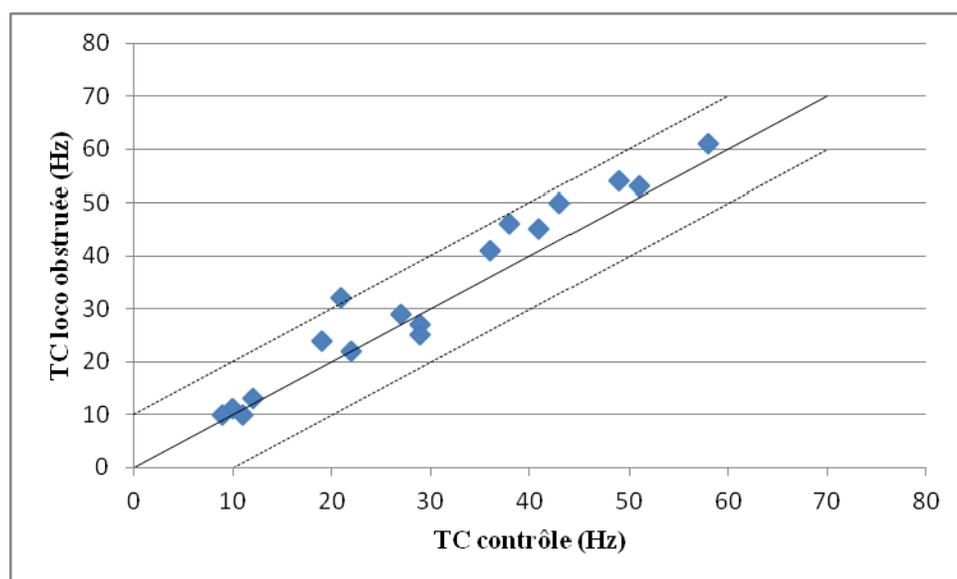


Figure 10. Graphique en nuage de points présentant la comparaison des taux de décharge moyens (TC) lors du contrôle et durant la locomotion obstruée pour les 17 neurones non modulés lors de la modification volontaire de la marche. Les lignes pointillées délimitent un intervalle de 10Hz autour de la diagonale, tracée en une ligne unie.

Condition de lead

Parmi les 15 cellules modulées lors de la modification de la marche, la grande majorité (13/15 ; 87%) montraient un changement de leur activité lors de la condition de lead, dont 5/13 cellules

qui ne modifiaient leur décharge que dans cette condition uniquement. Les 8 cellules restantes montraient une modulation à la fois en condition de lead et de trail.

En condition de lead, tous les 13 neurones étaient reliés au passage du membre antérieur controlatéral par-dessus l'obstacle. Plus particulièrement, 5/13 (38%) de ces neurones augmentaient de manière significative leur fréquence de décharge juste avant et pendant la période d'activité du muscle CIB correspondant, ainsi que déterminé par l'observation des rasters de l'activité neuronale et des moyennes de l'activité EMG dans le membre. Deux de ces cellules sont illustrées dans les figures 11A et 11B. Dans ces exemples, la fréquence maximale de décharge augmentait de 60Hz lors de la locomotion non-obstruée à 100Hz durant le pas modifié pour le neurone de la fig.11A et de 38Hz à 67Hz pour celui de la fig. 11B. De plus, la cellule de la fig. 11A possédait un champ récepteur sur le membre antérieur controlatéral du chat, ce qui justifie son pic d'activité lors du pas de ce membre par-dessus l'obstacle.

Les autres neurones modulés en condition de lead, (8/13) montraient une diminution phasique de leur décharge, soit durant la période d'activité du coCIB (pour 3 cellules) ou juste après celle-ci (pour 5 cellules). Un exemple de ces dernières est présenté dans la figure 11C. Le taux de décharge moyen était de 50Hz lors du contrôle et le neurone avait fréquence minimale de 13Hz durant la locomotion obstruée.

Parmi les 13 neurones modulés durant la modification de la marche en condition de lead, 5/13 étaient aussi modulés lors de la locomotion non-obstruée. En général, le patron de modulation était le même. L'activité d'une de ces cellules est illustrée, durant le contrôle et lors de la locomotion obstruée, respectivement dans les fig. 7B et 12A. Ce neurone montrait une faible modulation en relation temporelle avec l'activité du TriL lors de la locomotion non obstruée (fig.7A) et une augmentation de sa décharge pendant le pas précédant la modification de la marche en condition de lead. Il y avait également une légère diminution de sa fréquence durant la phase d'appui lors pas par-dessus l'obstacle en lead (fig.12A).

Condition de trail

La plupart des neurones modulés en condition de lead (8/13; 62%) montraient également un changement de leur décharge en condition de trail. De plus, nous avons enregistré 2 cellules qui

étaient modulées uniquement dans cette condition (pas en lead). Plus particulièrement, 7 des 10 neurones (70%) modifiant leur activité en condition de trail changeaient leur fréquence de décharge juste avant ou durant la période d'activité du muscle CIB controlatéral. De plus, toutes ces 7 cellules montraient également un changement de leur fréquence durant l'activité du coCIB en condition de lead, et cette modulation était approximativement réciproque entre les deux conditions (augmentation lead, diminution trail, ou vice-versa) pour 5 de ces neurones. La période de changement de décharge des neurones était cependant légèrement anticipée temporellement en condition de trail par rapport à en condition de lead.

Les trois cellules de la figure 11 sont des exemples de neurones modulés en condition de lead et de trail qui illustrent ce décalage. Dans les cas des figures 11A et 11B, les cellules présentaient une augmentation de leur décharge en condition de lead et une diminution en condition de trail durant approximativement la même période du cycle locomoteur. La cellule de la figure 11C montrait le patron inverse, soit une diminution de son activité en condition de lead et une augmentation en condition de lead. Pour ces trois neurones, la modulation de l'activité neuronale se produisait juste avant ou pendant l'activation du coCIB.

Toutes les cellules n'étaient cependant pas reliés temporellement à l'activité du CIB controlatéral lorsqu'en condition de trail. Deux cellules sur les 10, incluant celle présentée dans la figure 12A, avaient un pic de décharge durant l'activité du CIB ipsilatéral lorsque celui-ci était le premier à enjambrer l'obstacle. Le neurone de la figure 12B montrait quant à lui une excitation lors du pas modifié du membre postérieur controlatéral. L'augmentation de la décharge correspond temporellement au début de l'activité du coSt, fléchisseur du genou du membre postérieur controlatéral, ce qui justifie notre choix d'identifier la modulation de la cellule comme étant reliée à la phase de balancement de ce membre. Il s'agit de la seule cellule que nous avons enregistrée dans le GP à être reliée à l'activité des muscles d'un des membres postérieurs.

Les graphiques des figures 13A et 13B présente le changement de fréquence (augmentation ou diminution maximale) des neurones en condition de lead ou de trail respectivement, par rapport au taux moyen (ou à la fréquence instantanée) lors du contrôle. En condition de lead, le nombre de cellules présentant une décharge maximale lors de la modification de la marche était plus faible que celles diminuant leur activité (5 vs 8, respectivement) (voir Fig.13A). En condition de trail cependant, la majorité (6/10 ; 60%) des cellules augmentaient leur fréquence maximale de

décharge lors du franchissement de l'obstacle par rapport au contrôle, ainsi que présenté sur le graphique de la figure 13B. Les 4 autres neurones montraient une diminution phasique de leur activité durant la modification volontaire de la marche. De plus, les figures 13A et 13B montrent que la plupart (4/5) des neurones modulés à la fois durant la locomotion non-obstruée et lors de la modification de la marche en condition de lead, diminuaient leur fréquence de décharge pendant le pas modifié, alors que, en condition de trail, la majorité (3/4) des neurones qui étaient également modulés durant le contrôle présentaient une augmentation de leur activité lors de l'enjambement de l'obstacle.

La figure 13C compare le changement de fréquence pour une même cellule en condition de lead et en condition de trail, et ce pour chacune des 15 cellules modulées. Il met en évidence le fait qu'un tiers (5/15 ; 33%) des neurones avaient une modulation de leur patron de décharge réciproque entre les deux conditions, situées dans les quadrants en haut à gauche et en bas à droite du graphique. Seules 3/15 (20%) des cellules montraient un changement de fréquence de la même nature (augmentation ou diminution) à la fois en lead et en trail. Les 7 neurones restants ne modifiaient leur activité que dans l'une des deux conditions.

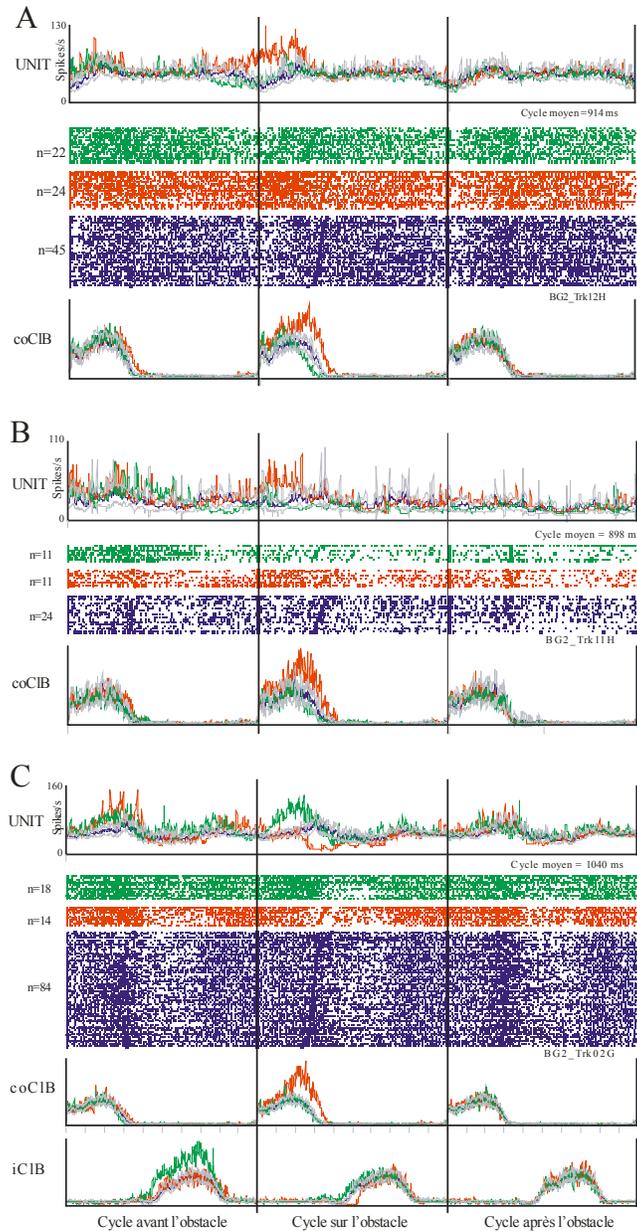


Figure 11 : Trois exemples de l'activité neuronale moyennée de cellules montrant un changement de leur décharge durant l'enjambement de l'obstacle. *A* et *B* : Neurones dont la fréquence est maximale durant l'enjambement de l'obstacle par le membre antérieur controlatéral en condition de lead. *C* : Neurone présentant une diminution de sa fréquence lors du pas modifié par ce même membre (en lead). Chaque tracé montre les peri-event histograms (PEH), avec un intervalle de confiance ($p < 0.05$) de l'erreur type de la moyenne (lignes grises), et les rasters de l'activité neuronale moyennée. L'activité EMG moyenne durant le cycle correspondant au pas au-dessus de l'obstacle et les pas avant et après celui-ci est également illustrée. Les tracés ont été normalisés à la durée moyenne d'un cycle de marche lors de la locomotion contrôlée. La ligne bleue indique l'activité neuronale et EMG durant les cycles contrôlés. Les lignes rouge et verte représentent respectivement cette activité lors de la modification de la marche en condition de lead et de trail. Les données sont synchronisées sur l'initiation de l'activité du coCIB (lignes verticales).

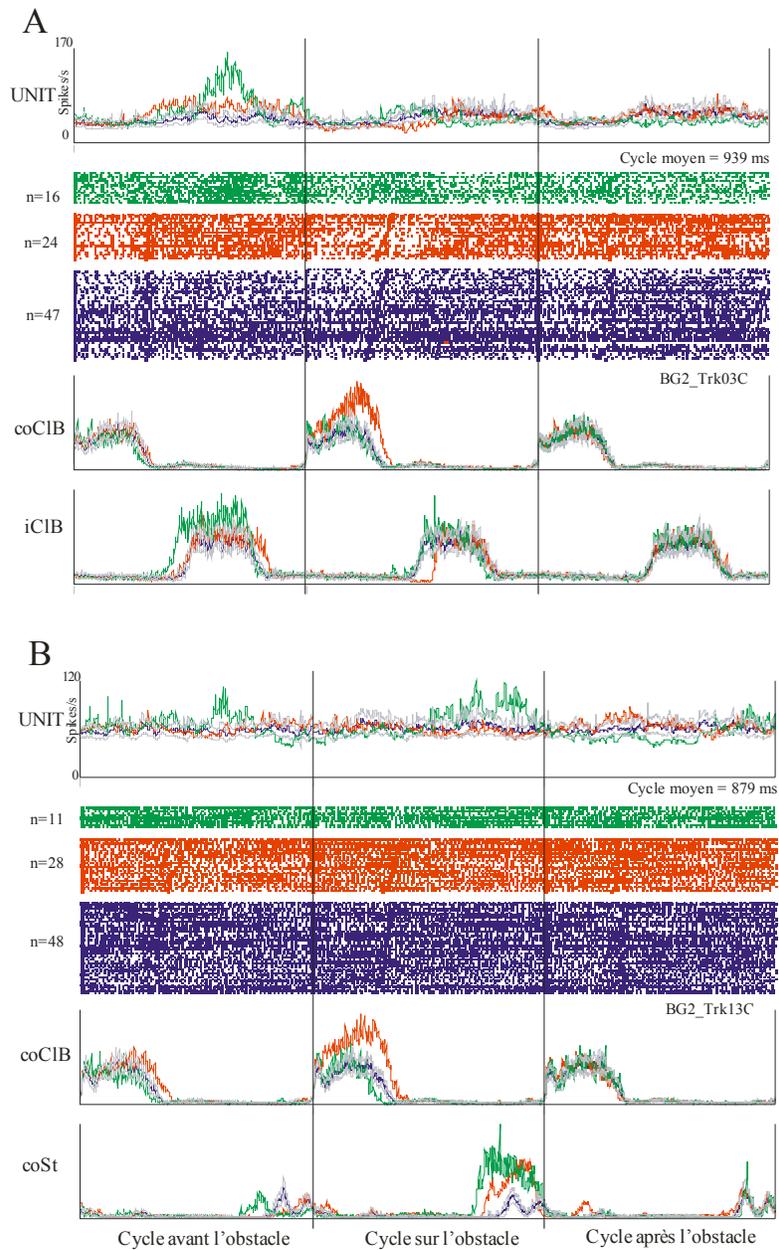


Figure 12. Exemples de deux neurones montrant un changement de leur décharge lors de la condition de trail. *A* : Cellule dont l'activité est maximale lors de la phase de balancement du membre antérieur ipsilatéral. *B* : Cellule augmentant sa fréquence de décharge lors de la phase de balancement du membre postérieur controlatéral. L'activité neuronale est présentée sous forme de peri-event histograms (PEHs) et de rasters. L'activité EMG moyennée de certains muscles est également illustrée. La ligne bleue représente les données lors du contrôle sans obstacles, la ligne rouge représente le franchissement de l'obstacle lors de la situation lead et la ligne verte la situation trail. Les lignes grises représentent l'intervalle de confiance ($p < 0.05$). Les données sont synchronisées sur l'initiation de l'activité du coCIB (lignes verticales) et chaque tracé montre le cycle locomoteur sur l'obstacle, ainsi que ceux précédant et suivant celui-ci.

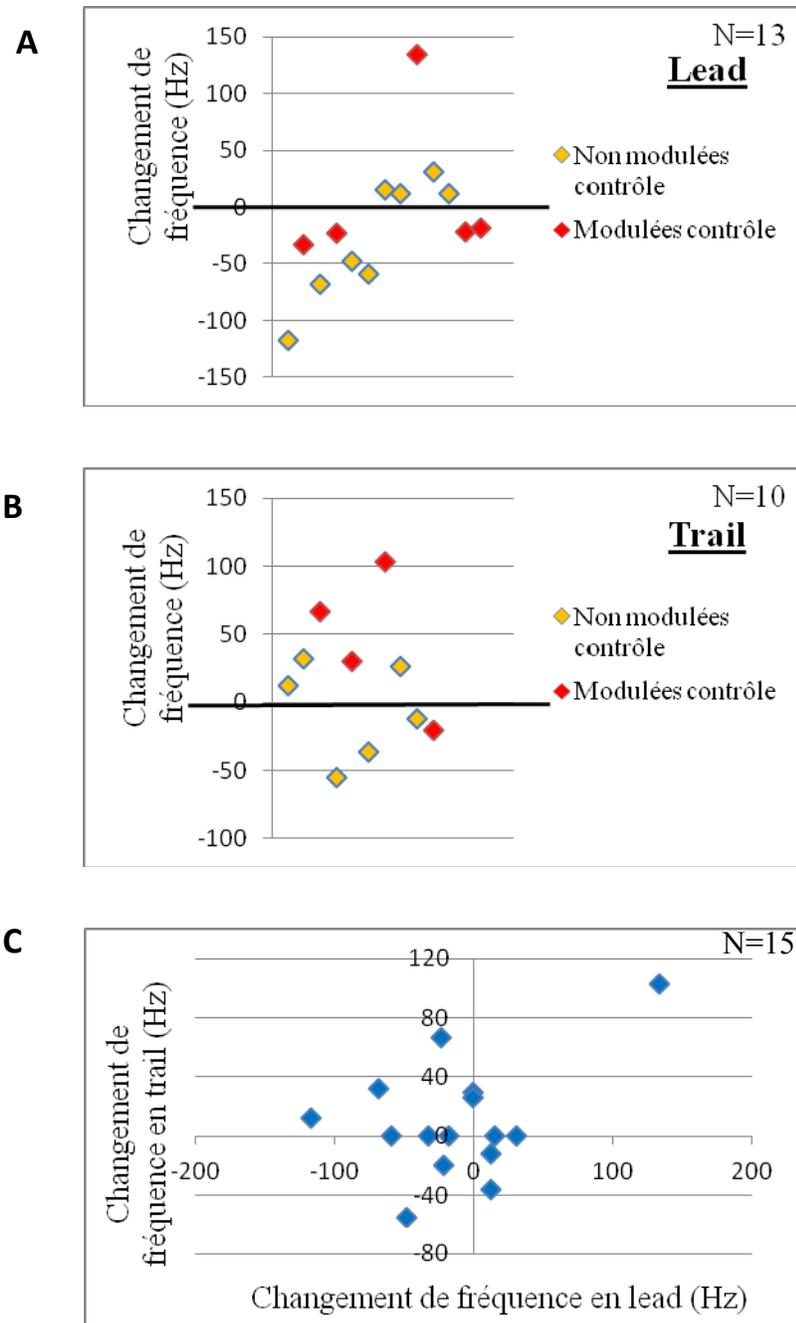


Figure 13. Graphiques en nuage de points présentant le changement de fréquence des 13 neurones modulés en condition de lead (A) et 10 neurones modulés en condition de trail (B) durant la locomotion obstruée par rapport à l'activité lors du contrôle (locomotion non-obstruée). Pour les cellules non modulées (symboles jaunes), la fréquence maximale/minimale lors du pas modifié a été comparée à la fréquence moyenne (FC) du contrôle. Pour les cellules modulées (symboles rouges), le pic de fréquence maximale ou minimale durant la modification volontaire de la marche a été comparé à la fréquence instantanée du contrôle y correspondant temporellement. La ligne noire représente le niveau d'activité neuronale lors de la locomotion non-obstruée, relatif au zéro. C) Comparaison des changements de fréquence en condition de lead et de trail pour une même cellule.

Champs récepteurs

Nous avons testé la présence éventuelle de champs récepteurs pour 15 cellules chez les deux chats. Nous sommes parvenus à en identifier pour 7 cellules seulement. Parmi ces cellules, 4 avaient des champs récepteurs sur les membres antérieurs du chat et toutes ces cellules étaient modulées durant la locomotion obstruée. Une d'entre-elles est présentée dans la Fig.12A. Un cinquième neurone avait des champs récepteurs sur le membre postérieur controlatéral et était également modulé pendant la modification de la marche. Des champs récepteurs ont pu être identifiés sur la tête et la nuque de l'animal pour deux autres cellules du GP (voir Figure 4D). Pour les autres 8 neurones testés, nous n'avons pas trouvé de champs récepteurs. 3/8 de ces neurones montraient une modulation lors de l'enjambement de l'obstacle.

Identification antidromique

Durant les enregistrements, nous avons stimulé électriquement dans le noyau pédonculo-pontin (PPN), qui reçoit des projections du globus pallidus, ainsi que dans le VA, afin d'identifier des cellules de manière antidromique (voir Méthodes). Parmi les 32 neurones enregistrés dans le GP, nous en avons seulement identifié 4 qui étaient activés de façon antidromique par la stimulation du PPN. Trois de ces cellules montraient une modification de leur décharge durant la locomotion obstruée, incluant les deux cellules des figures 11A et 11C. La quatrième cellule activée antidromiquement par la stimulation du PPN avait une décharge tonique régulière au repos, durant la locomotion non-obstruée et lors de la modification de la marche.

V. Discussion

Ce mémoire présente la première étude détaillée de l'activité des neurones du segment externe du globus pallidus (GPe) lors de la locomotion libre et lors des modifications volontaires de la marche sous guidage visuel. Notre objectif était de déterminer la contribution de cette structure dans le contrôle de la locomotion. A partir de la littérature et d'expériences pilotes effectuées dans le laboratoire, nous avons émis l'hypothèse que le GPe pourrait contribuer à la sélection d'action, et ce à la fois durant la locomotion libre et obstruée.

Suite à l'analyse de nos résultats, nous avons constaté que, durant la locomotion libre, la majorité des neurones enregistrés déchargeaient de manière tonique et ne montraient pas de modulation. Un petit pourcentage de cellules était modulé phasiquement lors de la marche et la période de fréquence maximale était généralement reliée temporellement avec la phase de balancement d'un des membres controlatéraux.

En revanche, lors des modifications volontaires de la marche, la moitié des cellules montraient un changement (augmentation ou diminution) de leur fréquence de décharge durant l'enjambement de l'obstacle. Encore une fois, cette modulation se produisait principalement pendant le passage des membres controlatéraux par-dessus l'obstacle, correspondant à toute la durée de la phase de balancement de ces membres. De plus, elle était généralement réciproque en condition de lead et en condition de trail. Dans leur ensemble, nos résultats sont donc compatibles avec l'hypothèse de sélection d'action par les noyaux gris centraux, qui se traduit par la sélection du membre qui effectue la modification de la marche (enjambement de l'obstacle) en premier.

Activité spontanée des neurones pallidaux au repos

La grande majorité (89%) des neurones que nous avons enregistrés lors du repos avaient une décharge tonique avec un taux de décharge moyen (TC) de 34 Hz. Trois cellules (11%) déchargeaient en bouffées et avaient un taux de décharge moyen plus faible (10Hz). Ces résultats sont semblables à ceux observés chez d'autres espèces, comme le primate et le rat, ainsi qu'à ceux des quelques expériences d'enregistrement des neurones du GPe au repos chez le chat.

La plupart des études mentionnent comme nous la présence de deux types de cellules, qui ont des caractéristiques semblables à celles que nous avons enregistrées (DeLong, 1971 ; Turner et Anderson, 1997 ; Boraud et al, 1998 ; Ni et al, 2000 ; Benhamou et al, 2012 ; Sachdev et al, 1989 ; Cheruel et al, 1994). Comme nos résultats, ces expériences ont montré la présence d'une majorité (60 à 85%) de neurones déchargeant de manière tonique à haute fréquence avec des longs intervalles de silence. Les TC de ces cellules enregistrées chez le rat (22Hz) et le chat (23Hz) étaient proches de la valeur que nous avons obtenue, bien que les études chez le primate aient montré des TC nettement plus élevés (55Hz). Ces cellules toniques ont été nommées « high-frequency pausers » (HFP) par DeLong (1971).

Nous avons choisi de définir comme « toniques » les neurones dont le coefficient de variation (CV) des intervalles interspikes était inférieur à 180%, ce qui peut sembler être une valeur élevée pour une cellule à décharge tonique. Cependant, tous les CV que nous avons calculés pour les cellules toniques enregistrées au repos étaient importants, variant de 60% à 160%, avec une moyenne de 80%. Si ces pourcentages de déviation des ISIs par rapport à la moyenne semblent indiquer que les neurones considérés comme toniques ne déchargeaient pas de façon régulière, nos valeurs sont cependant similaires à celles obtenues par les autres groupes de recherche ayant réalisé des enregistrements dans le GPe au repos. Chez le chat, Sachdev et al (1989, 1991) ont calculé un CV moyen de 90% pour les cellules toniques. Benhamou et al (2012) mentionnent quant à eux des CV moyens de 98% chez le rat et de 140% chez le primate. En nous basant sur ces résultats, nous pouvons avoir confiance que les valeurs que nous avons obtenu se situent dans les normales et ne remettent pas en doute la classification de ces cellules en tant que neurones à décharge tonique.

Le second type de cellules mentionné dans la littérature semble correspondre aux quelques cellules déchargeant en bouffées que nous avons enregistrées. Comme ces dernières, les « low-frequency bursters » (LFB) définies par DeLong (1971) étaient nettement moins nombreuses que les neurones toniques, aussi bien chez le chat que chez le rat et le primate. Cependant, Sachdev et al (1989, 1991) ont obtenu chez le chat un pourcentage (33%) de cellules déchargeant en bouffées supérieur aux pourcentages observés chez le primate (15%) (DeLong, 1971) et le rat (6%) (Pan et Walters, 1988). En revanche, Cheruel et al (1994) n'ont quant à eux pas observé de neurones à décharge phasique dans le GPe du chat. En général, les valeurs de TC des cellules en

bouffées étaient similaires entre les trois espèces (5 à 20Hz) et sont compatibles avec nos résultats. Il est important de mentionner que Sachdev et al (1989) considèrent que la classification HFP et LFB employée chez le primate et le rat ne peut être appliquée aux neurones du GP du chat, en raison des différences anatomiques entre les espèces. Ils ont basé cette hypothèse sur l'observation d'un pourcentage important (43%) de cellules dans le noyau entopédunculaire (GPi) du chat qui déchargeaient en bouffées, alors que DeLong et les autres groupes de recherche n'ont enregistré que des cellules toniques dans le GPi du singe. Cependant, nos résultats montrent des similarités à la fois avec ceux des études sur le primate, sur le rat et sur le chat, ce qui pourrait remettre en question la possibilité de classer les neurones du GPe du chat entre HFP et LFB, comme chez le primate et le rat.

Des expériences d'enregistrement cellulaires au repos ont également été effectuées sur d'autres structures des NGC. DeLong et al (1985), Matsumura et al (1992) et Wichmann et al (1994a) ont tous montré que les neurones du noyau sous-thalamique (NST) déchargent de manière tonique au repos, tandis que les neurones du striatum sont principalement silencieux (Crutcher et DeLong, 1984a ; DeLong et Georgopoulos, 1981). Le GPe recevant des inputs directs de ces deux structures, ces résultats suggèrent que l'activité tonique des cellules du GPe au repos serait due aux signaux excitateurs originaires du NST.

Activité lors de la locomotion

Locomotion non-obstruée

Parmi les 27 neurones que nous avons enregistrés dans le GPe à la fois durant le repos et durant la locomotion non-obstruée, seulement 15% montraient un changement significatif ($p < 0.05$) de leur fréquence de décharge lors de la locomotion non-obstruée par rapport au taux moyen de décharge au repos. Ce changement était sous la forme d'une modulation phasique de l'activité neuronale. La seule autre expérience enregistrant l'activité des neurones du GPe durant la locomotion a été effectuée par Shi et al. (2004) chez des rats marchant sur un tapis roulant. Leurs données ont montré que 19% des neurones étaient modulés de manière phasique lors de la locomotion, ce qui est similaire à nos résultats. Il faut souligner cependant que, contrairement à notre analyse, Shi et al n'ont pas eu recours aux statistiques circulaires et au test de Rayleigh

pour déterminer si une cellule était modulée ou non durant la locomotion. Ils se sont uniquement basés sur l'observation des rasters et des peri-event histograms (PEH) pour identifier les changements d'activité neuronale reliés aux mouvements des membres, ce qui pourrait inclure dans les 19% des cellules qui, selon nos critères d'analyse, ne seraient pas significativement modulées lors de la locomotion.

Shi et al ont de plus obtenu un pourcentage important (45%) de neurones montrant un changement tonique de leur fréquence durant la locomotion. Ils ont choisi de qualifier de changement toute variation de fréquence (augmentation ou diminution) de plus de 20% par rapport à la valeur du TC moyen au repos. En utilisant nos critères d'analyse, nous n'avons distingué aucun neurone qui modifiait de façon importante et tonique sa décharge lors de la locomotion par rapport au repos. Dans le cadre de nos expériences, nous ne prenions en considération que les variations de plus de 20Hz rapport au TC au repos. En appliquant les critères de Shi et al. à nos données, c'est-à-dire en considérant comme significatif un changement de fréquence d'au moins 20% par rapport au repos, nous obtenions une proportion de cellules (33%) modifiant leur décharge de manière tonique durant la locomotion par rapport au repos qui est proche de celle observée par Shi et al. Dans l'ensemble, l'activité des neurones que nous avons enregistrés dans le GPe lors de la locomotion non-obstruée est donc similaire à celle des cellules enregistrées chez le rat par Shi et al.

Modification volontaire de la marche

1) Observations générales en condition de lead

Bien que seulement 19% des cellules du GPe étaient modulées durant la locomotion non obstruée, 47% des neurones enregistrés montraient un changement significatif lors des modifications volontaires de la marche, par rapport à la locomotion non-obstruée. Ceci suggère que le GPe a une contribution préférentielle dans la régulation du mouvement sous guidage visuel. En condition de lead, la plupart (85%) des neurones modulés montraient un seul changement phasique de leur activité au cours du cycle locomoteur. De plus, presque toutes ces cellules (92%) étaient modulées durant la totalité de la phase de balancement du membre antérieur controlatéral. Cette observation suggère que le GPe effectuerait un contrôle général de

cette phase, signalant par exemple sa durée en modifiant l'activité neuronale depuis le soulèvement du pied jusqu'à son contact initial avec le sol.

Près des deux tiers (63%) des cellules modulées diminuaient leur fréquence de décharge pendant l'enjambement de l'obstacle par rapport au contrôle. Cette diminution d'activité dans le GPe durant le mouvement est compatible avec l'organisation des connexions entre les différentes structures des noyaux gris centraux (NGC). En effet, à l'exception du NST et de la substance noire pars compacta, tous les noyaux des NGC ont une action inhibitrice. Ainsi, nous suggérons que les projections GABAergiques des neurones du striatum (excités par le cortex) sur le GPe diminueraient l'activité de ce dernier, ce qui réduirait son effet inhibiteur sur le NST et le GPi. L'excitation (directe par le NST et indirectement via la désinhibition par le GPe) des structures de sortie des NGC, qui sont le GPi et la substance noire pars reticulata (SNpr), serait donc renforcée, résultant en l'inhibition des générateurs de patrons moteurs dans le thalamus et du PPN dans le tronc cérébral. Cette voie dite indirecte, serait responsable de l'inhibition générale du thalamus, et donc du mouvement, et pourrait permettre le contrôle de la posture en bloquant l'activité motrice dans les membres, à l'exception de celui effectuant la modification de la marche. Son action serait renforcée par l'input direct excitateur du cortex au NST (voie hyperdirecte) (Nambu, 2002) (voir la Figure 2 de l'Introduction).

Si la majorité des cellules du GPe diminuaient leur activité dans la condition de lead pendant la modification de la marche, un pourcentage assez important (37%) de neurones montrait une augmentation nette de leur décharge. Selon l'anatomie décrite ci-dessus, cette augmentation durant le mouvement permettrait la diminution de l'output des NGC et faciliterait le mouvement. Cependant, d'un point de vue physiologique, l'observation d'une hausse de l'activité dans le GPe paraît contradictoire puisque l'input cortical excitateur au striatum lors du mouvement induit une inhibition du GPe par ce dernier. L'excitation observée dans plusieurs neurones du GPe suggère donc que d'autres sources que le striatum auraient une action importante sur le GPe. La structure la plus probable d'être impliquée est le NST, qui projette au GPe et est le seul noyau des NGC à avoir un effet excitateur.

Il est important de mentionner qu'il nous est impossible de déterminer si l'augmentation de la décharge des neurones que nous avons enregistrés était une excitation ou plutôt une désinhibition, qui est due à un arrêt des signaux inhibiteurs. De même, la diminution de l'activité

représentait-elle une inhibition active ou bien une dé-facilitation, une forme d'inhibition durant laquelle la fréquence de décharge des neurones est réduite en raison d'une interruption des inputs excitateurs ? Ainsi que nous l'avons suggéré dans les sections précédentes, l'activité tonique de base des cellules du GPe serait engendrée par l'input excitateur du NST. Sur la base de cette hypothèse, les diminutions de la décharge des neurones pourraient correspondre à des dé-facilitations par interruption phasique du signal issu du NST. Cependant, l'input inhibiteur du striatum pourrait également être responsable de l'inhibition active des cellules. De la même façon, dans le cas des cellules augmentant leur activité, cette augmentation pourrait refléter une plus forte excitation des neurones par le NST ou bien l'interruption de l'inhibition striatale. Il serait nécessaire d'enregistrer les cellules dans le NST et dans les autres structures des NGC connectées au GPe afin de répondre à cette question. Le point principal à considérer est que nous avons observé différents types de réponses, qui pourraient permettre une flexibilité dans le contrôle de la locomotion par l'intermédiaire du GPe, qui se ferait à travers l'augmentation ou la diminution sélective de l'activité motrice.

Comparaison des augmentations et diminutions de la décharge

Nous avons comparé la magnitude des changements de fréquence entre les augmentations et les diminutions de l'activité de différentes cellules en condition de lead. Nous avons ainsi constaté que les diminutions de la décharge des neurones étaient généralement d'une amplitude nettement plus grande que les augmentations. A l'exception d'une cellule montrant un changement très important, les augmentations ne dépassaient pas 58% de changement par rapport à la fréquence instantanée durant la même phase du cycle de marche lors de la locomotion non obstruée, avec une moyenne de 35%. Les diminutions étaient en moyenne de 72% et la plus importante baisse de fréquence atteignait 92% de changement par rapport au contrôle. Ces valeurs pourraient suggérer que l'inhibition du striatum sur le GPe durant la modification de la marche est particulièrement forte et surpasse l'excitation tonique par le NST. Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'intensité de cette inhibition permettrait de créer un équilibre en faisant concurrence aux inputs excitateurs du NST sur le GPe. Une fois encore, l'enregistrement, préférablement simultané, de l'activité neuronale dans le striatum, le NST et le GPe procurerait une représentation plus précise des interactions entre ces trois structures.

L'observation lors du mouvement, toujours en condition de lead, de deux types de réponses neuronales opposés nous mène en effet à nous questionner sur l'organisation des afférences striatales et subthalamiques dans le GPe. Celles-ci pourraient aboutir sur différentes populations de cellules pallidales, ce qui justifierait l'observation d'une augmentation de la décharge pour certains neurones et une diminution pour d'autres. Cependant, des études de traceurs antérogrades chez le primate ont montré un important degré de convergence sur un même neurone entre les inputs striataux et subthalamiques dans le GPe (Hazrati et Parent, 1992). Il serait donc plus probable que les cellules du GPe reçoivent les projections des deux structures et intègrent les informations selon le contexte pour produire un signal de sortie approprié (Bolam et al, 2000). Si les projections du striatum constituent la principale innervation vers le GPe (Shink et Smith, 1995), les afférences du NST transmettent cependant le signal plus rapidement (Kita et al, 1992). Lors du mouvement, la réponse des cellules du GPe à l'input inhibiteur du striatum pourrait ainsi être altérée par l'excitation initiale due aux afférences issues du NST. De plus, les projections du NST dans le GPe sont diffuses alors que celles du striatum sont ciblées et organisées de manière topographique (Flaherty et Graybiel, 1993a ; Hazrati et Parent, 1993). Ceci suggère une excitation générale des neurones du GPe par le NST et une inhibition précise d'une petite population par le striatum. Cette proposition serait compatible avec l'hypothèse de Mink (1996), sur laquelle nous allons revenir dans la section suivante.

L'analyse de l'activité des neurones modulés durant la modification de la marche suggère que le GPe joue un rôle dans certains aspects du contrôle du mouvement. Cependant, la moitié (53%) des neurones enregistrés maintenaient une activité tonique au repos, durant la locomotion non obstruée et lors de la modification volontaire de la marche. Ce résultat n'est pas en faveur d'une contribution majeure du GPe au contrôle de la locomotion. Nous pouvons néanmoins suggérer qu'il soulignerait le rôle du GPe dans la régulation de la posture, à travers ses quelques projections directes au PPN dans le tronc cérébral. Nous développerons cette hypothèse dans une section à venir.

Comparaison avec la littérature

Comparaison avec les mouvements d'atteinte chez le primate (lead)

Ainsi que nous l'avons mentionné dans la section précédente de la discussion, le nombre d'expériences enregistrant l'activité des neurones du globus pallidus durant la locomotion est

extrêmement restreint. De plus, les deux seuls groupes de recherche ayant réalisé ce type d'étude ont enregistré uniquement les réponses neuronales lors de la locomotion non-obstruée (Sachdev et al, 1989, 1991 ; Shi et al, 2004). Nos expériences constituent ainsi les premières données de l'activité du GPe durant la modification volontaire de la marche sous guidage visuel. Il est important de souligner que, comme dans la section ci-dessus, nous allons pour l'instant uniquement discuter l'activité neuronale en condition de lead. L'activité des cellules en condition de trail sera détaillée dans la prochaine section.

Perrot et al (2009) ont étudié les caractéristiques de la locomotion non-obstruée et l'enjambement d'obstacles chez des rats suite à une lésion unilatérale du striatum. Leurs résultats ont montré que les rats ont rapidement récupéré une locomotion en apparence normale, mais dont l'analyse détaillée a révélé des changements d'amplitude et de relations temporelles pour les mouvements des membres controlatéraux à la lésion. Lors du franchissement d'obstacles, ces mêmes membres montraient des erreurs de placement du pied devant l'obstacle en condition de lead. L'amplitude de la modification de la marche ne semblait toutefois pas affectée. Perrot et al ont suggéré que le striatum contrôle les cinématiques des membres controlatéraux durant la locomotion et joue un rôle majeur dans la sélection du programme moteur lors de l'enjambement d'obstacles. Le GPe recevant la majeure partie de ses afférences du striatum, les résultats de Perrot et al sont compatibles avec notre hypothèse, selon laquelle le GPe contribue à la sélection d'action durant le mouvement.

S'il n'existe pas dans la littérature d'autres études similaires à nos expériences et sur lesquelles nous aurions basé notre discussion, l'enjambement de l'obstacle par le membre antérieur en condition de lead peut toutefois être comparé à un mouvement volontaire d'atteinte du bras controlatéral. Nous pouvons ainsi discuter nos résultats en nous appuyant sur les expériences d'enregistrement dans le globus pallidus lors des mouvements d'atteinte effectués chez le primate.

Plusieurs études ont examiné l'activité des neurones du GPe et du GPi pendant les mouvements d'atteinte chez le primate (Anderson et Horak, 1985 ; Brotchie et al, 1991 ; DeLong, 1971 ; Georgopoulos et al, 1983 ; Ianssek et Porter, 1980 ; Mink et Thach, 1991 ; Turner et Anderson, 1997, 2005 ; Mitchell et al, 1987). Il est important de souligner que la plupart de ces études considéraient les deux segments du GP comme une seule entité et ne précisaient pas si leurs enregistrements étaient effectués dans le GPe ou dans le GPi. Nous devons ainsi garder cette

différence en tête lors de la comparaison de nos résultats à ceux de la littérature. Toutefois, les expériences qui ont distingué chaque segment ont montré que les caractéristiques de l'activité neuronale lors du mouvement étaient semblables dans le GPe et le GPi. Nous reviendrons plus loin sur les implications que cette similarité pourrait avoir pour le contrôle du mouvement ainsi que sur l'interprétation faite dans les sections précédentes de cette discussion.

Dans l'ensemble, les caractéristiques des cellules modulées en condition de lead que nous avons enregistrées étaient relativement similaires aux observations faites lors des mouvements d'atteinte. Parmi tous les neurones enregistrés dans le GPe, nous avons observé un pourcentage (41%) de cellules montrant des changements d'activité lors de la modification de la marche qui est en accord avec la majorité des études chez le primate. La proportion de neurones reliés à la tâche dans celles-ci variait entre 20 et 40% du nombre total de cellules enregistrées. Anderson et Horak (1985), ainsi que Brotchie et al (1991) ont toutefois obtenu des pourcentages plus importants (proches de 60%) de neurones modulés lors du mouvement.

Patrons d'activité neuronale

A l'exception d'une cellule, tous les neurones que nous avons enregistrés en condition de lead montraient des changements d'activité reliés à l'enjambement de l'obstacle par le membre antérieur controlatéral. Nous devons souligner que toutes ces cellules sauf une étaient modulées durant la phase de balancement de ce membre, et jamais pendant la phase d'appui. Les expériences chez le primate qui ont enregistré des cellules dans l'ensemble du GP, sans cibler la représentation du bras, ont-elles-aussi montré une même relation préférentielle entre les cellules modulées et les mouvements du bras controlatéral (DeLong, 1971 ; Turner et Anderson, 1997).

Nous n'avons observé qu'une seule cellule modifiant sa décharge durant l'activité d'un membre postérieur. Dans la littérature, seul DeLong (1971) a enregistré les neurones du GPe lors des mouvements des membres postérieurs. A l'instar de nos résultats, il n'a observé que quelques neurones reliés de manière spécifique à la jambe controlatérale mais aucun neurone relié à la fois aux mouvements du bras et de la jambe. La représentation des membres postérieurs dans le GPe semble ainsi très réduite, ce qui suggère que le GPe contribue principalement au contrôle des mouvements des membres antérieurs.

La nature des changements d'activité des neurones était également semblable. Les études sur les mouvements d'atteinte ont observé des cellules du GPe augmentant leur fréquence de décharge lors du mouvement, ainsi que des cellules la diminuant. Nos pourcentages de neurones dans chacune de ces deux catégories étaient cependant différents de ceux mentionnés dans la littérature. Généralement, la plupart des études citées ci-dessus ont révélé un pourcentage élevé (60-70%) de neurones montrant une augmentation de leur activité lors du mouvement d'atteinte et une population plus réduite, bien que tout de même significative (30-40%), de cellules diminuant leur décharge. Nos résultats présentaient une plus grande proportion (64%) de neurones dont l'activité était diminuée durant la modification de la marche en condition de lead et un plus petit nombre (36%) de cellules augmentant leur fréquence. La taille réduite de notre échantillon pourrait justifier cette différence de pourcentages par rapport aux études chez le primate.

Selection d'action

Mink et Thach (1996) sont à l'origine de l'hypothèse de sélection d'action, qui est une des principales théories sur la contribution des NGC au mouvement. Selon celle-ci, l'augmentation de l'activité dans les structures de sorties des NGC aurait pour conséquence l'inhibition d'une grande partie du thalamus et du PPN, tandis que la diminution de la décharge neuronale de ces noyaux permettrait la désinhibition ciblée d'une petite population neuronale de ces structures. Cette désinhibition se ferait par l'intermédiaire de la voie directe, qui inclut les projections directes inhibitrices du striatum au GPi et n'implique donc pas de signaux du GPe. Ce dernier contribuerait à l'inhibition générale du thalamus par les voies indirecte et hyperdirecte, ce qui assurerait en parallèle le blocage des générateurs de patrons moteurs (« motor pattern generator », MPG) compétitifs au mouvement désiré. L'hypothèse de sélection d'action propose que cette inhibition cible les mécanismes de posture, notamment dans le tronc cérébral, qui interféreraient avec le mouvement généré par le cortex. Mink et Thach ne précisent cependant pas quels groupes de muscles sont inhibés, ne mentionnant que les patrons moteurs en général (Mink et Thach, 1991).

Selon l'anatomie des NGC, l'hypothèse de sélection d'action suggère donc que le principal changement d'activité qui devrait être observé dans le GPe lors du mouvement est une

diminution de la décharge des neurones. Cette prédiction est ainsi en accord avec nos résultats, ce qui nous permet de proposer que nos données sont compatibles avec l'hypothèse de sélection d'action de Mink. L'augmentation de l'activité d'un tiers des cellules que nous avons enregistrées pourrait refléter l'activation de la voie hyperdirecte (également inhibitrice du mouvement), puisque le NST a quelques projections au GPe, en plus de ses efférences majeures vers le GPi.

Néanmoins, à l'inverse de nos résultats, les différentes études ont observé une majorité de cellules du GPe augmentant leur décharge lors du mouvement (Anderson et Turner, 1997 ; Brothie et al, 1991). Tel que mentionné auparavant, ces forts pourcentages d'augmentation sont inattendus en raison de l'action inhibitrice du striatum sur le GPe. Ils suggèrent que le NST exerce une forte modulation sur le GPe, ainsi que décrit précédemment. La cause de la différence entre nos résultats et ceux de la littérature demeure toutefois incertaine.

Comme nous l'avons mentionné au début de cette section, les enregistrements chez le primate ont montré que les caractéristiques de l'activité neuronale dans le GPe et dans le GPi lors du mouvement étaient relativement similaires. Les études réalisées spécifiquement sur le GPi, tout comme celles sur le GPe, ont en effet révélé une prépondérance d'augmentations de l'activité neuronale en relation avec le mouvement du membre (Anderson et Horak, 1985 ; DeLong, 1971 ; Mink et Thach, 1991b). Ces patrons de modulations analogues peuvent être justifiés par le fait que les deux segments du GP reçoivent les mêmes projections du striatum et du NST (Hazrati et Parent, 1992). Selon Mink et Thach (1991, 1996), cette similarité suggère que l'output du GPe module et façonne celui du GPi, plutôt que de le déterminer. Matsumura et al (1995) ont proposé que l'influence du GPe sur le GPi se fasse selon un patron centre-pourtour. Leurs expériences d'injection de bicuculline, antagoniste du GABA, dans le GPe ont induit une hyperactivité de la majorité des neurones du GPi et une inhibition d'un plus petit nombre de cellules. Ils ont constaté que ces dernières étaient regroupées ensemble et entourées de cellules hyperactives. Selon Matsumura et al, ces résultats semblent montrer que la production d'un mouvement requiert un équilibre de l'activité neuronale entre le GPe et le GPi, mais également entre différentes régions au sein d'un même noyau. Cette théorie est compatible avec l'hypothèse de sélection d'action de Mink (1996).

Autres hypothèses de la littérature

Si l'hypothèse de sélection d'action est une idée récurrente dans un certain nombre d'articles, d'autres théories ont été émises à travers la littérature sur le rôle des variations d'activité des neurones du globus pallidus lors du mouvement. Entre-autres, plusieurs groupes de recherche ont suggéré que le GP régule l'amplitude et/ou la vitesse du mouvement (hypothèse de vigueur), suite à l'observation d'un pourcentage significatif de cellules dont l'activité était liée à ces paramètres (Hallet et Koshbin, 1980 ; Anderson et Horak, 1985 ; Turner et Anderson, 1997 ; Georgopoulos et al, 1983 ; Turner et Desmurget, 2010). Notre protocole ne nous permettait pas de tester la relation entre l'activité neuronale et la vitesse de la locomotion, mais l'enjambement de l'obstacle correspond à un mouvement de plus grande amplitude qu'un pas normal lors de la locomotion non-obstruée. En accord avec ce changement d'activité EMG, nous avons observé 47% des cellules qui modifiaient leur décharge sur l'obstacle par rapport à la locomotion non-obstruée. Cependant, une grande proportion de ces neurones diminuait leur fréquence lors de l'enjambement de l'obstacle, donc nous ne pouvons pas affirmer que la modulation de l'activité neuronale était corrélée à l'amplitude du mouvement.

Une autre observation régulièrement mentionnée dans la littérature est que l'activité des cellules du GP varie selon la direction du mouvement, c'est-à-dire selon que le primate effectue une flexion ou une extension du bras ou du poignet. Plus précisément, ces études ont montré que la relation entre la décharge du neurone et la phase du mouvement variait d'une cellule à l'autre : certaines étaient plus actives durant la flexion, d'autres durant l'extension (Ianssek et Porter, 1980 ; Mitchell et al, 1987 ; Brotchie et al, 1991 ; Georgopoulos et al, 1983 ; Gardiner et Kitai, 1992). Dans le cadre de notre protocole, nous avons pu tester cette relation lors de la flexion et de l'extension du membre. Il faut toutefois souligner que ce type de mouvement dans le cadre de la locomotion est différent de la flexion/extension lors d'un mouvement d'atteinte puisqu'il n'y a pas de retour du membre à sa position initiale, le but étant d'avancer la patte avec chaque pas. Nous pouvons cependant établir un rapprochement entre ces deux conditions (mouvement d'atteinte et locomotion) afin de déterminer si nous observons la même relation avec la direction du mouvement. Ainsi que détaillé précédemment, toutes nos cellules n'étaient modulées que durant une seule de ces deux phases du mouvement. Nos résultats sont donc en accord avec ceux des études mentionnées ci-dessus. Cependant, la grande majorité (92%) de nos neurones modifiait leur activité lors du mouvement de flexion, durant l'activité du muscle CIB.

Contrairement à nos données, les proportions de cellules reliées à la flexion et de neurones reliés à l'extension étaient similaires dans les études de DeLong et Mitchell et al. Brotchie et al (1991) ont quant à eux enregistré une majorité de cellules bidirectionnelles, qui modifiaient leur activité à la fois durant la flexion et l'extension. Parmi tous les neurones que nous avons enregistrés dans le GPe, un seul montrait une relation bidirectionnelle au mouvement.

Les études mentionnées ci-dessus suggèrent que le globus pallidus joue un rôle dans la régulation des paramètres du mouvement, plutôt que dans la sélection de celui-ci, comme le propose l'hypothèse de Mink. Si nos résultats sont compatibles avec la théorie de sélection d'action, nous n'avons toutefois pas observé de relation significative entre l'activité des neurones du GPe et les paramètres du mouvement, autres que sa direction (flexion/extension), lors de la modification volontaire de la marche.

2) La locomotion implique aussi des mouvements en condition de trail

Observations générales

A la différence des mouvements d'atteinte unimanuels, la locomotion quadrupède est plus complexe et implique une coordination entre les membres, à la fois entre antérieurs et postérieurs, mais également entre membres controlatéraux et membres ipsilatéraux. Si l'on se concentre uniquement sur le membre antérieur controlatéral, il est important de distinguer l'activité neuronale lorsqu'il enjambe l'obstacle en condition de lead, ce qui est similaire à un mouvement d'atteinte du bras, de celle lorsqu'il le franchit en condition de trail.

Parmi les neurones du GPe modifiant leur activité durant l'enjambement de l'obstacle par le membre antérieur controlatéral en condition de lead, plus de la moitié (8/13 ; 62%) montraient également une modulation en condition de trail. Plus particulièrement, (5/8 ; 63%) de ces cellules avaient une activité réciproque en lead et en trail. La majorité augmentaient leur décharge durant la phase de balancement en condition de lead et la diminuaient durant la même phase du cycle en condition de trail. Une proportion plus réduite montrait la relation inverse. Les 37% restants de neurones modulés à la fois en lead et en trail n'avaient pas une activité réciproque. Ils

présentaient au contraire le même type de changement (augmentation ou diminution de la décharge) pour les deux conditions, et ce durant la même phase du cycle locomoteur.

A l'exception de la présence ou l'absence de réciprocité, il ne semblait pas y avoir de différences majeures entre les caractéristiques de décharge des neurones réciproques lead/trail et celles des neurones qui ne l'étaient pas. Les cellules des deux groupes montraient généralement une diminution de leur activité lors de l'enjambement de l'obstacle, et elles étaient reliées à la phase de balancement du membre antérieur controlatéral. La magnitude des changements était également similaire.

Signification de la réciprocité lead/trail pour la sélection d'action

La situation de trail n'est pas observée dans le cadre des mouvements d'atteinte chez le primate, même lors des mouvements bimanuels. En effet, ces derniers impliquent l'activation du membre controlatéral ou ipsilatéral, ou des deux simultanément. Or, durant la locomotion, les membres antérieurs sont activés de manière séquentielle (Andujar et al, 2009). De nouveau, il nous est donc difficile de comparer nos données à la littérature. Nous allons cependant discuter de la réciprocité neuronale observée dans nos résultats en nous basant sur la théorie de la sélection d'action, qui semble compatible avec l'ensemble de notre étude.

Nous pouvons ainsi suggérer que l'augmentation de la décharge en lead et la diminution durant la même phase du cycle en trail jouerait un rôle dans la sélection du membre qui enjambe l'obstacle. En effet, toutes les cellules réciproques étaient reliées à la phase de balancement du membre antérieur controlatéral. La diminution de la fréquence en trail serait un signe de l'activation de la voie indirecte, donc de l'input inhibiteur du striatum sur le GPe. Selon la théorie de Mink (1996), la voie indirecte est responsable de l'inhibition générale du thalamus et du PPN afin de bloquer les mécanismes moteur compétitifs au mouvement. Nous pouvons ainsi formuler l'hypothèse que la diminution de l'activité neuronale en condition de trail ne soit pas directement reliée au franchissement de l'obstacle par le membre antérieur controlatéral mais plutôt au contrôle de la posture à travers l'inhibition des fléchisseurs des autres membres durant ce mouvement.

Nous avons mentionné que plusieurs cellules déchargeaient à la fois en condition de lead et en condition de trail sans que cette activité ne soit réciproque. Nous suggérons que ces neurones ne sont pas impliqués dans la sélection d'action mais régulent peut-être plutôt le gain du mouvement. Plus précisément, ils moduleraient l'activité EMG de la musculature distale dans les deux membres antérieurs lors de l'enjambement de l'obstacle.

3) Comparaison avec le cortex moteur et la PMRF

Si ce Mémoire présente les premiers travaux sur l'activité des neurones du globus pallidus durant les modifications volontaires de la marche sous guidage visuel, d'autres structures supraspinales ont été plus extensivement étudiées, en particulier le cortex moteur (CM) et la formation réticulée. Ces expériences ont suggéré que les neurones du cortex moteur commandent les changements de timing, d'amplitude et du patron de l'activité EMG requis pour effectuer la modification de la trajectoire du membre lors de l'enjambement de l'obstacle (Drew, 1993 ; Jiang et Drew, 1996). En parallèle, les neurones de la formation réticulée ponto-médullaire (PMRF) signaleraient le timing et l'amplitude des ajustements posturaux dans les autres membres, afin d'assurer le maintien de l'équilibre (Drew et al, 1986 ; Matsuyama et Drew, 2000). Ainsi, les cellules de ces deux structures ne montrent pas le même patron d'activité lors du franchissement de l'obstacle. Les structures de sortie des NGC modulent l'activité des neurones du cortex moteur, par l'intermédiaire du thalamus, ainsi que du PPN, qui projette à la PMRF. Afin de mieux comprendre la contribution des NGC à la locomotion sous guidage visuel, nous allons donc comparer l'activité des neurones du GPe à celle des cellules du MC et de la PMRF.

Cortex moteur

Les pourcentages de neurones modulés durant la locomotion non-obstruée mis en évidence par nos expériences et celles de Shi et al. (2004) sont faibles en comparaison aux résultats des enregistrements dans le cortex moteur. Armstrong et Drew (1984) ont montré que 80% des cellules enregistrées dans le CM montraient une modulation de leur activité liée

temporellement au cycle de marche. Il est difficile d'affirmer si cette différence de pourcentages est due à un biais d'échantillonnage ou si les neurones du GPe sont effectivement beaucoup moins modulés que ceux du CM durant la locomotion. Bien que notre petit échantillon (N=32) puisse suggérer un biais d'échantillonnage, le nombre plus important de cellules enregistrées par Shi et al (N=69), qui ont eux-aussi obtenu un faible pourcentage de neurones modulés dans le GPe, va à l'encontre de cette justification. Une autre explication pourrait être tirée du fait que nous avons enregistré des cellules dans l'ensemble du GPe, sans cibler une région particulière. Or, il existe une organisation somatotopique dans le GPe, le territoire moteur se situant dans les deux tiers ventraux du noyau chez le primate (Nambu, 2011). En supposant que cette somatotopie soit la même chez le chat, il est alors possible que notre proportion de cellules modulées ait été diminuée par les enregistrements, dans la région plus dorsale du GPe, d'autres types de neurones non reliés au contrôle de la locomotion.

Lorsque comparé aux résultats observés suite aux enregistrements dans le cortex moteur, le nombre réduit de neurones du GPe modulés durant la locomotion non-obstruée pourrait suggérer que le GPe ne contribuerait pas de façon majeure au contrôle de celle-ci. Le grand pourcentage de cellules montrant un changement tonique de leur fréquence durant la marche observé lors des expériences de Shi et al. semble toutefois indiquer que le GPe exerce une certaine action (via le EN et la SNpr) sur les centres moteurs du thalamus ou sur les mécanismes posturaux dans le tronc cérébral.

Le pourcentage plus significatif (28%) de cellules non modulées lors de la locomotion non-obstruée, mais qui montrent un changement durant le franchissement d'un obstacle, semble en faveur d'une contribution plus importante du GPe aux modifications volontaires de la marche que lors de la locomotion non-obstruée. Cependant, la proportion de ces neurones demeurait une fois encore nettement inférieure à celle observée dans le cortex moteur, qui était de 92% (Drew, 1993). Il est toutefois important de souligner que les enregistrements de Drew ciblaient la représentation du membre antérieur dans le CM. Tout comme dans le GPe, les neurones du CM sont organisés selon une somatotopie bien définie (Nieoullon et Rispal-Padel, 1976). Comme précédemment, nous pouvons à nouveau nous questionner si la proportion de neurones modulés durant les modifications de la marche aurait été plus grande si nous avions ciblé les enregistrements vers la représentation des membres dans le GPe. La reproduction histologique

des tracés d'électrode montre que tous les neurones modulés que nous avons enregistrés se trouvaient dans la moitié caudale du GPe. Toutefois, la taille réduite de notre échantillon (N=32) ne nous permet pas d'affirmer qu'il n'y avait aucune cellule modulée dans la moitié rostrale du noyau.

Les neurones du cortex moteur ne montraient qu'un seul changement phasique de leur fréquence, qui avait lieu durant la période d'activité des muscles fléchisseurs, ce qui correspond à la phase de balancement du membre (Drew 1988, 1993, 1996). Si la majorité des cellules du CM augmentaient leur décharge durant cette phase, une proportion significative (18%) présentait une diminution de leur activité. La plupart des neurones du GPe que nous avons enregistrés lors de la modification de la marche montraient certaines caractéristiques de leur de patron d'activité qui étaient similaires à celui des neurones du CM. Ils ne présentaient qu'une seule modulation phasique de leur fréquence (augmentation ou diminution) par cycle de marche et celle-ci était temporellement reliée à la phase de balancement du membre antérieur controlatéral. Cependant, les études sur le CM ont montré que les neurones de la représentation du membre antérieur ne déchargeaient pas tous au même instant durant l'activité de ce membre pendant de la locomotion non obstruée (Armstrong et Drew, 1984b) et lors des modifications de la marche (Drew, 1993).

Une grande gamme de timings était en effet représentée par la population de cellules du cortex moteur qu'ils ont enregistrées et différentes sous-populations de neurones étaient actives de manière séquentielle lors de l'enjambement de l'obstacle. Ces neurones avaient des courtes bouffées de décharge, qui ne duraient pas pendant toute la période de la phase de balancement. Chaque sous-population était en effet active durant une petite période précise de cette phase. Drew a proposé que ces sous-populations de neurones moteurs corticaux contrôlent de manière spécifique un nombre limité de muscles synergiques agissant autour de plusieurs articulations. Plus précisément, Krouchev et Drew (2013) ont suggéré que le CM module ces synergies afin d'adapter la trajectoire du membre durant les modifications volontaires de la marche. Lors des enregistrements cellulaires réalisés par Drew (1993, 2008b), chacune des sous-populations de neurones du CM était reliée à une courte période de la phase de balancement, correspondant à l'activation d'une synergie de muscles. De plus, les changements dans le patron de décharge des cellules lors de la modification de la marche par rapport à la locomotion non obstruée avaient des caractéristiques semblables aux modifications des synergies décrites par Krouchev et Drew. Sur

la base de ces résultats, ils ont ainsi suggéré que le cortex moteur participe au fractionnement du mouvement.

Contrairement aux neurones du cortex moteur, la plupart des cellules que nous avons enregistrées dans le GPe montraient un changement de leur décharge qui était maintenu durant toute la durée de la phase de balancement lors de la modification de la marche. Nous n'avons pas observé de sous-populations de neurones actives durant une période précise de la phase de balancement. Ces résultats suggèrent que la modulation exercée par le GPe ne serait pas directement reliée au contrôle des synergies de muscles et au fractionnement du mouvement comme le ferait le cortex moteur. Ils pourraient indiquer que les neurones de ce noyau ne contribuent pas au contrôle détaillé du patron d'activité locomotrice. Cette hypothèse a initialement été suggéré par les expériences de lésion, de stimulation et d'enregistrements unicellulaires dans le GP réalisées par Horak et Anderson (1984, 1985), qui ont montré que l'activité de cette structure ne module pas le timing de l'activité EMG lors du mouvement. Selon Horak et Anderson, ainsi que d'autres groupes de recherche (Turner et Desmurget, 2008, 2010 ; Georgopoulos et al, 1983) le GPe agirait plutôt sur des aspects plus généraux du mouvement, comme son amplitude ou sa vigueur. Ainsi que nous l'avons présenté précédemment, nos résultats ne sont pas compatibles avec cette hypothèse de vigueur, mais suggéreraient plutôt un rôle du GPe dans la sélection d'action du membre, signalant quel membre va enjamber l'obstacle en premier. Plus particulièrement, notre argument expérimental majeur en faveur de cette hypothèse de sélection d'action est la réciprocité observée dans l'activité des neurones en condition de lead et en condition de trail.

Une autre caractéristique majeure de l'activité neuronale qui diffère entre le cortex moteur et le GPe est le signe (augmentation ou diminution) et la magnitude des changements de fréquence lors de la modification de la marche. Si la plupart des neurones du CM (63%) augmentaient leur fréquence de décharge lors du franchissement de l'obstacle, nous avons observé une majorité (64%) de cellules du GPe qui diminuaient leur activité. De plus, Drew (1993) a observé que pour 84% des cellules du CM qui augmentaient leur décharge durant la modification de la marche, le changement de fréquence était de plus de 20% par rapport au contrôle, et 65% des neurones augmentaient leur fréquence par plus de 100%. Dans le GPe, la magnitude des changements de

fréquence lors du franchissement de l'obstacle était de plus de 20% par rapport au contrôle pour 93% des cellules que nous avons enregistrées, mais 53% des cellules ne dépassaient pas 50% de changement. Ces observations suggèrent que la magnitude des modulations de l'activité des cellules dans le GPe lors de la modification de la locomotion est généralement plus faible que dans le cortex moteur. Ainsi que mentionné ci-dessus, l'augmentation de l'activité neuronale dans le CM contribuerait à augmenter l'amplitude de l'activité EMG des groupes de muscles synergiques afin de soulever le membre au-dessus de l'obstacle (Krouchev et Drew, 2013). La magnitude plus faible des changements de fréquence observée dans le GPe pourrait suggérer que ce dernier ne participerait pas à cette augmentation de l'activité EMG lors des modifications de la marche.

Comme nos expériences, les études de Drew (1993) sur l'activité des neurones du cortex moteur lors des modifications de la marche impliquaient le franchissement de l'obstacle par le membre antérieur controlatéral en condition de trail. Nos résultats montrent qu'un tiers (33%) des cellules modulées présentait un changement d'activité réciproque en condition de lead et en condition de trail. Cette réciprocity n'a été que très rarement observée dans le cortex moteur. En effet, Drew (1993) rapporte que 81% des neurones augmentant leur fréquence en lead présentaient également une augmentation en trail, et seulement 7% des cellules augmentaient leur décharge en lead et la diminuaient en trail. Pour ces 7% de neurones, le timing de la modulation était légèrement différent entre les deux conditions, ce qui est dû au décalage temporel de l'activation d'un même muscle entre lead et trail. En effet, les neurones réciproques du CM étaient reliés à la même synergie de muscles dans les deux conditions et le décalage de leur modulation en condition de trail reflète les changements de timing de l'activité de ces muscles par rapport à la condition de lead. Ainsi que nous l'avons énoncé précédemment, ces résultats semblent indiquer que les cellules du cortex moteur sont reliées à l'activité de muscles spécifiques.

La comparaison de l'activité neuronale dans le cortex moteur et dans le GPe lors des modifications de la marche suggère que la contribution du GPe au contrôle du mouvement est nettement moins spécifique que celle du CM. A partir de nos résultats, nous proposons que, à la différence de ce dernier, le GPe ne serait pas relié au niveau d'activité de muscles précis. Nous pouvons émettre l'hypothèse qu'il modulerait plutôt de manière générale la phase de balancement, et plus particulièrement le timing et la durée de celle-ci. Ainsi que mentionné dans

les résultats, nous n'avons observé qu'un seul neurone modifiant son activité durant la phase d'appui, ce qui suggère que le contrôle effectué par le GPe s'effectue très majoritairement pendant la phase de balancement, afin d'ajuster le pas aux contraintes environnementales.

Formation réticulée ponto-médullaire

Nous avons mentionné que les NGC projettent à la fois au thalamus et au PPN, dans le tronc cérébral. Le thalamus reçoit donc les signaux du GPe par l'intermédiaire du GPi et de la SNr, mais il existe également dans ce noyau des afférences directes provenant du GPe (Hazrati et Parent, 1991). Pour cette raison, nous avons principalement orienté notre discussion sur la modulation du cortex moteur (via le thalamus) par le GPe. Le circuit impliquant le PPN jouerait toutefois un rôle important dans le contrôle de la posture (Takakusaki et al, 2004). Nous allons ainsi aborder brièvement l'influence sur la locomotion que pourraient avoir les signaux de ce noyau au PPN.

S'il a été montré que le GPe a quelques projections vers le PPN (Garcia-Rill, 1986), la majorité des afférences dans ce dernier ont pour origine les structures de sortie des NGC, soit le GPi et la SNr. En raison de ses projections au GPi, nous suggérons que le GPe pourrait modifier l'activité du circuit spécifique du PPN et ainsi contribuer indirectement au contrôle de la posture lors de la locomotion.

En effectuant des stimulations dans le PPN durant nos enregistrements, nous n'avons pu identifier antidromiquement que quelques cellules (13%) du GPe, ce qui semble être représentatif du faible nombre de projections du GPe au PPN. L'histologie du tronc cérébral n'étant pas encore disponible, nous ne pouvons affirmer avec certitude que les microfils de stimulation étaient bien situés dans le PPN. Ceci nous mène à nous questionner si le faible pourcentage de cellules identifiées antidromiquement est représentatif des rares projections du GPe au PPN ou si les fils de stimulation se trouvaient dans une autre structure. Notre petit échantillon pourrait également être un facteur de doute quant à la pertinence de ce résultat. Cependant, il est certain que les microfils étaient placés dans le tronc cérébral, ce qui signifie que les cellules identifiées de manière antidromique projetaient à une structure dans celui-ci.

Ainsi que mentionné dans l'introduction, le PPN projette à la formation réticulée ponto médullaire (PMRF), qui rassemble les neurones réticulospinaux. En supposant que le GPe exercerait une contribution aux ajustements posturaux à travers le système réticulospinal, nous pouvons comparer l'activité de ses neurones durant la locomotion à ceux de la PMRF. Comme nous l'avons mentionné lors de la comparaison avec le cortex moteur, les cellules du GPe ne montraient généralement qu'un seul changement de leur activité au cours d'un cycle locomoteur. Dans le cas de la PMRF, la majorité des cellules augmentaient leur décharge durant la modification de la marche sous la forme de plusieurs bouffées d'activité. Ce changement de fréquence était généralement en relation temporelle avec les deux membres antérieurs (Prentice et Drew, 2001). Nous n'avons enregistré que deux neurones reliés au membre antérieur ipsilatéral, toutes les autres cellules modulées ne changeaient leur fréquence de décharge que durant l'activité des membres contralatéraux.

Ces différences entre le patron de décharge des cellules du GPe et celui des cellules de la PMRF pourraient être dues aux structures intermédiaires qui permettent la convergence entre les deux. Il serait intéressant de comparer l'activité des neurones du PPN, qui reçoit les projections directes du GPe, à celle des cellules de ce dernier et de la PMRF, afin de déterminer si le PPN modifie le signal transmis par le GPe.

Par l'intermédiaire de leurs projections au thalamus et au PPN, les NGC contribueraient à la fois à l'exécution volontaire des mouvements locomoteurs et à la régulation automatique des mécanismes posturaux. De plus, les projections GABAergiques nigrosegmentales sont organisées selon une topographie fonctionnelle, la région latérale de la SNpr régulant la posture et la région médiale contrôlant la locomotion (Takakusaki et al, 2003). Cette organisation parallèle suggère que les NGC peuvent contribuer de manière indépendante au tonus musculaire et aux systèmes d'exécution de la locomotion.

Conclusion - Implications pour le contrôle de la locomotion

Les résultats de notre étude constituent les premières données d'enregistrement des neurones du GPe durant les modifications volontaires de la marche. Plusieurs tendances quant à l'activité de ces cellules durant la locomotion semblent ressortir à travers nos expériences.

Généralement, les cellules ne montraient que peu de changements durant la locomotion non obstruée, la plupart d'entre-elles maintenant une activité tonique semblable à celle au repos. Ceci suggère que le GPe ne serait pas impliqué de façon majeure dans la production du patron locomoteur de base. Cependant, nous avons observé une proportion significative de cellules qui montraient une modulation de leur décharge pendant l'enjambement de l'obstacle par rapport à la locomotion non-obstruée. Ce résultat semble indiquer que le GPe a une contribution plus importante aux modifications de la marche sous guidage visuel.

Lors de nos enregistrements, nous avons observé à la fois des augmentations et des diminutions de la fréquence de décharge des neurones pendant l'enjambement de l'obstacle. Ce résultat indique que la contribution du GPe au contrôle moteur est flexible et dépendante du contexte du mouvement. Nous suggérons que cette flexibilité pourrait ainsi permettre l'augmentation ou la diminution de l'activité motrice lors du mouvement, probablement par la régulation de l'activité des cellules du GPi, structure de sortie des NGC.

Un autre point important que nous avons souligné à travers cette discussion est que presque toutes les cellules du GPe modulées durant la modification de la marche présentaient un changement d'activité durant la totalité de la phase de balancement du membre antérieur controlatéral. Cette particularité les distingue des neurones du cortex moteur, dont les différentes sous-populations déchargeaient pendant une courte période de la phase de balancement. A partir de cette observation, nous pouvons proposer que ce dernier ne serait pas impliqué dans la modulation spécifique de l'activité EMG et du timing de différents muscles lors mouvement, mais qu'il contribuerait plutôt au contrôle général de la phase de balancement. Plus précisément, le GPe pourrait participer à la régulation de la durée de cette phase.

Finalement, la moitié des neurones modulés lors des modifications de la marche avaient une activité réciproque en condition de lead et en condition de trail. Notamment, la majorité de ces

cellules augmentaient leur décharge en lead et la diminuaient en trail. Cette réciprocité suggère une fois encore que l'action du GPe n'est pas reliée au contrôle d'un muscle (ou d'une synergie de muscles), comme celle du cortex moteur. En revanche, elle pourrait être compatible avec l'hypothèse de sélection d'action, selon laquelle le GPe participerait à la sélection du membre qui enjambe l'obstacle en condition de lead (en premier) et possiblement aussi à l'inhibition du membre opposé.

Dans l'ensemble, nos résultats sont donc compatibles avec la théorie de sélection d'action de Mink (1996), qui suggère que les noyaux gris centraux facilitent les générateurs de patron moteur appropriés et inhibent les patrons compétitifs dans le thalamus et le tronc cérébral. Ainsi que mentionné ci-dessus, cette sélection lors de la modification de la marche pourrait se traduire par la sélection du membre qui va enjamber l'obstacle en premier. Nous suggérons ainsi que l'output du GPe exprime cette sélection d'action, qui serait effectuée par le striatum. En effet, plusieurs études ont montré que le noyau sous-thalamique exerce une action excitatrice générale du GPe, alors que le striatum inhibe en parallèle une petite population de cellules, sélectionnant ainsi les commandes motrices désirables dans le thalamus (Parent et Hazrati, 1995). Les expériences de lésions du striatum réalisées par Perrot et al (2009) sont compatibles avec une contribution majeure du striatum dans la sélection d'action. Ces résultats suggèrent ainsi que le GPe ne produirait pas directement cette sélection d'action mais intégrerait plutôt les signaux striataux et sous-thalamiques pour exprimer celle-ci en transmettant le signal approprié (Grillner et al, 2005). La façon exacte dont le signal du GPe transmet la sélection d'action au thalamus (via le GPi), et ainsi au cortex moteur, reste toutefois à déterminer.

Le GPe est une structure intermédiaire dans le circuit des noyaux gris centraux. Il reçoit des afférences de plusieurs noyaux (striatum, noyau sous-thalamique) et projette à différentes cibles, parmi les NGC (NST, GPi et SNr), ainsi que, moindrement, dans le reste du système nerveux central (thalamus et PPN). Afin de mieux comprendre la contribution complexe du GPe au contrôle du mouvement, et plus particulièrement à la locomotion sous guidage visuel, il serait nécessaire d'effectuer des enregistrements dans ces différentes structures lors d'une tâche identique à celle de notre protocole. L'enregistrement d'un plus grand nombre de cellules dans le GPe pourrait également permettre de confirmer ou de réfuter avec une plus grande confiance les hypothèses mentionnées dans ce Mémoire.

Bibliographie

- Acuna C, Mountcastle V, Lynch J, Georgopoulos A, Sakata H. 1975. Posterior Parietal Association Cortex of the Monkey: Command Functions for Operations within Extrapersonal Space. *Journal of Neurophysiology* 38: 871-908
- Afelt Z. 1973. Functional Significance of Ventral Descending Tracts of the Spinal Cord in the Cat. *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 34: 393-407
- Ala, A., Walker, A. P., Ashkan, K., Dooley, J. S., et Schilsky, M. L. 2007. Wilson's Disease. *The Lancet*, 369: 397-408
- Aldridge JW, Thompson J, Gilman S. 1997. Unilateral Striatal Lesions in the Cat Disrupt Well-Learned Motor Plans in a GO/NO-GO Reaching Task. *Experimental Brain Research* 113: 379-93
- Alexander GE. 1987. Selective Neuronal Discharge in Monkey Putamen Reflects Intended Direction of Planned Limb Movements. *Experimental Brain Research* 67: 623-34
- Alexander GE, Crutcher MD. 1990. Functional Architecture of Basal Ganglia Circuits: Neural Substrates of Parallel Processing. *Trends in Neurosciences* 13: 266-71
- Amalric M, Farin D, Dormont JF, Schmied A. 1994. GABA-Receptor Activation in the Globus Pallidus and Entopeduncular Nucleus: Opposite Effects on Reaction Time Performance in the Cat. *Experimental Brain Research* 102: 244-58
- Andersen RA, Buneo CA. 2002. Intentional Maps in Posterior Parietal Cortex. *Annual Review of Neuroscience* 25: 189-220
- Anderson M, Horak F. 1985. Influence of the Globus Pallidus on Arm Movements in Monkeys. III. Timing of Movement-Related Information. *Journal of Neurophysiology* 54: 433-48
- Anderson M, Turner R. 1991a. A Quantitative Analysis of Pallidal Discharge during Targeted Reaching Movement in the Monkey. *Experimental Brain Research* 86: 623-32
- Anderson ME, Turner RS. 1991b. Activity of Neurons in Cerebellar-Receiving and Pallidal-Receiving Areas of the Thalamus of the Behaving Monkey. *Journal of Neurophysiology* 66: 879-93
- Andersson O, Grillner S. 1981. Peripheral Control of the Cat's Step Cycle. I. Phase Dependent Effects of Ramp-Movements of the Hip During "Fictive Locomotion". *Acta Physiol Scand* 113: 89-101

- Andersson O, Grillner S. 1983. Peripheral Control of the Cat's Step Cycle. II. Entrainment of The Central Pattern Generators for Locomotion by Sinusoidal Hip Movements During "Fictive Locomotion". *Acta Physiol Scand* 118: 229-39
- Andujar JE, Lajoie K, Drew T. 2010. A Contribution of Area 5 of the Posterior Parietal Cortex to the Planning of Visually Guided Locomotion: Limb-Specific and Limb-Independent Effects. *Journal of Neurophysiology* 103: 986-1006
- Armstrong DM. 1988. The Supraspinal Control of Mammalian Locomotion. *The Journal of Physiology* 405: 1
- Armstrong DM, Drew T. 1985. Forelimb Electromyographic Responses to Motor Cortex Stimulation during Locomotion in the Cat. *The Journal of Physiology* 367: 327-51
- Armstrong DM, Marple-Horvat DE. 1996. Role of the Cerebellum and Motor Cortex in the Regulation of Visually Controlled Locomotion. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 74: 443-55
- Arshavsky YI, Orlovsky G, Perret C. 1988. Activity of Rubrospinal Neurons during Locomotion and Scratching in the Cat. *Behavioural Brain Research* 28: 193-99
- Barbeau A. 1969. L-Dopa Therapy in Parkinson's Disease: A Critical Review of Nine Years' Experience. *Canadian Medical Association Journal* 101: 59
- Barbeau, H., et Rossignol, S. 1991. Initiation and Modulation of the Locomotor Pattern in the Adult Chronic Spinal Cat by Noradrenergic, Serotonergic and Dopaminergic Drugs. *Brain research*, 546: 250-260
- Barbeau, H. et Rossignol, S. 1994. Enhancement of Locomotor Recovery Following Spinal Cord Injury. *Curr.Opin.Neurol.* 7: 517-524.
- Beaubaton D, Trouche E, Amato G, Legallet E. 1981. Impairments in Initiation and Execution of a Visually-Guided Movement in Baboon during Cooling or After Lesion of the Internal Pallidal Segment (Author's Transl). *Journal de Physiologie* 77: 107-18
- Beloozerova I, Sirota M. 1993. The Role of the Motor Cortex in the Control of Accuracy of Locomotor Movements in the Cat. *The Journal of Physiology* 461: 1-25
- Beloozerova IN, Sirota MG. 2003. Integration of Motor and Visual Information in the Parietal Area 5 during Locomotion. *Journal of Neurophysiology* 90: 961-71

- Bem T, Gorska T, Majczyński H, Zmysłowski W. 1995. Different Patterns of Fore-Hindlimb Coordination during Overground Locomotion in Cats with Ventral and Lateral Spinal Lesions. *Experimental Brain Research* 104: 70-80
- Benabid AL. 2003. Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Current Opinion in Neurobiology* 13: 696-706
- Benhamou L, Bronfeld M, Bar-Gad I, Cohen D. 2012. Globus Pallidus External Segment Neuron Classification in Freely Moving Rats: A Comparison to Primates. *PloS one* 7: e45421
- Benita M, Conde H, Dormont JF, Schmied A. 1979. Effects of Caudate Nucleus Cooling on the Performance of Conditioned Movements in Cats. *Neurosci Lett* 14: 25-30
- Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. 2001. Pathophysiology of Bradykinesia in Parkinson's Disease. *Brain* 124: 2131-46
- Beuter A, Modolo J. 2009. Delayed and Lasting Effects of Deep Brain Stimulation on Locomotion in Parkinson's Disease. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science* 19: 026114
- Blesa J, Phani S, Jackson-Lewis V, Przedborski S. 2012. Classic and New Animal Models of Parkinson's Disease. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012
- Bouyer L, Rossignol S. 2003. Contribution of Cutaneous Inputs from the Hindpaw to the Control of Locomotion I. Intact Cats. *Journal of Neurophysiology* 90: 3625-39
- Bouyer LJ, Rossignol S. 1998. The Contribution of Cutaneous Inputs to Locomotion in the Intact and the Spinal Cat. *Annals of the New York Academy of Sciences* 860: 508-12
- Brotchie P, Ianssek R, Horne MK. 1991. Motor function of the monkey globus pallidus 1. Neuronal discharge and parameters of movement. *Brain* 114: 1667-83
- Brown TG. 1911. The Intrinsic Factors in the Act Of Progression in the Mammal. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, containing papers of a biological character*: 308-19
- Brown P. 2006. Bad Oscillations in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*: 27-30
- Brustein E, Rossignol S. 1998. Recovery of Locomotion after Ventral and Ventrolateral Spinal Lesions in the Cat. I. Deficits and Adaptive Mechanisms. *Journal of Neurophysiology* 80: 1245-67

- Bugaysen J, Bronfeld M, Tischler H, Bar-Gad I, Korngreen A. 2010. Electrophysiological Characteristics of Globus Pallidus Neurons. *PLoS One* 5: e12001
- Carrier L, Brustein E, Rossignol S. 1997. Locomotion of the Hindlimbs after Neurectomy of Ankle Flexors in Intact and Spinal Cats: Model for the Study of Locomotor Plasticity. *Journal of Neurophysiology* 77: 1979-93
- Cheruel F, Dormont J, Amalric M, Schmied A, Farin D. 1994. The Role of Putamen and Pallidum in Motor Initiation in the Cat. *Experimental Brain Research* 100: 250-66
- Chiken, S., et Nambu, A. 2013. High-Frequency Pallidal Stimulation Disrupts Information Flow Through the Pallidum by GABAergic Inhibition. *The Journal of Neuroscience*, 33: 2268-2280
- Conway B, Hultborn H, Kiehn O. 1987. Proprioceptive Input Resets Central Locomotor Rhythm in the Spinal Cat. *Experimental Brain Research* 68: 643-56
- Cooper A, Stanford I. 2000. Electrophysiological and Morphological Characteristics of three Subtypes of Rat Globus Pallidus Neurone in Vitro. *The Journal Of Physiology* 527: 291-304
- Dauer W, Przedborski S. 2003. Parkinson's Disease: Mechanisms and Models. *Neuron* 39: 889-909
- DeLong M-iR, Crutcher MD. 1985. Primate Globus Pallidus And Subthalarnic Nucleus: Functional Organization. *J Neurophysiol.* Feb;53(2):530-43
- DeLong M. 1971. Activity of Pallidal Neurons During Movement. *Journal Of Neurophysiology* 34: 414-27
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. 1983. Relations Between Movement and Single Cell Discharge in the Substantia Nigra of the Behaving Monkey. *J Neurosci* 3: 1599-606
- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. 1985. Primate Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus: Functional Organization. *Journal of Neurophysiology* 53: 530-43
- DeLong MR, Wichmann T. 2007. Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia. *Archives of Neurology* 64: 20-24
- Delval A, Krystkowiak P. 2010. Locomotion et Maladie de Huntington. *Revue Neurologique* 166: 213-20

- Desmurget M, Grafton S, Vindras P, Grea H, Turner RS. 2004. The Basal Ganglia Network Mediates the Planning of Movement Amplitude. *European Journal of Neuroscience* 19: 2871-80
- Desmurget M, Turner RS. 2008. Testing Basal Ganglia Motor Functions Through Reversible Inactivations in the Posterior Internal Globus Pallidus. *Journal of Neurophysiology* 99: 1057
- Dostrovsky J, Levy R, Wu J, Hutchison W, Tasker R, Lozano A. 2000. Microstimulation-Induced Inhibition of Neuronal Firing in Human Globus Pallidus. *Journal of Neurophysiology* 84: 570-74
- Douglas JR, Noga BR, Dai X et Jordan LM. 1993. The Effects of Intrathecal Administration of Excitatory Amino Acid Agonists and Antagonists on the Initiation of Locomotion in the Adult Cat. *J Neuroscience* 13: 990-1000
- Drew T. 1988. Motor Cortical Cell Discharge During Voluntary Gait Modification. *Brain Research* 457: 181-7
- Drew T. 1991. Functional Organization Within the Medullary Reticular Formation of the Intact Unanesthetized Cat. III. Microstimulation During Locomotion. *Journal of Neurophysiology* 66: 919-38
- Drew T. 1988. Motor Cortical Cell Discharge During Voluntary Gait Modification. *Brain Research* 457: 181-7
- Drew T. 1993. Motor Cortical Activity During Voluntary Gait Modifications in the Cat. I. Cells Related to the Forelimbs. *Journal of Neurophysiology* 70: 179-99
- Drew T, Doucet S. 1991. Application of Circular Statistics to the Study of Neuronal Discharge During Locomotion. *Journal of Neuroscience Methods* 38: 171-81
- Drew T, Jiang W, Kably B, Lavoie S. 1996. Role of the Motor Cortex in the Control of Visually Triggered Gait Modifications. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 74: 426-42
- Drew T, Andujar JE, Lajoie K, Yakovenko S. 2008a. Cortical Mechanisms Involved in Visuomotor Coordination During Precision Walking. *Brain Research Reviews* 57: 199-211

- Drew T, Dubuc R, Rossignol S. 1986. Discharge Patterns of Reticulospinal and Other Reticular Neurons in Chronic, Unrestrained Cats Walking on a Treadmill. *Journal of Neurophysiology* 55: 375-401
- Drew T, Kalaska J, Krouchev N. 2008b. Muscle Synergies During Locomotion in the Cat: A Model for Motor Cortex Control. *The Journal of Physiology* 586: 1239-45
- Drew T, Prentice S, Schepens B. 2004. Cortical and Brainstem Control of Locomotion. *Progress in Brain Research* 143: 251-61
- Drew T, Rossignol S. 1984. Phase-Dependent Responses Evoked in Limb Muscles by Stimulation of Medullary Reticular Formation During Locomotion in Thalamic Cats. *Journal of Neurophysiology* 52: 653-75
- Drew T, Rossignol S. 1987. A Kinematic and Electromyographic Study of Cutaneous Reflexes Evoked from the Forelimb of Unrestrained Walking Cats. *Journal of Neurophysiology* 57: 1160-84
- Drew T, Rossignol S. 1990. Functional Organization Within the Medullary Reticular Formation of Intact Unanesthetized Cat. I. Movements Evoked by Microstimulation. *Journal of Neurophysiology* 64: 767-81
- Duysens J, Pearson K. 1980. Inhibition of Flexor Burst Generation by Loading Ankle Extensor Muscles in Walking Cats. *Brain Research* 187: 321-32
- Eidelberg E, Story J, Walden J, Meyer B. 1981. Anatomical Correlates of Return of Locomotor Function After Partial Spinal Cord Lesions in Cats. *Experimental Brain Research* 42: 81-88
- Engberg I, Lundberg A. 1969. An Electromyographic Analysis of Muscular Activity in the Hindlimb of the Cat During Unrestrained Locomotion. *Acta Physiol Scand* 75: 614-30
- Evans BH, Ingram W. 1939. The Effects of Combined Red Nucleus and Pyramidal Lesions in Cats. *Journal of Comparative Neurology* 70: 461-76
- Fabre M, Buser P. 1981. Effects of Lesioning the Anterior Suprasylvian Cortex on Visuo-Motor Guidance Performance in the Cat. *Experimental Brain Research* 41: 81-88
- Flaherty AW, Graybiel A. 1991. Corticostriatal Transformations in the Primate Somatosensory System. Projections From Physiologically Mapped Body-Part Representations. *Journal of Neurophysiology* 66: 1249-63

- Flaherty AW, Graybiel A. 1993. Output Architecture of the Primate Putamen. *The Journal of Neuroscience* 13: 3222-37
- Forssberg H. 1979. Stumbling Corrective Reaction: A Phase-Dependent Compensatory Reaction During Locomotion. *Journal of Neurophysiology* 42: 936-53
- Forssberg, H. et Grillner, S. 1973. The Locomotion of the Acute Spinal Cat Injected with Clonidine I.V. *Brain Research* 50: 184-186.
- Forssberg H, Grillner S, Rossignol S. 1975. Phase Dependent Reflex Reversal During Walking in Chronic Spinal Cats. *Brain Research* 85: 103-07
- Forssberg H, Grillner S, Rossignol S. 1977. Phasic Gain Control of Reflexes from the Dorsum of the Paw During Spinal Locomotion. *Brain Research* 132: 121-39
- Fox SH, Brotchie JM. 2010. The MPTP-Lesioned Non-Human Primate Models of Parkinson's Disease. Past, Present, and Future. *Progress in Brain Research* 184: 133-57
- Freeze, B. S., Kravitz, A. V., Hammack, N., Berke, J. D., et Kreitzer, A. C. 2013. Control of Basal Ganglia Output by Direct and Indirect Pathway Projection Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 33: 18531-18539
- Friel KM, Drew T, Martin JH. 2007. Differential Activity-Dependent Development of Corticospinal Control of Movement and Final Limb Position During Visually Guided Locomotion. *Journal of Neurophysiology* 97: 3396-406
- Garcia-Rill E. 1986. The Basal Ganglia and the Locomotor Regions. *Brain Research* 396: 47-63
- Garcia-Rill E, Skinner RD, Gilmore SA. 1981. Pallidal Projections to the Mesencephalic Locomotor Region (MLR) in the Cat. *The American Journal of Anatomy* 161: 311-21
- Gardiner T, Kitai S. 1992. Single-Unit Activity in the Globus Pallidus and Neostriatum of the Rat During Performance of a Trained Head Movement. *Experimental Brain Research* 88: 517-30
- Georgopoulos AP, DeLong MR, Crutcher MD. 1983. Relations Between Parameters of Step-Tracking Movements and Single Cell Discharge in the Globus Pallidus and Subthalamic Nucleus of the Behaving Monkey. *The Journal of Neuroscience* 3: 1586-98
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, et al. 1990. D1 and D2 Dopamine Receptor-Regulated Gene Expression of Striatonigral and Striatopallidal Neurons. *Science* 250: 1429-32
- Ghez C. 1975. Input-Output Relations of the Red Nucleus in the Cat. *Brain Research* 98: 93-108

- Giladi N, Treves T, Simon E, Shabtai H, Orlov Y, et al. 2001. Freezing of Gait in Patients With Advanced Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission* 108: 53-61
- Gimenez-Amaya J, Graybiel A. 1991. Modular Organization of Projection Neurons in the Matrix Compartment of the Primate Striatum. *The Journal of Neuroscience* 11: 779-91
- Giménez-Amaya JM, McFarland NR, De Las Heras S, Haber SN. 1995. Organization of Thalamic Projections to the Ventral Striatum in the Primate. *Journal of Comparative Neurology* 354: 127-49
- Giroux, N., Reader, T. A, et Rossignol, S. 2001. Comparison of the effect of Intrathecal Administration of Clonidine and Yohimbine on the Locomotion of Intact and Spinal Cats. *Journal of Neurophysiology* 85: 2516-2536.
- Goodale MA, Milner AD. 1992. Separate Visual Pathways for Perception and Action. *Trends in Neurosciences* 15: 20-25
- Gorska T, Bem T, Majczyński H, Zmysłowski W. 1993. Unrestrained Walking in Cats With Partial Spinal Lesions. *Brain Research Bulletin* 32: 241-49
- Gossard J-P, Brownstone R, Barajon I, Hultborn H. 1994. Transmission in a Locomotor-Related Group Ib Pathway from Hindlimb Extensor Muscles in the Cat. *Experimental Brain Research* 98: 213-28
- Grillner S. 1975. Locomotion in Vertebrates: Central Mechanisms and Reflex Interaction. *Physiological Reviews* 55: 247-304
- Grillner S. 1981. Control of Locomotion in Biped, Tetrapods, and Fish. *Comprehensive Physiology*
- Grillner S, Rossignol S. 1978. On the Initiation of the Swing Phase of Locomotion in Chronic Spinal Cats. *Brain Research* 146: 269-77
- Grillner S, Wallen P. 1985. Central Pattern Generators for Locomotion, With Special Reference to Vertebrates. *Annual Review of Neuroscience* 8: 233-61
- Grillner S, Zangger P. 1974. Locomotor Movements Generated by the Deafferented Spinal Cord. *Acta Physiologica Scandinavica* , 91: A38-A39.
- Grillner S, Zangger P. 1979. On the Central Generation of Locomotion in the Low Spinal Cat. *Experimental Brain Research* 34: 241-61
- Grillner S, Hellgren J, Menard A, Saitoh K, Wikstrom MA. 2005. Mechanisms for Selection of Basic Motor Programs--Roles for the Striatum and Pallidum. *Trends Neurosci* 28: 364-70

- Hallet M, Khoshbin S. 1980. A Physiological Mechanism of Bradykinesia. *Brain* 103: 301-14
- Hammond C, Bergman H, Brown P. 2007. Pathological Synchronization in Parkinson's Disease: Networks, Models and Treatments. *Trends in Neurosciences* 30: 357-64
- Hazrati L-N, Parent A. 1992. Differential Patterns of Arborization of Striatal and Subthalamic Fibers in the Two Pallidal Segments in Primates. *Brain Research* 598: 311-15
- Homma Y, Skinner RD, Garcia-Rill E. 2002. Effects of Pedunculopontine Nucleus (PPN) Stimulation on Caudal Pontine Reticular Formation (Pnc) Neurons in Vitro. *Journal of Neurophysiology* 87: 3033-47
- Hoover JE, Strick PL. 1999. The Organization of Cerebellar and Basal Ganglia Outputs to Primary Motor Cortex as Revealed by Retrograde Transneuronal Transport of Herpes Simplex Virus Type 1. *The Journal of Neuroscience* 19: 1446-63
- Horak FB, Anderson ME. 1984a. Influence of Globus Pallidus on Arm Movements in Monkeys. I. Effects of Kainic Acid-Induced Lesions. *Journal of Neurophysiology* 52: 290-304
- Horak FB, Anderson ME. 1984b Influence of Globus Pallidus on Arm Movements in Monkeys. II. Effects of Stimulation. *Journal of Neurophysiology* 52: 305-22
- Hore J, Vilis T. 1980. Arm Movement Performance During Reversible Basal Ganglia Lesions in the Monkey. *Experimental Brain Research* 39: 217-28
- Illert M, Lundberg A, Tanaka R. 1977. Integration in Descending Motor Pathways Controlling the Forelimb in the Cat. *Experimental Brain Research* 29: 323-46
- Inase M, Buford JA, Anderson ME. 1996. Changes in the Control of Arm Position, Movement, and Thalamic Discharge During Local Inactivation in the Globus Pallidus of the Monkey. *Journal of Neurophysiology* 75: 1087-104
- Ingram W, Ranson S. 1932. Effects of Lesions in the Red Nuclei in Cats. *Archives of Neurology & Psychiatry* 28: 483-512
- Jaeger D, Gilman S, Wayne Aldridge J. 1995. Neuronal Activity in the Striatum and Pallidum of Primates Related to the Execution of Externally Cued Reaching Movements. *Brain Research* 694: 111-27
- Jankovic J. 2008. Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79: 368-76

- Jankowska E, Jukes M, Lund S, Lundberg A. 1967. The Effect of DOPA on the Spinal Cord 6. Half-Centre Organization of Interneurones Transmitting Effects From the Flexor Reflex Afferents. *Acta Physiologica Scandinavica* 70: 389-402
- Jeannerod M, Arbib MA, Rizzolatti G, Sakata H. 1995. Grasping Objects: The Cortical Mechanisms of Visuomotor Transformation. *Trends in Neurosciences* 18: 314-20
- Jiang W, Drew T. 1996. Effects of Bilateral Lesions of the Dorsolateral Funiculi and Dorsal Columns at the Level of the Low Thoracic Spinal Cord on the Control of Locomotion in the Adult Cat. I. Treadmill Walking. *Journal Of Neurophysiology* 76: 849-66
- Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, Caminiti R. 1996. Cortical Networks for Visual Reaching: Physiological and Anatomical Organization of Frontal and Parietal Lobe Arm Regions. *Cerebral Cortex* 6: 102-19
- Joseph J, Boussaoud D. 1985. Role of the Cat Substantia Nigra Pars Reticulata in Eye And Head Movements I. Neural Activity. *Experimental Brain Research* 57: 286-96
- Kalaska J, Caminiti R, Georgopoulos AP. 1983. Cortical Mechanisms Related to the Direction of Two-Dimensional Arm Movements: Relations in Parietal Area 5 and Comparison With Motor Cortex. *Experimental Brain Research* 51: 247-60
- Kalaska JF. 1996. Parietal Cortex Area 5 and Visuomotor Behavior. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 74: 483-98
- Kato M, Kimura M. 1992. Effects of Reversible Blockade of Basal Ganglia on a Voluntary Arm Movement. *Journal of Neurophysiology* 68: 1516-34
- Kravitz AV, Freeze BS, Parker PR, Kay K, Thwin MT, et al. 2010. Regulation of Parkinsonian Motor Behaviours by Optogenetic Control of Basal Ganglia Circuitry. *Nature* 466: 622-26
- Krouchev N, Kalaska JF, Drew T. 2006. Sequential Activation of Muscle Synergies During Locomotion in the Intact Cat as Revealed by Cluster Analysis and Direct Decomposition. *Journal of Neurophysiology* 96: 1991-2010
- Krouchev N, Drew T. 2013. Motor Cortical Regulation of Sparse Synergies Provides a Framework for the Flexible Control of Precision Walking. *Frontiers in Computational Neuroscience* 7: 83

- Kudo, N. et Yamada, T. 1987. N-Methyl-D,L-Aspartate-Induced Locomotor Activity in a Spinal Cord -Hindlimb Muscles Preparation of the Newborn Rat Studied in Vitro. *Neurosci. Lett.* 75: 43-48
- Kuypers H. 1963. The Organization of The "Motor System". *International Journal of Neurology* 4: 78
- Lafreniere-Roula, M., Kim, E., Hutchison, W. D., Lozano, A. M., Hodaie, M., et Dostrovsky, J. O. 2010. High-Frequency Microstimulation in Human Globus Pallidus and Substantia Nigra. *Experimental brain research*, 205: 251-261
- Lai YY, Siegel JM. 1990. Muscle Tone Suppression and Stepping Produced by Stimulation of Midbrain and Rostral Pontine Reticular Formation. *J Neurosci* 10: 2727-34
- Lajoie K, Andujar JE, Pearson K, Drew T. 2010. Neurons in Area 5 of the Posterior Parietal Cortex in the Cat Contribute to Interlimb Coordination During Visually Guided Locomotion: A Role in Working Memory. *Journal of Neurophysiology* 103: 2234-54
- Lajoie K, Drew T. 2007. Lesions Of Area 5 of the Posterior Parietal Cortex in the Cat Produce Errors in the Accuracy of Paw Placement During Visually Guided Locomotion. *Journal of Neurophysiology* 97: 2339-54
- Lavoie S, Drew T. 2002. Discharge Characteristics of Neurons in the Red Nucleus During Voluntary Gait Modifications: A Comparison With the Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology* 88: 1791-814
- Lawrence AD. 2000. Error Correction and the Basal Ganglia: Similar Computations for Action, Cognition and Emotion? *Trends in Cognitive Sciences* 4: 365-67
- Le Ray D, Brocard F, Bourcier-Lucas C, Auclair F, Lafaille P, Dubuc R. 2003. Nicotinic Activation of Reticulospinal Cells Involved in the Control of Swimming in Lampreys. *European Journal of Neuroscience* 17: 137-48
- Levy R, Ashby P, Hutchison WD, Lang AE, Lozano AM, Dostrovsky JO. 2002. Dependence of Subthalamic Nucleus Oscillations on Movement and Dopamine in Parkinson's Disease. *Brain* 125: 1196-209
- Liddell E, Phillips C. 1944. Pyramidal Section in the Cat. *Brain* 67: 1-9
- Marigold DS, Drew T. 2011. Contribution of Cells in the Posterior Parietal Cortex to the Planning of Visually Guided Locomotion in the Cat: Effects of Temporary Visual Interruption. *Journal of Neurophysiology* 105: 2457-70

- Matsumura M, Kojima J, Gardiner TW, Hikosaka O. 1992. Visual and Oculomotor Functions of Monkey Subthalamic Nucleus. *Journal of Neurophysiology* 67: 1615-32
- Matsumura M, Tremblay L, Richard H, Fillion M. 1995. Activity Of Pallidal Neurons in the Monkey During Dyskinesia Induced by Injection of Bicuculline in the External Pallidum. *Neuroscience* 65: 59-70
- Matsuyama K, Drew T. 2000a. Vestibulospinal and Reticulospinal Neuronal Activity During Locomotion in the Intact Cat. I. Walking on a Level Surface. *Journal of Neurophysiology* 84: 2237-56
- Matsuyama K, Drew T. 2000b. Vestibulospinal and Reticulospinal Neuronal Activity During Locomotion in the Intact Cat. II. Walking on an Inclined Plane. *Journal of Neurophysiology* 84: 2257-76
- McCormack AL, Thiruchelvam M, Manning-Bog AB, Thiffault C, Langston JW, et al. 2002. Environmental Risk Factors and Parkinson's Disease: Selective Degeneration of Nigral Dopaminergic Neurons Caused by the Herbicide Paraquat. *Neurobiology of Disease* 10: 119-27
- McVea D, Pearson K. 2006. Long-Lasting Memories of Obstacles Guide Leg Movements in the Walking Cat. *The Journal of Neuroscience* 26: 1175-78
- McVea DA, Taylor AJ, Pearson KG. 2009. Long-Lasting Working Memories of Obstacles Established by Foreleg Stepping in Walking Cats Require Area 5 of the Posterior Parietal Cortex. *The Journal of Neuroscience* 29: 9396-404
- Middleton FA, Strick PL. 2000. Basal Ganglia and Cerebellar Loops: Motor and Cognitive Circuits. *Brain Research Reviews* 31: 236-50
- Mink J, Thach W. 1991a. Basal Ganglia Motor Control. I. Nonexclusive Relation of Pallidal Discharge to Five Movement Modes. *Journal of Neurophysiology* 65: 273-300
- Mink J, Thach W. 1991b. Basal Ganglia Motor Control. II. Late Pallidal Timing Relative to Movement Onset and Inconsistent Pallidal Coding of Movement Parameters. *Journal of Neurophysiology* 65: 301-29
- Mink J, Thach W. 1991c. Basal Ganglia Motor Control. III. Pallidal Ablation: Normal Reaction Time, Muscle Cocontraction, and Slow Movement. *Journal of Neurophysiology* 65: 330-51

- Mink JW. 1996. The Basal Ganglia: Focused Selection and Inhibition of Competing Motor Programs. *Progress in Neurobiology* 50: 381-425
- Mink JW, Thach WT. 1993. Basal Ganglia Intrinsic Circuits and Their Role in Behavior. *Current Opinion in Neurobiology* 3: 950-57
- Mitchell SJ, Richardson RT, Baker FH, DeLong MR. 1987. The Primate Globus Pallidus: Neuronal Activity Related to Direction of Movement. *Experimental Brain Research* 68: 491-505
- Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos A, Sakata H, Acuna C. 1975. Posterior Parietal Association Cortex of the Monkey: Command Functions for Operations Within Extrapersonal Space. *Journal of Neurophysiology* 38: 871-908
- Moreau C, Cantiniaux S, Delval A, Defebvre L, Azulay J-P. 2010. Les Troubles de la Marche dans la Maladie de Parkinson: Problématique Clinique et Physiopathologique. *Revue Neurologique* 166: 158-67
- Nambu A. 2011. Somatotopic Organization of the Primate Basal Ganglia. *Frontiers in Neuroanatomy* 5: 26
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. 2002. Functional Significance of the Cortico–Subthalamo–Pallidal ‘Hyperdirect’ pathway. *Neuroscience Research* 43: 111-17
- Ni Z, Bouali-Benazzouz R, Gao D, Benabid AL, Benazzouz A. 2000. Changes in the Firing Pattern of Globus Pallidus Neurons After the Degeneration of Nigrostriatal Pathway are Mediated by the Subthalamic Nucleus in the Rat. *The European Journal of Neuroscience* 12: 4338-44
- Nieoullon A, Rispal-Padel L. 1976. Somatotopic Localization in Cat Motor Cortex. *Brain Research* 105: 405-22
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Lanciego JL, Artieda J, et al. 2000. Pathophysiology of the Basal Ganglia in Parkinson's Disease. *Trends in Neurosciences* 23: S8-S19
- Orlovsky GN. 1970. Connections Between Reticulospinal Neurons and Locomotor Regions of The Brainstem. *Neurosci Behav Physiol* 4: 58-64
- Orlovsky G. 1972a. Activity of Rubrospinal Neurons During Locomotion. *Brain Research* 46: 99-112

- Orlovsky G. 1972b. Activity of Vestibulospinal Neurons During Locomotion. *Brain Research* 46: 85-98
- Orlovsky G. 1972c. The Effect of Different Descending Systems on Flexor and Extensor Activity During Locomotion. *Brain Research* 40: 359-72
- Ostrem, J. L., et Starr, P. A. 2008. Treatment of Dystonia with Deep Brain Stimulation. *Neurotherapeutics*, 5: 320-330
- Pan HS, Walters JR. 1988. Unilateral Lesion of the Nigrostriatal Pathway Decreases the Firing Rate and Alters the Firing Pattern of Globus Pallidus Neurons in the Rat. *Synapse* 2:650-6
- Parent A, Hazrati LN. 1995. Functional Anatomy of the Basal Ganglia. II. The Place of Subthalamic Nucleus and External Pallidum in Basal Ganglia Circuitry. *Brain Research. Brain Research Reviews* 20: 128-54
- Patla AE. 1997. Understanding the Roles of Vision in the Control of Human Locomotion. *Gait & Posture* 5: 54-69
- Patla AE, Vickers JN. 1997. Where and When do We Look as We Approach and Step Over an Obstacle in the Travel Path? *Neuroreport* 8: 3661-65
- Pearson K, Rossignol S. 1991. Fictive Motor Patterns in Chronic Spinal Cats. *Journal of Neurophysiology* 66: 1874-87
- Percheron G, Yelnik J, François C. 1984. A Golgi Analysis of the Primate Globus Pallidus. III. Spatial Organization of the Striato-Pallidal Complex. *Journal of Comparative Neurology* 227: 214-27
- Perreault MC, Drew T, Rossignol S. 1993. Activity of Medullary Reticulospinal Neurons During Fictive Locomotion. *Journal of Neurophysiology* 69: 2232-47
- Perreault M, Rossignol S, Drew T. 1994. Microstimulation of the Medullary Reticular Formation During Fictive Locomotion. *Journal of Neurophysiology* 71: 229-45
- Perrot O, Laroche D, Pozzo T, Marie C. 2009. Quantitative Assessment of Stereotyped and Challenged Locomotion After Lesion of the Striatum: A 3D Kinematic Study in Rats. *PLoS One* 4: e7616

- Pinter MM, Murg M, Alesch F, Freundl B, Hellscher RJ, Binder H. 1999. Does Deep Brain Stimulation of the Nucleus Ventralis Intermedius Affect Postural Control and Locomotion in Parkinson's Disease? *Movement Disorders* 14: 958-63
- Plaha P, Gill SS. 2005. Bilateral Deep Brain Stimulation of the Pedunculopontine Nucleus for Parkinson's Disease. *Neuroreport* 16: 1883-87
- Porras G, Li Q, Bezard E. 2012. Modeling Parkinson's Disease in Primates: The MPTP Model. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 2
- Portera-Cailliau C, Hedreen J, Price D, Koliatsos V. 1995. Evidence for Apoptotic Cell Death in Huntington Disease and Excitotoxic Animal Models. *The Journal of Neuroscience* 15: 3775-87
- Pralong, E., Pollo, C., Villemure, J. G., et Debatisse, D. 2007. Opposite Effects of Internal Globus Pallidus Stimulation on Pallidal Neurones Activity. *Movement Disorders*, 22: 1879-1884
- Prentice SD, Drew T. 2001. Contributions of the Reticulospinal System to the Postural Adjustments Occurring During Voluntary Gait Modifications. *Journal of Neurophysiology* 85: 679-98
- Redgrave P, Prescott TJ, Gurney K. 1999. The Basal Ganglia: A Vertebrate Solution to the Selection Problem? *Neuroscience* 89: 1009-23
- Rhines R, Magoun H. 1946. Brain Stem Facilitation of Cortical Motor Response. *Journal of Neurophysiology* 9: 219
- Rho M-J, Lavoie S, Drew T. 1999. Effects of Red Nucleus Microstimulation on the Locomotor Pattern and Timing in the Intact Cat: A Comparison With the Motor Cortex. *Journal of Neurophysiology* 81: 2297-315
- Romo R, Schultz W. 1992. Role Of Primate Basal Ganglia and Frontal Cortex in the Internal Generation of Movements. *Experimental Brain Research* 91: 396-407
- Rossignol S. 1996. Neural Control of Stereotypic Limb Movements. *Comprehensive Physiology*
- Rossignol S, Dubuc R, Gossard JP. 2006. Dynamic Sensorimotor Interactions in Locomotion. *Physiol Rev* 86: 89-154
- Rossignol S, Drew T, Brustein E, Jiang W. 1999. Locomotor Performance and Adaptation After Partial or Complete Spinal Cord Lesions in the Cat. *Progress in Brain Research* 123: 349-68

- Russell DF, Zajac FE. 1979. Effects of Stimulating Deiters' Nucleus and Medial Longitudinal Fasciculus on the Timing of the Fictive Locomotor Rhythm Induced in Cats by DOPA. *Brain Research* 177: 588-92
- Sachdev RN, Gilman S, Aldridge JW. 1991. Bursting Properties of Units in Cat Globus Pallidus and Entopeduncular Nucleus: The Effect of Excitotoxic Striatal Lesions. *Brain Research* 549: 194-204
- Schmidt EM, Jost RG, Davis KK. 1975. Reexamination of the Force Relationship of Cortical Cell Discharge Patterns With Conditioned Wrist Movements. *Brain Research* 83: 213-23
- Schneider J, Morse J. 1982. Somatosensory Properties of Globus Pallidus Neurons in Awake Cats. *Experimental Brain Research* 46: 311-14
- Schultz W, Ruffieux A, Aebischer P. 1983. The Activity of Pars Compacta Neurons of the Monkey Substantia Nigra in Relation to Motor Activation. *Experimental Brain Research* 51: 377-87
- Schwarz M, Sontag K, Wand P. 1984. Sensory-Motor Processing in Substantia Nigra Pars Reticulata in Conscious Cats. *The Journal of Physiology* 347: 129-47
- Severin F. 1970. Role Of The Gamma-Motor System in Activation of Extensor Alpha-Motor Neurons During Controlled Locomotion. *Biofizika* 15: 1096
- Sherrington CS. 1910. Flexion-Reflex of the Limb, Crossed Extension-Reflex, and Reflex Stepping and Standing. *The Journal of Physiology* 40: 28
- Shi L, Luo F, Woodward D, Chang J. 2004. Neural Responses in Multiple Basal Ganglia Regions During Spontaneous and Treadmill Locomotion Tasks in Rats. *Experimental Brain Research* 157: 303-14
- Shik ML, Severin FV, Orlovskii GN. 1966. Control of Walking and Running by Means of Electric Stimulation of the Midbrain. *Biofizika* 11: 659-66
- Shimamura M, Kogure I, Wada S-I. 1982. Reticular Neuron Activities Associated With Locomotion in Thalamic Cats. *Brain Research* 231: 51-62
- Shoulson I, Fahn S. 1979. Huntington Disease: Clinical Care and Evaluation. *Neurology* 29: 1-3
- Smith MA, Brandt J, Shadmehr R. 2000. Motor Disorder in Huntington's Disease Begins as a Dysfunction in Error Feedback Control. *Nature* 403: 544-49

- Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, et al. 2011. Gait-Related Cerebral Alterations in Patients With Parkinson's Disease With Freezing of Gait. *Brain* 134: 59-72
- Steeves JD, Jordan LM. 1980. Localization of a Descending Pathway in the Spinal Cord Which is Necessary for Controlled Treadmill Locomotion. *Neuroscience Letters* 20: 283-88
- Sterio D, Beric A, Dogali M, Fazzini E, Alfaro G, Devinsky O. 1994. Neurophysiological Properties of Pallidal Neurons in Parkinson's Disease. *Annals Of Neurology* 35: 586-91
- Sybirska E, Gorska T. 1980. Effects of Red Nucleus Lesions on Forelimb Movements in the Cat. *Acta Neurobiol Exp* 40: 821-41
- Szabo J. 1962. Topical Distribution of the Striatal Efferents in the Monkey. *Experimental Neurology* 5: 21-36
- Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. 2003. Basal Ganglia Efferents to the Brainstem Centers Controlling Postural Muscle Tone and Locomotion: A New Concept for Understanding Motor Disorders in Basal Ganglia Dysfunction. *Neuroscience* 119: 293-308
- Takakusaki K, Saitoh K, Harada H, Kashiwayanagi M. 2004. Role of Basal Ganglia–Brainstem Pathways in the Control of Motor Behaviors. *Neuroscience Research* 50: 137-51
- Tsang E, Hamani C, Moro E, Mazzella F, Saha U, et al. 2012. Subthalamic Deep Brain Stimulation at Individualized Frequencies for Parkinson Disease. *Neurology* 78: 1930-38
- Turner RS, Anderson ME. 1997. Pallidal Discharge Related to the Kinematics of Reaching Movements in Two Dimensions. *Journal of Neurophysiology* 77: 1051-74
- Turner RS, Anderson ME. 2005. Context-Dependent Modulation of Movement-Related Discharge in the Primate Globus Pallidus. *The Journal of Neuroscience* 25: 2965-76
- Turner RS, Desmurget M. 2010. Basal Ganglia Contributions to Motor Control: A Vigorous Tutor. *Current Opinion in Neurobiology* 20: 704-16
- Udo M, Kamei H, Matsukawa K, Tanaka K. 1982. Interlimb Coordination in Cat Locomotion Investigated With Perturbation. II. Correlates in Neuronal Activity of Deiter's Cells of Decerebrate Walking Cats. *Experimental Brain Research* 46: 438-47

- Viala D, Buser P. 1971. Methods of Obtaining Locomotor Rhythms in the Spinal Rabbit by Pharmacological Treatments (DOPA, 5-HTP, D-Amphetamine). *Brain Research* 35: 151-65
- Wenger KK, Musch KL, Mink JW. 1999. Impaired Reaching and Grasping After Focal Inactivation of Globus Pallidus Pars Interna in the Monkey. *Journal of Neurophysiology* 82: 2049-60
- Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG. 1995. Plasticity of the Extensor Group I Pathway Controlling the Stance to Swing Transition in the Cat. *Journal of Neurophysiology* 74: 2782-88
- Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. 1994. The Primate Subthalamic Nucleus. I. Functional Properties in Intact Animals. *Journal of Neurophysiology* 72: 494-506
- Wickens J. 1997. Basal Ganglia: Structure and Computations. *Network: Computation in Neural Systems* 8: R77-R109
- Widajewicz W, Kably B, Drew T. 1994. Motor Cortical Activity During Voluntary Gait Modifications in the Cat. II. Cells Related to the Hindlimbs. *Journal of Neurophysiology* 72: 2070-89
- Wilson SK. 1912. Progressive Lenticular Degeneration: A Familial Nervous Disease Associated With Cirrhosis of the Liver. *Brain* 34: 295-507
- Wu Y, Levy R, Ashby P, Tasker R, Dostrovsky J. 2001. Does Stimulation of the Gpi Control Dyskinesia by Activating Inhibitory Axons? *Movement Disorders* 16: 208-16
- Yanagihara D, Udo M, Kondo I, Yoshida T. 1993. A New Learning Paradigm: Adaptive Changes in Interlimb Coordination During Perturbed Locomotion in Decerebrate Cats. *Neuroscience Research* 18: 241-44
- Yu J, Eidelberg E. 1981. Effects Of Vestibulospinal Lesions Upon Locomotor Function in Cats. *Brain Research* 220: 179-83