

Université de Montréal

**Une neuroprothèse de stimulation bi-corticale pour le contrôle locomoteur chez le chat  
intact et suivant une contusion spinale thoracique**

*Par*  
Maude Duguay

Département de Neurosciences, Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de M.Sc.  
en Neurosciences

Avril, 2021

© Maude Duguay, 2021

Université de Montréal  
Département de Neurosciences, Faculté de médecine

---

*Ce mémoire intitulé*

**Une neuroprothèse de stimulation bi-corticale pour le contrôle locomoteur chez le chat intact et suivant une contusion spinale thoracique**

*Présenté par*

**Maude Duguay**

*A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes*

**Matthieu Vanni**  
Président-rapporteur

**Marina Martinez**  
Directrice de recherche

**Christian Éthier**  
Membre du jury

## RÉSUMÉ

86.000 canadiens souffrent de lésions de la moelle épinière, représentant l'une des causes majeures de paralysie. 70% de ces lésions sont partielles, signifiant qu'une partie des voies de communication entre le cortex, important dans la planification, le contrôle et l'exécution de mouvements volontaires, et la moelle épinière, qui les génèrent, reste préservée. Bien que plusieurs études supportent la grande valeur des stratégies ciblant le contrôle supra-spinal en tant qu'approche pour rétablir la marche, la majorité des interventions de réhabilitation n'engagent pas directement le cortex moteur. Afin de pallier ce manque, nous avons développé une neuroprothèse permettant de stimuler électriquement les deux cortex moteur de façon cohérente lors de la marche. Nous avons utilisé un modèle de chat de contusion thoracique (T10) induisant une paralysie transitoire des membres postérieurs et des déficits locomoteurs à long terme, tel que le traînement du pied. Chez n=3 chats, avant et après contusion spinale, nous avons augmenté la réponse motrice évoquée en optimisant l'amplitude, la synchronisation, la durée et le site de la stimulation. Avant et après la contusion spinale, la neuroprothèse corticale a permis de moduler la trajectoire des membres postérieurs durant la locomotion, tel que démontrée par une augmentation significative de la hauteur du pas et de la vitesse de flexion corrélée avec l'augmentation de l'amplitude de stimulation. Après contusion, notre neuroprothèse bi-corticale a permis une réduction de 40% du traînement en comparaison à la locomotion spontanée. Ces données fournissent une preuve de concept que des protocoles de stimulation corticale peuvent être déployés afin d'améliorer la locomotion et pourraient promouvoir la récupération après une lésion médullaire.

**Mots clés :** Locomotion, Traumatisme médullaire, Plasticité, Cortex moteur, Neurostimulation, Neuroprothèse, Contrôle moteur, Récupération, Réhabilitation, Chat

## ABSTRACT

86,000 Canadians suffer from traumatic spinal cord injury (SCI), which is one of the leading causes of paralysis. Most SCIs are “incomplete”, meaning that some connections between the cortex -which is essential for planning, controlling and executing voluntary movements- and the spinal circuits, which generate them, are spared. Despite several studies supporting the concept that targeting supraspinal centers is a valuable approach to restore walking, most rehabilitation interventions do not directly engage the motor cortex. To address this need, we developed a neuroprosthesis that allows timely delivery of stimulation to the motor cortices during locomotion. We used a cat model of thoracic spinal cord contusion (T10) which induces a transient paralysis of both hindlimbs and long-term locomotor impairments, such as foot drag. In n=3 cats, we bilaterally implanted chronic intracortical electrode arrays within the leg representation of the primary motor cortex. Before and after spinal contusion, we enhanced the evoked motor response by optimizing the amplitude, timing, duration and site of stimulation. Both before and after SCI, we modulated the hindlimb trajectory during gait, which was shown by a significant increase in step height and velocity of flexion that correlated with the increase of stimulation amplitude. After SCI, the use of our bi-cortical neuroprosthesis led to a reduction of 40% in foot drag compared to spontaneous locomotion. These data provide a proof of concept that cortical stimulation protocols can be deployed to improve locomotion acutely after SCI and could be used for movement assistance therapies to promote recovery.

**Key words:** Locomotion, Spinal cord injury, Plasticity, Motor cortex, Neurostimulation, Recovery, Rehabilitation, Motor control, Cat

## Table des matières

RÉSUMÉ .....	i
ABSTRACT .....	ii
Liste des figures .....	vi
Liste des tableaux.....	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	x
Chapitre 1 - Introduction.....	13
1. Mise en contexte.....	13
2. Généralités sur la locomotion.....	15
2.1 Patron locomoteur durant la marche.....	15
2.2 Activité EMG durant de la marche.....	16
3. Contrôle de la locomotion .....	17
3.1 Rôle de la moelle épinière dans le contrôle locomoteur.....	17
3.2 Rôle des centres supérieurs dans la production locomotion.....	18
3.2.1 Organisation du cortex moteur.....	18
3.2.2 Plasticité corticale .....	19
3.2.3 Communication entre les centres supérieurs et la moelle épinière .....	20
3.3 Rôles des signaux sensoriels et proprioceptifs dans la modulation de la locomotion.....	22
3.3.1 Proprioception.....	22
3.3.2 Signaux sensoriels cutanés.....	23
4. Lésion médullaire .....	23
4.1 Choc spinal .....	24
4.2 Déficits locomoteurs induits par les lésions médullaires.....	24
4.2.1 Déficits locomoteurs suivant une lésion spinale.....	24
4.2.2 Contusion spinale.....	26
5. Réhabilitation suivant une lésion médullaire .....	27
5.1 Récupération spontanée et entraînement locomoteur .....	27
5.1.1 Plasticité spinale suivant une lésion médullaire.....	28
5.1.2 Plasticité corticale suivant une lésion médullaire .....	29
5.2 Stimulation électrique.....	30
5.2.1 Stimulation spinale.....	30

5.2.2 Stimulation de la région locomotrice mésencéphalique .....	31
5.2.3 Stimulation périphérique.....	31
5.2.4 Stimulation corticale .....	32
5.2.5 Paramètres de stimulation .....	33
5.3 Rééducation chez l'humain.....	36
5.4 Neuroprothèses .....	37
6. Problématique.....	39
Chapitre 2 - Matériel et méthodes.....	41
1. Design expérimental.....	41
2. Chirurgie d'implantation des électrodes EMGs et corticales .....	41
2.1 Implantation des électrodes intramusculaires .....	42
2.2 Implantation d'électrodes intra-corticales .....	43
3. Contusion de la moelle épinière .....	43
4. Expériences comportementales .....	44
5. Méthode de stimulation .....	45
5.1 Paradigme général .....	45
5.2 Caractérisation de l'effet d'une stimulation uni-corticale appliquée à différents sites de stimulation .....	47
5.3 Caractérisation de l'effet d'une modulation de la synchronisation de la stimulation uni-corticale dans le cycle de marche .....	47
5.4 Caractérisation de l'effet d'une modulation de l'amplitude de la stimulation uni-corticale .....	48
5.5 Caractérisation de l'effet d'une modulation de la durée du train d'une stimulation uni-corticale .....	49
5.6 Stimulation bi-corticale alternée cohérente avec la marche .....	49
6. Analyses de la cinématique et des EMGs .....	50
7. Analyse des séquences d'évitement d'obstacles .....	53
8. Reconstruction des lésions et évaluation de la taille des lésions.....	53
9. Plan statistique.....	54
Chapitre 3 - Résultats.....	55
1. Une stimulation de la représentation du membre postérieur dans le cortex moteur à différents sites corticaux peut évoquer des types de mouvements différents .....	55
2. Caractérisation de l'effet de différents paramètres de stimulation sur la réponse motrice évoquée ...	57
2.1 L'amplitude de la stimulation module la cinématique du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé.....	59

2.2 La synchronisation de la stimulation module l'efficacité et la fiabilité de la réponse motrice évoquée chez le chat intact .....	60
2.3 Durée du train de stimulation .....	62
3. Une stimulation bi-corticale permet de moduler spécifiquement la cinématique des pattes postérieures de façon alternée chez le chat intact.....	63
4. Effets de la contusion spinale sur la locomotion et choix du délai post-contusion.....	65
5. Caractérisation de l'effet de différents paramètres de stimulation sur la réponse motrice évoquée suivant une contusion thoracique .....	68
5.1 L'amplitude de la stimulation module la cinématique des membres postérieurs et la réduction des déficits.....	69
5.2 La synchronisation de la stimulation module l'efficacité de la stimulation à augmenter la réponse motrice et réduire les déficits suivant la contusion.....	72
5.3 Modulation de la durée du train de stimulation post-contusion spinale .....	75
6. Une stimulation bi-corticale permet de moduler spécifiquement la cinématique des membres postérieurs de façon alternée suivant la contusion .....	76
7. La neuroprothèse bi-corticale permet un certain niveau de précision de la synchronisation de la stimulation dans diverses situations .....	79
8. Évaluation de l'étendue du dommage tissulaire provoqué par la contusion .....	80
Chapitre 4 - Discussion .....	82
1. Pourquoi cibler le cortex moteur .....	82
2. Importance d'une stimulation délivrée en phase avec la marche .....	82
3. Contribution différentielle de chaque paramètre de stimulation à l'efficacité du contrôle de la réponse motrice.....	84
4. Faisabilité de l'implémentation d'une neuroprothèse de stimulation bi-corticale .....	86
5. Précision de la reconnaissance des patrons EMG pour détecter le moment optimal où délivrer la stimulation intra-corticale.....	87
6. Faisceaux descendants relayant la stimulation aux circuits spinaux.....	88
7. Limitations.....	90
8. Conclusion.....	92
Références .....	93

## Liste des figures

### Introduction :

Figure 1. **Patron d'activation de divers muscles du membre postérieur gauche durant la marche.**

Figure 2. **Représentation schématique de l'anatomie des voies descendantes reliant les centres supérieurs à la moelle épinière thoracique.**

### Matériel et Méthodes :

Figure 3. **Stimulation bi-corticale alternée cohérente à la marche.**

### Résultats :

Figure 4. **Variété des mouvements évoqués par la stimulation intra-corticale, avant et après contusion spinale.**

Figure 5. **Étude de cas d'un site de stimulation corticale chez un chat intact provoquant un mouvement d'extension.**

Figure 6. **Une stimulation corticale unilatérale modulait la cinématique du membre postérieur controlatérale chez le chat à l'état intact.**

Figure 7. **La stimulation corticale unilatérale ne modulait pas la cinématique du membre postérieur ipsilatéral au cortex stimulé chez le chat intact.**

Figure 8. **La synchronisation de la stimulation intra-corticale unilatérale dans le cycle de marche influençait la structure du cycle.**

Figure 9. **La stimulation bi-corticale alternée permettait de moduler la cinématique de la marche et produisait un effet spécifique au membre controlatéral au cortex stimulé chez le chat intact.**

Figure 10. **Niveau de déficits de traînement des membres postérieurs et du contrôle volontaire du mouvement au jour 14 post-lésion.**

Figure 11. **Une stimulation corticale unilatérale modulait la cinématique du membre postérieur controlatéral chez le chat 2 semaines suivant une contusion spinale bilatérale à T10.**

Figure 12. **La stimulation corticale unilatérale ne modulait pas la cinématique du membre postérieur ipsilatéral suivant une contusion spinale bilatérale à T10.**

Figure 13. **La synchronisation de la stimulation intra-corticale unilatérale dans le cycle de marche, influençait la structure du cycle de marche chez le chat après contusion spinale.**

**Figure 14. La stimulation bi-corticale alternée permettait de moduler la cinématique de la marche et produisait un effet spécifique au membre postérieur controlatéral au cortex stimulé suivant la contusion spinale.**

**Figure 15. Précision de la neuroprothèse à reconnaître le patron d'activité EMG correspondant au moment optimal du cycle de marche où délivrer la stimulation chez le chat intact et suivant une contusion spinale bilatérale.**

**Figure 16. Étendue de la cavité et du dommage tissulaire à l'épicentre de la contusion chez les 3 chats.**

## Liste des tableaux

Tableau 1. **Différentes combinaisons d'amplitudes de stimulation ont été utilisées pour chaque cortex moteur lors de la caractérisation des effets de la stimulation bi-corticale alternée cohérente avec la marche.**

## Liste des abréviations

EMG : Électromyographe/électromyographique

E1 : 1<sup>re</sup> sous-phase d'extension

E2 : 2<sup>e</sup> sous-phase d'extension

E3 : 3<sup>e</sup> sous-phase d'extension

F : Sous-phase de flexion

FCS : Faisceau cortico-spinal

GPC : Générateur de patron central

GL : Gastrocnémien latéral

GM : Gastrocnémien médian

M1 : Cortex moteur

RLM : Région locomotrice mésencéphalique

SEF : Stimulation électrique fonctionnelle

Srt : Sartorius

Srta : Sartorius antérieur

Srtm : Sartorius médian

St : Semi-tendineux

TA : Tibialis antérieur

VL : Vastus lateralis

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier ma directrice de recherche, Marina Martinez, sans qui tout ça n'aurait pas été possible. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir proposé ce projet. Ce fut une magnifique opportunité d'apprentissage et de développement pour moi.

Un merci très spécial à Hugo Delivet-Mongrain qui a passé les deux dernières années à me transmettre son savoir et à m'épauler dans ce projet. Ta présence a fait en sorte que les longues journées de chirurgies ou d'enregistrements étaient agréables. Je m'excuse de t'avoir fait manquer quelques stations de métro pendant ta lecture de mon mémoire, mais c'était pour une bonne cause. Merci pour tout, j'ai adoré travailler en ta compagnie.

Je tiens à remercier Marco Bonizzato pour son aide lors de tous les enregistrements et pour son savoir de Matlab. Merci d'avoir pris le temps de créer et modifier du code pour moi. Tes codes m'ont permis de développer un peu plus mes habiletés et m'ont permis de m'aventurer à créer mes propres codes pour la visualisation des données. J'apprécie beaucoup la chance d'avoir pu mener à bien cette étude qui se voulait comme une continuation de ton travail et de ce que tu as mis en place dans le laboratoire.

Je tiens aussi à remercier Nicolas Fortier-Lebel pour sa participation aux chirurgies et pour l'implantation des électrodes corticales. L'implantation corticale à réussie du premier coup et sans cette réussite le projet n'aurait pas pu démarrer aussi rapidement.

Merci à tous les étudiants du 1<sup>er</sup> cycle qui ont travaillé sur le projet et ont aidé à avancer l'analyse des données. Votre aide précieuse a été grandement appréciée.

Merci à tous les membres du laboratoire, passés et présents, avec qui j'ai pu, lorsque c'était encore possible, profiter des dîners à l'extérieur et des pauses discussions qui m'ont permis de me distraire un peu et de rendre mon temps au laboratoire encore plus agréable.

# Chapitre 1 - Introduction

## 1. Mise en contexte

En 2017, plus de 86 000 canadiens (1) devaient composer avec divers symptômes découlant d'une lésion de la moelle épinière. Ces symptômes sont variables et peuvent inclure : une diminution ou une perte des sensations sous le niveau de la lésion, de la difficulté à uriner seul et la paralysie pouvant mener à une vie dans un fauteuil roulant. Les lésions médullaires peuvent entre autres survenir par section de la moelle, par exemple par une vertèbre se brisant et perforant la moelle épinière, ou par une contusion, causée notamment par le choc d'un accident d'auto ou une blessure sportive (1). Selon l'Association Américaine des Neurochirurgiens, la plupart des lésions de la moelle épinière observées en clinique sont dues à des contusions de la moelle (2). C'est pourquoi dans la présente étude nous avons utilisé un modèle animal de contusion spinale, afin de nous rapprocher le plus possible de la présentation clinique des lésions médullaires. Bien qu'une lésion médullaire puisse être accompagnée d'une panoplie de symptômes, un symptôme majeur causé par ces lésions est la paralysie. Plusieurs études ont tenté de remédier à cette situation chez l'humain, en passant en premier par l'étude de méthodes de réhabilitation dans des modèles animaux, chez les rongeurs et les félins plus particulièrement. À l'état intact, une stimulation corticale délivrée durant la marche permet de moduler l'activité locomotrice des membres postérieurs, chez le chat (3). Plus récemment, des travaux chez l'humain ont montré le potentiel de la stimulation du cortex moteur suivant des lésions spinales (4-6). Toutefois, aucun protocole de réhabilitation présentement utilisé en clinique n'engage directement les centres supra-spinaux en cohérence avec le mouvement à l'aide de stimulation du cerveau. Une stimulation est définie comme cohérente si celle-ci s'imbrique de façon naturelle dans le mouvement à effectuer. Par exemple, lors de la marche, une stimulation provoquant une flexion est cohérente lorsqu'elle est administrée au moment où la flexion survient naturellement, soit le début de la phase de balancement.

Depuis plusieurs dizaines d'années déjà, le champ d'étude des neuroprothèses permet le développement de nouveaux outils afin d'améliorer la récupération suivant des lésions médullaires. Une neuroprothèse est une approche ou un dispositif permettant d'augmenter les signaux entrants ou sortants d'un système nerveux, tel que les systèmes moteur, sensoriel, auditif ou visuel (7). Une des premières neuroprothèses est l'implant cochléaire qui permet à des patients ayant un dommage aux cellules ciliées de l'oreille interne de recouvrer l'ouïe. Les changements de pression, liés aux

ondes sonores, sont captés, interprétés et traduits en patron de stimulation électrique menant à la perception subjective du son par le patient (8). Dans le domaine de la réhabilitation motrice suivant des traumatismes spinaux, certaines neuroprothèses ont été développées et conjuguent des techniques classiques de réhabilitation, par exemple l'entraînement locomoteur, à des techniques de stimulation électrique. Wenger et al. (9) ont récemment développé une neuroprothèse de stimulation spinale spatio-temporelle utilisant le lever du membre postérieur détectée par analyse en temps-réel de la trajectoire du membre postérieur pour déclencher une stimulation spinale. Cette étude a montré qu'une neuroprothèse permettant de délivrer une stimulation spatio-temporelle, administrée en cohérence avec le mouvement locomoteur, permettait une meilleure modulation du mouvement et une meilleure récupération de la locomotion qu'une stimulation délivrée en continu. Basé sur ce concept, notre laboratoire a récemment développé une neuroprothèse de stimulation ciblant directement le cortex moteur. La stimulation corticale est délivrée de manière cohérente durant la locomotion, dans le cortex moteur d'un seul hémisphère, chez le rat présentant une lésion unilatérale de la moelle épinière qui induit une paralysie d'un membre postérieur. Cette neuroprothèse utilise un patron d'activation permettant de cibler des populations neuronales directement impliquées dans le contrôle distal du membre postérieur. Dans une étude récemment publiée (10), le laboratoire a mis en évidence que cette neuroprothèse permet de moduler la locomotion en temps réelle avec un important degré de précision. L'entraînement avec cette neuroprothèse suivant une lésion spinale unilatérale permettait aux rats de récupérer un plus haut niveau de contrôle volontaire du mouvement que des rats ayant reçu un entraînement locomoteur seul ou ayant récupéré spontanément. Ces résultats illustrent le potentiel important des neuroprothèses ciblant le cerveau à restaurer la marche. Afin de permettre une traduction vers la clinique de ces données chez le rat, il est essentiel d'obtenir des preuves de concept de l'application de cette technologie dans des modèles animaux plus larges et dont les lésions sont de type traumatique, tel qu'observée en clinique. Mon travail de Maîtrise s'est de fait centré sur l'utilisation d'un modèle de contusion thoracique, chez le chat, qui reproduit étroitement les lésions spinales traumatiques et la paralysie motrice bilatérale observées chez l'homme. Mon objectif était de développer une neuroprothèse atténuant les déficits locomoteurs bilatéraux en engageant en temps opportun les deux cortex moteurs dans un mode alterné pendant la marche. Cette étude est une preuve de concept chez 3 chats femelles. Les objectifs principaux sont [1] d'évaluer l'effet immédiat de la stimulation corticale sur la réponse motrice évoquée tant chez le chat intact que

suivant une contusion spinale et [2] d'évaluer le niveau de contrôlabilité sur la réponse motrice que permet ce type de neuroprothèse. Les travaux antérieurs du laboratoire sur l'utilisation d'une neuroprothèse corticale (10) dans un modèle de lésion spinale unilatérale chez le rat nous permettent d'émettre l'hypothèse que cette neuroprothèse bi-corticale augmentera immédiatement la réponse motrice dans les deux membres postérieures lorsque la stimulation sera délivrée, tant avant qu'après la contusion et qu'un certain niveau de contrôle sur la réponse motrice sera possible en optimisant les paramètres de stimulation.

## **2. Généralités sur la locomotion**

La locomotion est une activité essentielle, définie comme l'action de se déplacer. La moelle épinière permet la production d'un patron locomoteur de base, à l'aide du générateur de patron central (11-14). Ce patron peut être modulé par l'information sensorielle ainsi que des signaux provenant des structures supra-spinales, afin de produire une activité locomotrice complexe. Le cortex et le mésencéphale sont des structures supra-spinales importantes permettant l'initiation et la modulation de la locomotion, le maintien de l'équilibre et le contrôle volontaire du mouvement (15, 16).

### **2.1 Patron locomoteur durant la marche**

Lors d'un épisode locomoteur, le déplacement de chaque membre est séparé en 2 grandes phases, soit la phase d'appui et la phase de balancement (17). La phase de balancement correspond au moment du cycle de marche où le membre se trouve dans les airs. Cette phase peut être divisée en 2 sous-phases, soit la sous-phase de flexion (F) et la 1<sup>re</sup> sous-phase d'extension (E1). La sous-phase F débute lorsque le membre décolle du sol après avoir atteint son extension maximale vers l'arrière. Durant cette sous-phase, le membre exécute une flexion, autour des articulations de la hanche, du genou et de la cheville, ce qui le déplace vers l'avant de la hanche. La sous-phase E1 débute au milieu de la phase de balancement avec l'extension du membre, observée dans les articulations du genou et de la cheville, et se termine lorsque le tarse (la plante du pied) fait contact avec le sol. La phase d'appui correspond au moment durant lequel le membre est en contact avec le sol. Cette phase est divisée en 2 sous-phases soit la 2<sup>e</sup> sous-phase d'extension (E2) et la 3<sup>e</sup> sous-phase d'extension (E3). La sous-phase E2, débute avec le pied (membre) faisant contact avec le sol. Une légère flexion est produite dans la cuisse lors du contact avec le sol et du début de l'acceptation du poids. Tout en étant encore fléchi, le membre débute son déplacement vers l'arrière, par rapport à

la position de la hanche. Durant E3, la sous-phase de propulsion, le membre se déplace vers l'arrière tout en diminuant sa flexion et en augmentant graduellement son extension jusqu'à atteindre une extension maximale vers l'arrière tout en étant en contact avec le sol (17, 18).

La locomotion chez les quadrupèdes peut être exprimée sous plusieurs formes, telles que la marche, le trot et le galop. Chaque type de locomotion est lié à une vitesse de déplacement différente, dans le cas présent la marche ayant la vitesse la plus lente et le galop la plus rapide. Ce changement de vitesse affecte la coordination inter-membres, soit entre les deux membres postérieurs, les deux membres antérieurs ou entre les membres antérieur et postérieur d'un même côté, ainsi que la proportion des diverses phases et sous-phases du cycle locomoteur (17, 19). Lors de la marche, seulement un des quatre membres est dans les airs à la fois (17, 19). Au travers des différentes vitesses de déplacement, la durée de la phase de balancement est invariable, tandis que la durée de la phase d'appui augmente proportionnellement à la vitesse de déplacement (17). Dans le présent mémoire, les termes marche et locomotion sont interchangeables puisqu'il s'agit de la seule vitesse de déplacement étudiée.

## 2.2 Activité EMG durant de la marche

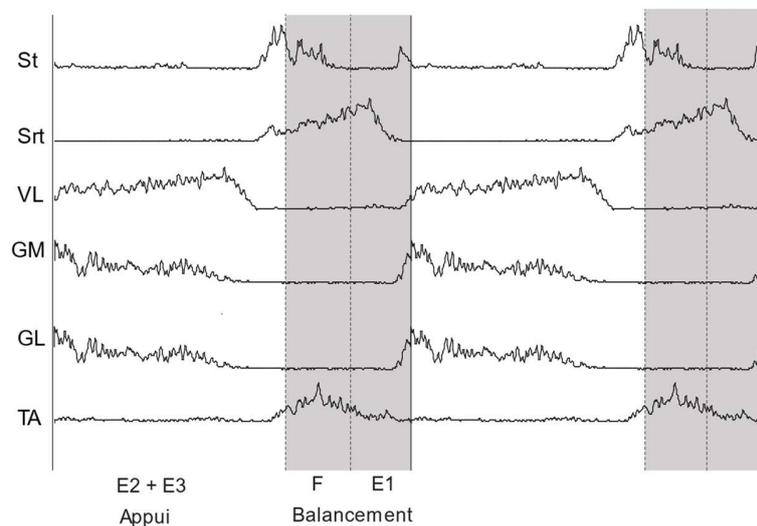


Figure 1. **Patron d'activation de divers muscles du membre postérieur gauche durant la marche.** St : Semitendineux, Srt : Sartorius, VL : Vastus Lateralis, GM : Gastrocnémien médian, GL : Gastrocnémien latéral, TA : Tibialis antérieur. F : sous-phase de flexion, E1 : 1<sup>re</sup> sous-phase d'extension, E2 : 2<sup>e</sup> sous-phase d'extension, E3 : 3<sup>e</sup> sous-phase d'extension.

Le patron d'activation musculaire est complexe et ne consiste pas seulement en l'activation et l'inhibition simultanée de muscles et leurs antagonistes (19, 20). Les muscles qui seront discutés ici sont ceux qui ont été enregistrés dans le cadre de l'étude (voir figure 1). Les muscles gastrocnémien médian (GM) et gastrocnémien latéral (GL) sont des extenseurs de la cheville, mais aussi des fléchisseurs du genou. Ils sont actifs durant les trois sous-phases d'extension (18). Le vastus lateralis (VL), un extenseur du genou, débute son activité environ au milieu de E1, est actif de façon tonique durant E2 et termine son activité à la fin de E3 (18, 20). Le sartorius (Srt) est divisé en deux parties, soit le Srt antérieur (Srta) et le Srt médian (Srtm). Le Srta, un fléchisseur de la hanche et extenseur du genou, débute son activité au début de F. Son activation diminue durant E1 pour ensuite remonter au cours de E2 et se terminer durant E3. Le Srtm est un fléchisseur du genou et de la hanche présentant un burst d'activité durant F (18, 21, 22). Le muscle semi-tendineux (St), un extenseur de la hanche et fléchisseur du genou, est fortement actif pour une courte période durant la fin de E3. Par la suite, St est activé au début de F pour ensuite graduellement diminuer son activation jusqu'à la fin de E1 (18). Le tiabialis antérieure (TA), un fléchisseur de la cheville, est actif durant F (18).

### **3. Contrôle de la locomotion**

#### **3.1 Rôle de la moelle épinière dans le contrôle locomoteur**

La moelle épinière est une composante essentielle au contrôle locomoteur. Elle est une interface entre les centres supérieurs, qui initient et modulent, et les muscles, qui permettent l'exécution du mouvement. L'importance de la moelle épinière a été montrée à l'aide d'expériences chez des chatons ayant subi une lésion complète de la moelle épinière, à la naissance, interrompant la communication avec les centres supérieurs. Malgré la lésion, les chatons étaient capables de marcher sur un tapis roulant (23). Lorsque la lésion survient à l'âge adulte, il est possible pour les rats (24) et les chats (25, 26) de recouvrer les capacités locomotrices, mais de l'entraînement à la marche est nécessaire. Toutefois, lorsqu'une aide pharmacologique (clonidine) est apportée, il est possible pour les chats adultes spinalisés de produire des mouvements rythmiques, initiés par l'entraînement du tapis roulant, rapidement après la lésion (27, 28). Ceci montre que les circuits spinaux ont la capacité de générer seuls une activité locomotrice, mais qu'une aide externe est nécessaire suivant une lésion complète, car ils ne sont pas assez excitables. Ces études ont mené à la définition présente du générateur de patron central (GPC) soit : qu'un réseau d'interneurones

présent dans la moelle épinière permet la genèse « [d'un] rythme et [d'un] patron de contraction musculaire» (11) de base nécessaire à la locomotion. Plusieurs GPCs, présents à différents endroits, sont responsables de la production d'activités rythmiques diverses, telles que la respiration (29), la mastication (30) et la locomotion (13). Pour ce qui est de la locomotion, plusieurs études ont mis en lumière la présence de plus d'un GPC dans la moelle épinière. En effet, il y aurait des GPCs indépendants contrôlant chaque héli-moelle (31-33), ainsi que des GPCs indépendants pour les membres antérieurs et postérieurs (34, 35). Il y aurait donc des GPCs contrôlant séparément chaque membre (36) et communiquant afin de produire une activité rythmique organisée à partir d'une commande tonique, par exemple d'initier la locomotion (11).

La présence d'un ou plusieurs GPCs chez l'humain est moins clairement définie que chez d'autres mammifères, tels que les rongeurs et les chats (37, 38). L'apparition spontanée de mouvements et d'activité musculaire rythmique chez des patients ayant une lésion partielle (39) ou complète (40) a été liée à l'activation de GPCs spinaux. D'autres études ont montré la présence d'activité rythmique chez des patients ayant subi une lésion complète de la moelle épinière en réponse à une stimulation électrique épидurale tonique de segments spinaux lombaires (41-43). En l'absence de signaux provenant des centres supérieurs il a été avancé que cette activité rythmique était produite par la circuiterie spinale.

### **3.2 Rôle des centres supérieurs dans la production locomotion**

Le patron d'activité rythmique produit par les GPCs est constamment modulé dans le but de s'adapter aux conditions environnantes et l'apport des centres supérieurs est nécessaire à cette modulation. Les circuits spinaux à eux seuls ne sont pas suffisants pour effectuer des activités motrices complexes, telles que l'évitement d'obstacles, et les centres supérieurs sont nécessaires. Le maintien de l'équilibre, l'initiation et la modulation de la locomotion sont des composantes essentielles à la production d'une activité locomotrice complexe. Ces activités sont principalement prises en charge par le cortex moteur (16) et le mésencéphale (15).

#### **3.2.1 Organisation du cortex moteur**

Au cours du 20<sup>e</sup> siècle, plusieurs découvertes majeures ont été faites quant à l'organisation et la fonction du cortex moteur. Des études de stimulation menées par le Dr Penfield (44) ont montré qu'une stimulation électrique du cortex moteur de patients éveillés induisait la production de réponses motrices. La partie du corps répondant à la stimulation dépendait de la localisation de la

stimulation. De là a émergé le principe de cartes motrices selon lequel le cortex moteur (M1) peut être subdivisé en sous-région et que chaque région délimitée dans la carte correspond à une partie du corps. Il est donc dit de M1 qu'il détient une organisation topographique. L'enregistrement de l'activité électromyographique dans les muscles lors de la stimulation a montré que la stimulation électrique d'une zone de M1 provoque une modification de l'activité de plusieurs muscles (45, 46). De plus, des stimulations intra-corticales de longues durées (500 ms) dans M1, chez les singes (47) et les rats (48), provoquent des mouvements complexes et fonctionnels, tels que des mouvement de main vers la bouche et l'adoption de position utilisée pour grimper chez le singe, et des mouvements d'atteinte et de préhension chez le rat. Ces résultats appuient l'idée que les cartes corticales codent pour des mouvements plutôt que l'activation de muscles simples.

### 3.2.2 Plasticité corticale

Ces cartes ne sont pas immuables et peuvent être modifiées par l'expérience. L'acquisition de nouvelles habiletés motrices est liée à une augmentation de la taille des aires corticales nécessaires à leur exécution (49-51). Une atteinte à différents niveaux du système moteur peut aussi engendrer une certaine réorganisation corticale. En effet, s'il y a amputation durant la vie d'un individu, la zone de M1 correspondant au membre amputé peut être envahie par les zones adjacentes (52-54). Une lésion médullaire peut aussi affecter ces cartes corticales. Lorsqu'il y a lésion de la moelle épinière, la communication entre M1 et les circuits spinaux est partiellement ou complètement abolie. Ceci mène à une diminution de l'activité corticale, dans la région liée à la lésion médullaire, et peut mener à une réorganisation corticale variable selon l'emplacement et la sévérité de la lésion (55-57). Le cortex du côté de la lésion (ipsilésionnel) encode normalement les mouvements du membre non-lésé (58), mais 3 semaines suivant une hémisection spinale il devient capable de générer des mouvements des 2 membres postérieurs (59). Une inactivation temporaire de ce cortex a révélé qu'il était impliqué dans la récupération du contrôle volontaire du mouvement.

### 3.2.3 Communication entre les centres supérieurs et la moelle épinière

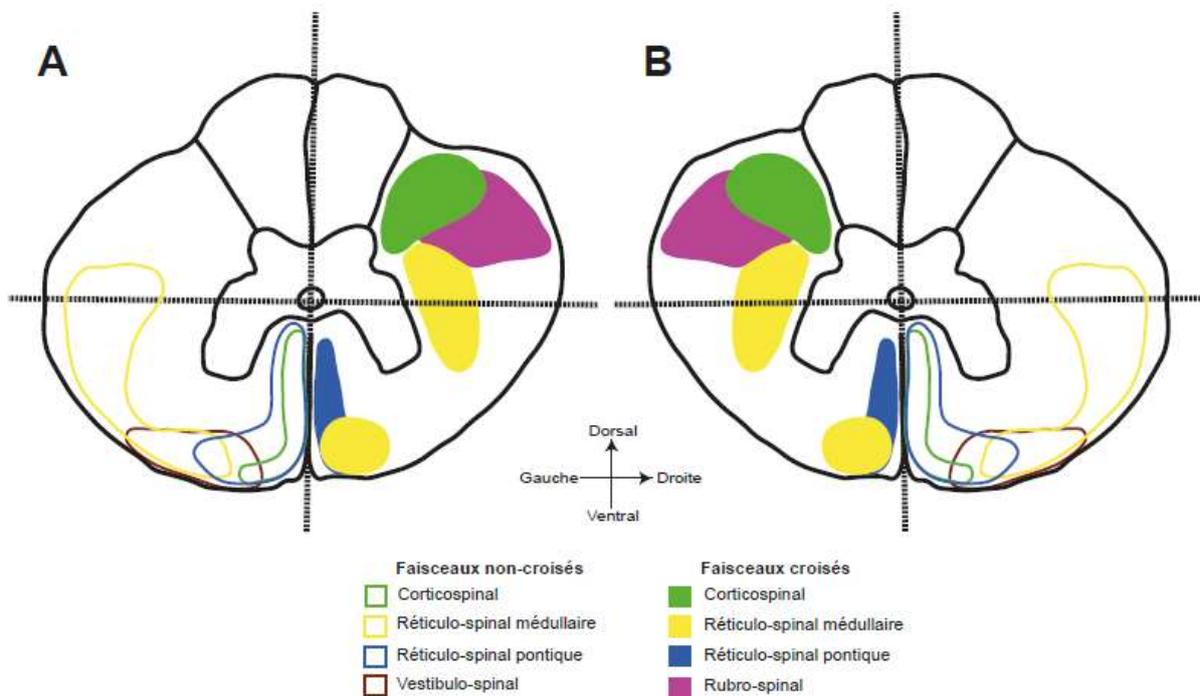


Figure 2. **Représentation schématique de l'anatomie des voies descendantes reliant les centres supérieurs à la moelle épinière thoracique.** Schéma superposé des voies descendantes croisées et non-croisées, telles que discutées dans le texte, ayant pour origine (A) les centres supérieurs gauche et (B) les centres supérieurs droits.

Plusieurs faisceaux de fibres permettent la communication entre la moelle et les centres supérieurs et jouent un rôle dans la locomotion. Un des faisceaux importants pour la modulation de la locomotion et la production de mouvements volontaires (60, 61) est le faisceau corticospinal (FCS). Celui-ci connecte les cellules pyramidales de la couche V du cortex moteur primaire aux motoneurons et interneurons, responsables de la production du mouvement, se trouvant dans la moelle épinière (62-64). Chez la majorité des mammifères, environ 90% des fibres ayant pour origine le cortex moteur cheminent dans la matière blanche de la moelle épinière controlatérale, du côté opposé à celui du cortex moteur d'origine et forment le faisceau corticospinal latéral (65, 66). Pour ce faire, ces fibres croisent la ligne médiane au niveau du bulbe avant de pénétrer dans la moelle épinière. Les 10% restant cheminent dans la matière blanche la moelle ipsilatérale, du même côté que le cortex moteur d'origine, et forment le faisceau corticospinal ventral (67). D'un point de vue anatomique, l'emplacement du contingent controlatéral de ce faisceau dans la moelle épinière varie d'une espèce à l'autre. En effet, chez le rat, le FCS se situe dans la partie dorso-

médiane de la moelle épinière (62, 64, 68), tandis que chez le chat, les primates et l'humain, celui-ci se situe, en majorité, dans la partie dorsolatérale (63, 69). Une autre variation inter-espèces concernant le FCS est sa cible principale dans la moelle épinière. Selon l'espèce, les fibres formant ce faisceau contactent directement seulement des interneurons, chez la grande majorité des mammifères, ou un mélange d'interneurons et de motoneurons, chez les primates et les humains (70-72).

Outre le FCS, plusieurs autres faisceaux descendants sont présents et permettent aux centres supérieurs de communiquer avec les neurones de la moelle épinière dans le but de moduler le patron locomoteur, soit : le faisceau rubro-spinal, le faisceau réticulo-spinal et le faisceau vestibulo-spinal.

Le faisceau rubro-spinal a pour origine la fraction caudale des neurones du noyau rouge. Chez les primates et le chat, ce faisceau projette dans la moelle épinière par l'entremise du cordon latéral (73). Les axones de ce faisceau décussent pour aller rejoindre la moelle épinière controlatérale, au noyau rouge d'origine, et se situent dans la partie dorsolatérale de la matière blanche (73, 74). Les fibres contactent indirectement, par l'entremise d'interneurons, des motoneurons alpha innervant la musculature distale (45). Le faisceau rubro-spinal joue un rôle dans le contrôle des distal des membres lors de mouvements volontaires (75, 76).

Le faisceau réticulo-spinal a pour origine la formation réticulée qui consiste en différents regroupements cellulaires s'étendant de l'avant du mésencéphale jusqu'à l'arrière du bulbe (77). La formation réticulée remplit deux fonctions primaires soit des fonctions modulatrices et des fonctions prémotrices. De grande importance ici, la formation réticulée joue un rôle majeur dans l'initiation et le maintien de la locomotion ainsi que dans la coordination inter-membres pour le maintien de l'équilibre (78). Les neurones à l'origine de la voie réticulo-spinale sont diffus et se situent entre les parties caudales et rostrales de la formation réticulée. Malgré ses origines diffuses, la voie réticulo-spinale peut être divisée en deux composantes majeures soit les voies réticulo-spinale médullaire et pontique (69, 79). Les projections de la composante médullaire du faisceau cheminent dans la partie ventrolatérale de la moelle épinière ipsilatérale et la partie médiane de la moelle controlatérale (77, 79). La composante pontique de ce faisceau descend de façon bilatérale dans la partie ventromédiale dans la moelle ipsi- et controlatérale (69, 79).

Le faisceau vestibulo-spinal a pour origine un contingent de neurones moteurs dans le noyau vestibulaire (69, 80). Les neurones vestibulaires reçoivent de l'information sensorielle provenant

de l'oreille interne, c'est-à-dire des canaux semi-circulaires et des organes otolithiques, concernant la position de la tête et son accélération angulaire et linéaire, provenant des fibres vestibulaires du nerf VIII (45). Par le biais du funicule ventral, ces neurones moteurs vestibulaires envoient des projections descendantes au travers de la moelle ventrale ipsilatérale, au noyau d'origine (69, 74, 80). Le faisceau vestibulo-spinal est divisé en faisceau médian et faisceau latéral (74). Le faisceau latéral a pour origine le noyau vestibulaire latéral et est lié à l'activation de muscles proximaux, principalement des extenseurs antigravitaires. Cette composante joue donc un rôle important dans le maintien de la posture et de l'équilibre (45).

### **3.3 Rôles des signaux sensoriels et proprioceptifs dans la modulation de la locomotion**

#### **3.3.1 Proprioception**

Les propriocepteurs, dans les muscles et les articulations, récoltent de l'information sur les mouvements du corps permettant ainsi un contrôle sur la locomotion et une rétroaction sur les mouvements produits. Les propriocepteurs d'intérêts sont les fuseaux neuromusculaires (afférence Ia) et les organes tendineux de golgi (afférence Ib).

L'information proprioceptive générée par l'extension de l'articulation de la hanche est de grande importance pour le contrôle de la transition entre la phase d'appui et la phase de balancement. Lorsque le membre postérieur atteint une certaine position en extension derrière la hanche (chez des chats spinalisés à T12 après la naissance), une flexion active du membre postérieur est produite (81). À la fin de la phase d'appui, l'activité dans les muscles fléchisseurs de la hanche active les afférences Ia qui auront un effet inhibiteur sur les muscles extenseurs afin de faciliter l'activation des muscles fléchisseurs et permettre la transition à la phase de balancement (82). Les signaux provenant de l'articulation de la hanche sont aussi importants pour la transition entre la phase de balancement à la phase d'appui (83).

Les propriocepteurs dans les muscles extenseurs sont responsables de la régulation de la durée de la phase d'appui. L'activation des organes tendineux de golgi ainsi que des fuseaux neuromusculaires des muscles extenseurs peut prolonger la durée de la phase d'appui et ainsi retarder le début de la phase de balancement (82, 84). La perte de rétroaction proprioceptive

engendre des déficits dans la coordination entre l'activité des muscles fléchisseurs et extenseurs et un manque de coordination entre les articulations d'un même membre (85).

Tous ces travaux montrent l'importance du système proprioceptif et de sa rétroaction dans la modulation du patron locomoteur produit par le GPC dans le but de générer une locomotion complexe et coordonnée, tant à l'état intact que suivant une lésion spinale.

### 3.3.2 Signaux sensoriels cutanés

L'information sensorielle joue aussi un rôle important dans la modulation de la locomotion. Des récepteurs cutanés modulent la marche selon les stimuli externes et permettent une rétroaction sur les mouvements du corps.

Tout comme le cortex moteur, l'information sensorielle cutanée joue un rôle dans la détection et l'évitement d'obstacles. Ce rôle est mis en évidence par la présence du «stumbling-corrective reaction» lors de l'évitement d'obstacles. Chez le chat spinalisé, lorsque la partie dorsale du pied heurte un obstacle durant la phase de balancement, une flexion rapide du membre est produite dans le but de l'éloigner de l'obstacle (86). De plus, un stimulus appliqué à la partie dorsale du pied durant la phase d'appui produit une augmentation de l'extension du membre afin de stabiliser l'animal. Ces réactions étant observées chez le chat spinalisé, il est possible d'avancer qu'elles sont produites à l'aide des circuits spinaux décodant l'information sensorielle cutanée (86). Ce phénomène est aussi présent chez l'humain (87).

Chez les animaux spinalisés, les inputs sensoriels et proprioceptifs permettent l'initiation de la locomotion. La locomotion est initiée lorsque le mouvement du tapis entraîne les membres, produisant ainsi une rétroaction des propriocepteurs et des récepteurs cutanés aux circuits locomoteurs spinaux (87).

## 4. Lésion médullaire

Selon la sévérité et la position de la lésion, les déficits observés peuvent varier. Une lésion médullaire peut être causée, entre autres par une section ou une contusion de la moelle épinière, ou encore par restriction du flux sanguin vers les tissus spinaux (2). Tous ces types de lésions peuvent empêcher complètement ou partiellement la communication entre les centres supérieurs et la moelle épinière. Les lésions traumatiques de la moelle épinière peuvent être divisées en lésion primaire et lésion secondaire. La lésion primaire correspond au dommage immédiat produit par le

traumatisme, touchant entre autres les neurones, les oligodendrocytes et les structures vasculaires spinales (88). La lésion primaire enclenche une cascade d'événements menant à la lésion secondaire qui peut étendre le dommage spinal au-delà du site de la lésion primaire. Le dommage vasculaire au site de la lésion primaire produit un influx de l'infiltration de cytokines et cellules inflammatoires, telles que les macrophages et les lymphocytes, dans le but de réparer le dommage. Toutefois, cette infiltration peut mener à un plus grand œdème de la moelle, se propager sur plus d'un segment spinal et aggraver la lésion (89).

#### **4.1 Choc spinal**

Suivant tout type de lésion de la moelle épinière, qu'elle soit partielle ou complète, un certain «choc spinal» s'installe. Il s'agit d'une période variable marquée par la présence d'aréflexie dans les membres sous-lésionnels, un phénomène observable tant chez l'humain que chez les animaux (90). La durée varie selon l'espèce, chez les humains elle peut s'étendre sur plusieurs jours voire semaines. Tandis que chez les mammifères de bas niveau elle est plus courte, de quelques heures à quelques jours (91). Cette période d'aréflexie dans les membres caudaux à la lésion, mais pas rostraux, est suivie d'un retour progressif des réflexes ainsi que du développement d'une hyperexcitabilité des arcs réflexes (90, 91).

#### **4.2 Déficits locomoteurs induits par les lésions médullaires**

##### **4.2.1 Déficits locomoteurs suivant une lésion spinale**

La présence d'une lésion complète au niveau thoracique implique la perte de la communication entre les centres supérieurs et les segments spinaux sous-lésionnels. Suivant ce type de lésion, les déficits sont observables de façon bilatérale dans les membres postérieurs (26). Toutefois, une lésion partielle thoracique n'atteint pas la totalité de la moelle épinière. Certains faisceaux de fibres sont épargnés, rendant les déficits observés plus variables. Une hémilésion unilatérale, par définition, affecte seulement une moitié de la moelle épinière. Quelques jours suivant ce type de lésion le membre postérieur du côté de la lésion (ipsilésionnel) est paralysé, impactant la locomotion et forçant le membre opposé à la lésion (controlésionnel) à produire une activité compensatoire (92-94). Une lésion partielle peut aussi être bilatérale, c'est-à-dire toucher en partie les deux côtés de la moelle épinière et induire des déficits bilatéraux (95).

Les déficits moteurs observés à la suite d'une lésion spinale dépendent des parties de la substance blanche spinale affectées. Tel que mentionné plus haut, plusieurs faisceaux descendants cheminent à divers emplacements dans la moelle épinière, c'est pourquoi une lésion ségréguée à la partie dorsale de la moelle n'induit pas les mêmes déficits moteurs qu'une lésion ventrale.

Chez le chat, plus spécifiquement, la partie ventrale de la moelle contient majoritairement les fibres des voies réticulo-spinales (croisées et non-croisées), et des voies vestibulo-spinales, importantes pour la posture (69, 79, 80). Suivant une lésion ventrale de la moelle épinière, les chats peuvent produire une locomotion quadrupède volontaire, non seulement de la marche simple sur tapis roulant ou libre au sol, mais aussi d'enjamber des obstacles (96). Toutefois, une telle lésion provoque des déficits posturaux, tels une diminution du support de poids, une diminution de la stabilisation latérale lors de la marche et des déficits de coordination entre les muscles fléchisseurs et extenseurs (96, 97). De tels déficits sont aussi observables chez le rat chez qui une lésion aux quadrants ventraux de la moelle épinière produit des déficits dans la locomotion libre au sol, mais peu dans une tâche motrice complexe de déplacement sur une grille (61). Une lésion bilatérale plus spécifique des quadrants ventro-latéraux spinaux, atteignant le faisceau réticulo-spinal médullaire, provoque une incapacité à initier la locomotion chez le chat (98) et ce, même en présence d'une stimulation électrique de la région locomotrice mésencéphalique (RLM), connue pour initier la locomotion chez le rat et le chat (99, 100).

Quant à la partie dorsale de la moelle épinière, celle-ci contient la partie croisée du faisceau cortico-spinal ainsi que le faisceau rubro-spinal. Une atteinte aux quadrants spinaux dorsaux chez le chat provoque, entre autres, un contrôle déficitaire des mouvements volontaires (difficulté ou incapacité à enjamber des obstacles ou se déplacer sur une grille), l'apparition de traînement du pied ipsilésionnel et des déficits dans la coordination intra-membre, c'est-à-dire entre les articulations d'un même membre (16, 60, 101). Les déficits lors du déplacement sur une grille suivant une atteinte aux quadrants dorsaux spinaux a aussi été observée chez le rat (61). Plus la lésion est sévère, plus les déficits sont importants et perdurent dans le temps (16, 61). Toutefois, quelques jours suivant une lésion dorsale, peu importe le niveau de sévérité, les chats peuvent marcher sans assistance sur le tapis roulant et ne présentent pas de déficits posturaux (16).

#### 4.2.2 Contusion spinale

Les contusions spinales sont provoquées par la compression de la moelle épinière. En laboratoire, celles-ci sont souvent répliquées à l'aide de techniques utilisant un poids tombant de façon contrôlée sur la moelle lorsqu'elle est exposée, c'est-à-dire que les vertèbres la recouvrant sont retirées (102, 103), ou un impacteur qui comprime la moelle exposée à une force prédéterminée sur un laps de temps défini (95, 104). Contrairement aux lésions de type chirurgicales, les contusions permettent l'obtention d'une lésion incomplète plus rapprochée du contexte clinique (105, 106).

Suivant une contusion sévère bilatérale chez le chat il a été observé qu'environ 5-30% du tissu spinal était épargné (95). Le dommage tissulaire n'était pas restreint au site de l'épicentre de la lésion et pouvait s'étendre caudalement et, de façon moindre, rostralement. Ceci offre un modèle lésionnel incomplet et une atteinte à plusieurs quadrants de la moelle. Quelques jours suivant une contusion thoracique sévère bilatérale les deux membres postérieurs, mais pas les membres antérieurs, sont paralysés. De façon graduelle, les membres postérieurs produisent des mouvements rythmiques de marche grâce à des stimulations appliquées au niveau de la zone périnéale, aidant à déclencher l'activité locomotrice spinale chez le chat. Cette stimulation est nécessaire puisque l'excitabilité des circuits spinaux est diminuée, comparativement à l'état intact. De plus, des déficits posturaux sont présents, menant au besoin d'aider l'animal pour le support de poids et la stabilisation latérale. Il y a aussi présence de plusieurs déficits locomoteurs, les plus importants sont l'apparition de traînement du pied au début de la phase de balancement, le découplage entre la fréquence de marche des membres antérieurs et postérieurs et la modification de la durée du cycle de marche. Bien que la force de l'impact était similaire chez tous les chats, ceux-ci présentaient une variété de capacités différentes à l'enjambement d'obstacles, une tâche nécessitant un contrôle volontaire du mouvement. Trois semaines suivant la lésion, certains chats n'étaient pas capables d'effectuer la tâche et ceux qui pouvaient présentaient des niveaux variables d'erreurs.

Il s'agit donc de lésions spinales pouvant être plus variables tant au niveau du dommage tissulaire que des déficits moteurs induits. Les modèles animaux de contusion spinale permettent de bien représenter la lésion secondaire, la variété de présentation des lésions et de produire une lésion plus rapprochée de la clinique tant au niveau biomécanique que neuropathologique (106).

## **5. Réhabilitation suivant une lésion médullaire**

### **5.1 Récupération spontanée et entraînement locomoteur**

Deux à trois semaines suivant une transection thoracique (24), certains rats étant restés au repos dans leur cage sont capables de produire une activité rythmique locomotrice sur le tapis roulant à basse vitesse, à l'aide de stimulation périnéale. De façon spontanée, les chats présentent des capacités de marche très variables d'un animal à l'autre, ont de la difficulté à supporter leur poids et chutent fréquemment (107). Une aide externe, par exemple par l'application de DOPA dans la moelle épinière (23) ou par stimulation périnéale (108), est nécessaire pour la production de mouvements rythmiques. La nécessité d'une intervention externe montre que les circuits spinaux ont la capacité de générer la locomotion, mais que suivant une lésion spinale complète ils ne sont pas assez excitables pour générer cette activité rythmique d'eux-mêmes.

Suivant une lésion partielle unilatérale, chez plusieurs vertébrés, la paralysie du membre ipsilésionnel se résorbe environ 2 à 3 semaines suivant la lésion (58, 93). Lorsqu'un animal est en convalescence dans une cage, où les déplacements possibles sont minimaux, ses performances locomotrices lors de tâches simples, telles que la marche sur tapis roulant (109) ou lors de locomotion libre au sol (93) s'améliorent. Toutefois, lors de tâches complexes nécessitant un contrôle cortical de la locomotion, telles l'enjambement d'obstacle ou la marche sur une échelle, la récupération spontanée ne permet pas un retour aux capacités pré-lésionnelles (10).

La récupération spontanée étant limitée, certaines stratégies, telles que la marche sur tapis roulant, peuvent être mises en place suivant la lésion afin d'améliorer la récupération. L'entraînement locomoteur consiste à faire marcher les animaux lésés à vitesse constante sur un tapis roulant plusieurs jours par semaine. Il a été montré que ce type de protocoles permet une amélioration des performances locomotrices suivant une transection (26, 107, 110) ou une héli-lésion (111) en comparaison à des chats non-entraînés. Malgré l'entraînement certains déficits, tels que le traînement du pied, perdurent (26, 107, 108).

Chez l'humain, l'entraînement locomoteur peut aussi être réalisé sur tapis roulant, toutefois certaines modifications sont apportées. Le poids de l'individu est soutenu par un harnais et les mouvements des jambes sont aidés par des thérapeutes. Cette technique permet à la jambe de produire un mouvement qualifié de normal, lors de la marche, et fournit aux circuits spinaux une

rétroaction sensorielle et proprioceptive appropriée (112). Ce type d'entraînement locomoteur chez les personnes souffrant de lésions incomplètes peut mener à une amélioration de la marche et du support de poids ainsi qu'à une augmentation de l'activité EMG des muscles extenseurs des jambes (112, 113). Ces améliorations peuvent être conservées jusqu'à 3 ans après l'arrêt de la thérapie, lorsqu'il y a maintien d'une activité locomotrice régulière.

#### 5.1.1 Plasticité spinale suivant une lésion médullaire

Plusieurs mécanismes de plasticité dans les circuits spinaux sont mis en place suivant une lésion médullaire incomplète permettant la récupération motrice. Deux des mécanismes importants sont : [1] la plasticité synaptique, modification de la force des synapses, dans les circuits existants et [2] la formation de nouveaux circuits par bourgeonnement et réorganisation des fibres résiduelles et lésées (114).

Afin d'isoler l'apport des circuits spinaux à la récupération, il est possible d'utiliser un modèle de double-lésion (115) où une hémisection (T10) est réalisée en premier, les animaux récupèrent durant 3 semaines, et une transection complète de la moelle est effectuée en-dessous de l'hémisection (T13). La lésion complète est située au-dessus des GPCs lombo-sacraux (116), importants pour la locomotion des membres postérieurs, et les privent de l'information supra-spinale. Les performances locomotrices sont évaluées 24h suivant la transection permettant d'obtenir un portrait des capacités des circuits spinaux à produire une activité locomotrice suivant l'hémisection (109, 117). Après une récupération en cage de 3 semaines suivant une hémisection de la moelle gauche, Martinez et al.(109) ont observé que les chats pouvaient produire une locomotion bilatérale se rapprochant du niveau intact, tout en présentant une asymétrie entre le membre lésé et intact. Vingt-quatre heures suivant la transection, la majorité des chats pouvaient produire une locomotion bilatérale avec des placements plantaires des membres ou des mouvements locomoteurs rythmiques seulement dans le membre ayant été hémi-lésé. Puisqu'il faut normalement une période de 2-3 semaines d'entraînement locomoteur avant que des chats spinalisés puissent recommencer à marcher, ces résultats montrent que les circuits spinaux se sont adaptés et réorganisés de façon intrinsèque suivant l'hémisection et que cette réorganisation a perduré suivant la transection. Les circuits spinaux peuvent donc se réorganiser de façon spontanée et aider à la récupération de la locomotion lors de lésions incomplètes (109, 117).

Dans des modèles d'hémi-lésion chez les rongeurs et les primates, il a été montré que les axones du FCS non-touché, soit du côté non-lésé de la moelle épinière, bourgeonnent et croisent la ligne-médiane pour aller innerver la moelle sous-lésionnelle (92, 118, 119). Il a aussi été rapporté chez le rat que, suivant une hémi-lésion dorsale thoracique, les fibres du FCS forment des collatérales faisant synapses sur de long neurones propriospinaux dans la matière grise cervicale qui contactent des motoneurones lombaires. Au moment où cette réorganisation spinale est observée, il y a récupération de fonctions médiées par les fibres du FCS (120). Suivant une hémi-lésion thoracique chez le rat, après une récupération spontanée d'environ 6 semaines, il y avait présence de bourgeonnement des fibres sous-lésionnelles du faisceau réticulo-spinal. Une plus grande densité de fibres provenant de ce faisceau était présente chez l'animal lésé qu'intact. Cette augmentation de la densité des fibres était corrélée à une amélioration des performances locomotrices des membres postérieurs (121).

Des phénomènes similaires sont présents lors de la récupération motrice aidée par l'entraînement locomoteur (111). L'entraînement locomoteur potentialise les phénomènes plastiques spinaux observés. En utilisant le paradigme de double-lésion, (111) ont montré que des chats ayant subi 3 semaines d'entraînement locomoteur suivant une hémi-lésion exprimaient une locomotion bilatérale et symétrique suivant une seconde lésion étant complète, sous la première lésion, contrairement à des chats non-entraînés. De plus, 100% des chats entraînés étaient capables de marcher après la seconde lésion complète, comparé à 55% des chats non entraînés. L'expression de locomotion bilatérale et symétrique suivant la lésion complète montre que l'entraînement locomoteur après la lésion incomplète a favorisé la mise en place de changements spinaux et a modifié l'excitabilité spinale (122).

#### 5.1.2 Plasticité corticale suivant une lésion médullaire

Dans le cas de lésions partielles, plusieurs phénomènes de plasticité corticale sont présents afin de reconnecter le cortex désafférenté à la moelle sous-lésionnelle. Seulement une partie des cartes motrices, représentant le membre lésé, disparaît, mais celles-ci peuvent réapparaître graduellement de façon spontanée. Toutefois, il y a une claire réduction de la taille de ces cartes en comparaison aux cartes chez l'animal intact dans le cortex controlésionnel, suivant une hémi-lésion ségréguée d'un côté de la moelle (58, 123). De façon transitoire, à environ 3 semaines post-lésion, il est possible d'observer l'apparition de mouvements bilatéraux évoqués par une stimulation du cortex

moteur ipsilésionnel, suivant une hémilésion gauche. Trois semaines suivant la lésion, si le cortex moteur ipsilésionnel est inactivé par refroidissement temporaire, les rats présentent des déficits bilatéraux dans le contrôle volontaire du mouvement lorsqu'ils doivent traverser une échelle, ce qui n'est pas le cas lorsque le cortex controlésionnel est inactivé (58). De ce fait, le cortex moteur ipsilésionnel participe à la récupération locomotrice spontanée.

## **5.2 Stimulation électrique**

### **5.2.1 Stimulation spinale**

Les mécanismes de stimulation spinale les plus étudiés et utilisés sont la stimulation intra-spinale, où les électrodes sont implantées directement dans la moelle épinière sous la dure-mère, la stimulation spinale épidurale, où les électrodes sont apposées sur la dure-mère sans la pénétrer, et la stimulation spinale transcutanée, où les électrodes sont placées sur la peau au-dessus de la moelle épinière.

Des études chez le rat ont montré que des neuroprothèses délivrant une stimulation spinale à un moment précis du cycle de marche permettent une meilleure récupération de la locomotion que la stimulation en continue et la récupération spontanée (9, 124). Ces résultats ont été produits chez des rats ayant subi une lésion spinale en T9-T10 et ayant reçu une stimulation électrique cohérente avec la marche, à l'aide d'électrodes implantées chroniquement au niveau des segments L2-L1 et S1. Une stimulation est cohérente lorsqu'elle est délivrée à un moment du cycle de marche lui permettant de s'intégrer naturellement au mouvement produit.

Chez l'humain, l'utilisation de la stimulation spinale transcutanée, délivrée aux segments sous-lésionnels, permet d'augmenter l'excitabilité basale des réseaux neuronaux spinaux et d'améliorer la rythmicité de la marche (125). Une stimulation épidurale, délivrée lorsque l'individu est au repos, produit une réponse motrice immédiate observée par un mouvement des membres et une modification de l'activité EMG de muscles fléchisseurs et extenseurs (126). L'utilisation d'une neuroprothèse couplant la stimulation épidurale des circuits spinaux sous-lésionnels à l'entraînement locomoteur intense permet la production de mouvements volontaires tâche-spécifiques (127).

Les protocoles de stimulation épidurale de la moelle épinière permettent l'activation indirecte des motoneurones en passant par l'activation des neurones proprioceptifs et sensoriels spinaux (126,

128, 129). L'activation directe des afférences proprioceptives se trouvant dans les racines dorsales de la moelle épinière augmente l'excitabilité et l'activation des circuits moteurs spinaux, aidant la production de locomotion après une lésion (124, 128). La spécificité des stimulations spinales épidurales et transcutanées est limitée, puisqu'elles ne sont pas directement appliquées sur les motoneurones et interneurones des circuits moteurs spinaux (130).

### 5.2.2 Stimulation de la région locomotrice mésencéphalique

La région locomotrice mésencéphalique (RLM) est une structure sous-corticale importante dans la modulation de la locomotion et peut aussi être la cible de stimulations. La RLM est un réseau neuronal se trouvant dans le mésencéphale (100, 131). Cette région contacte les circuits spinaux par l'intermédiaire de la formation réticulée médullaire médiale et le faisceau réticulo-spinal médullaire (20, 99, 132). Une stimulation électrique de la RLM initie la locomotion et modifie le patron locomoteur. Chez des chats décérébrés une stimulation électrique tonique de la RLM permet d'initier la locomotion. L'augmentation de l'intensité de la stimulation provoque une augmentation de la vitesse de locomotion et une modification du patron locomoteur (100, 133). Ces observations ont été répliquées chez le rat éveillé à l'état intact (99) et suivant une transection du tronc cérébral (131). Lorsqu'environ 20-30% du faisceau réticulo-spinal était épargné, la stimulation pouvait, de façon aiguë, initier la locomotion et réduire les déficits locomoteurs, tels que le traînement du pied ainsi que des déficits posturaux (99).

### 5.2.3 Stimulation périphérique

Il est aussi possible de stimuler indirectement les muscles par une stimulation des nerfs grâce à la stimulation électrique fonctionnelle (SEF). Les appareils utilisant la SEF ont pour but de cibler et réduire certains déficits ou faiblesses fonctionnelles. Plusieurs dispositifs sont disponibles sur le marché, toutefois le principe reste le même. Les appareils de SEF actuels utilisent des électrodes intra-musculaires ou de surface afin de stimuler électriquement les nerfs et provoquer la contraction des muscles visés. La stimulation électrique imite les signaux qui contrôlent normalement le membre et ainsi causent la contraction du muscle, qui suivant la lésion répond moins ou ne répond plus (134, 135).

La SEF peut être utilisée afin de rétablir la fonction tant des membres inférieurs que supérieurs. Pour les membres inférieurs, elle permet entre autres de réduire le pied tombant, augmenter la vitesse maximale de marche et réduire l'effort nécessaire pour produire un mouvement durant la

marche. Dans le cadre de la réhabilitation des membres inférieurs la SEF stimule le nerf fibulaire afin d'activer, principalement, les muscles extenseurs de la cheville et des orteils permettant de produire une flexion du pied lors de la phase de balancement et réduire le pied tombant (136). Les dispositifs utilisant la SEF sont considérés comme des neuroprothèses. Les appareils de SEF pour la jambe peuvent être munis d'un capteur d'inclinaison détectant sa position durant la marche. Ce capteur permet de déclencher la stimulation à un moment opportun durant la marche (136-138). La stimulation est déclenchée près du lever du pied, lorsque le capteur détecte que la jambe est inclinée derrière le corps à la fin de la phase d'appui. Lorsque le capteur détecte que la jambe est inclinée vers l'avant du corps, à la fin de la phase de balancement, un signal est envoyé pour arrêter la stimulation. C'est ainsi que couplée à la marche cette méthode de stimulation permet de réduire, de façon immédiate, le pied tombant. La SEF peut aussi être utilisée, couplée à la marche, comme méthode de réhabilitation, produisant une amélioration des performances locomotrices qui est maintenue suivant l'arrêt de la thérapie (139-141).

#### 5.2.4 Stimulation corticale

Bien que le cortex moteur ne soit pas nécessaire à la production d'un patron locomoteur simple, celui-ci est très important dans la modulation de la locomotion volontaire, la création d'un patron locomoteur complexe et l'adaptation à l'environnement. Lors de lésions partielles la modulation apportée par le cortex moteur peut être altérée sans être complètement perdue. Cette perte de communication provoque l'apparition de déficits dans le contrôle volontaire du mouvement et de traînement des membres postérieurs (60). L'entraînement locomoteur permet un regain d'habiletés locomotrices simples, telles que la marche sur tapis roulant. Toutefois celui-ci n'améliore pas plus que la récupération spontanée le regain du contrôle volontaire du mouvement, observés lors de tâches locomotrices complexes nécessitant un contrôle cortical (10). De par son rôle, le cortex moteur est une cible idéale afin de tirer profit des fibres épargnées pour promouvoir la récupération des fonctions motrices fines (142).

Dans le cas de lésions thoraciques, certains se sont penchés sur les effets de la stimulation de la représentation du membre postérieur du cortex moteur sur la récupération de la locomotion (10). Ces travaux ont montré que l'utilisation d'une neuroprothèse corticale permettant de délivrer une stimulation phasique à un moment précis du cycle de marche, lors d'entraînement locomoteur, permettait une plus grande amélioration des performances de rats hémi-lésés à une tâche

locomotrice volontaire, pour laquelle ils n'avaient pas été entraînés, en comparaison à des rats ayant récupérés de façon spontanée ou ayant reçu seulement un entraînement locomoteur. Ces travaux montrent la possibilité d'utiliser la stimulation corticale de façon conjointe à l'entraînement locomoteur sur une tâche involontaire, la marche sur tapis roulant, et générer un gain dans le contrôle volontaire du mouvement (10).

Chez l'humain un type de stimulation non-invasive est utilisé en recherche, soit la stimulation magnétique transcrânienne. Ce type de stimulation utilise un champ magnétique, appliqué à la surface du crâne afin de stimuler les aires corticales désirées (143). Lorsqu'elle est couplée à la stimulation du nerf périphérique et suivie d'exercice, la stimulation magnétique transcrânienne du cortex moteur permet une augmentation de la contraction volontaire des muscles des jambes (4). Une activation par stimulation magnétique transcrânienne de l'aire du cortex moteur impliquée dans l'activation du fléchisseur de la cheville (TA), couplée à de la stimulation spinale au repos, permet de réduire l'inhibition corticale et faciliter l'activation des motoneurons (6). Il est donc possible, chez l'humain, d'augmenter l'activité musculaire des membres inférieurs, suivant une lésion médullaire incomplète, par l'activation du cortex moteur.

#### 5.2.5 Paramètres de stimulation

L'utilisation de la stimulation électrique est complexe et nécessite d'être paramétrée adéquatement afin de produire l'effet désiré. Dans la présente étude, les paramètres jugés les plus importants pour l'efficacité et la spécificité de la stimulation électrique en tant que stratégie de modulation de la réponse motrice sont : le site, l'amplitude, la synchronisation, la durée et la fréquence de la stimulation.

Site de stimulation : En général, il est possible de stimuler la moelle épinière (stimulation spinale), et donc engager les circuits intrinsèques de la moelle épinière nécessaire à la locomotion, ou le cortex moteur (stimulation corticale), et donc stimuler directement les neurones moteurs responsables du contrôle volontaire du mouvement. De plus, les électrodes peuvent se trouver en surface, épidurales, ou à l'intérieur du tissu, intra-spinale ou intra-corticale. Ce paramètre joue sur la spécificité de la stimulation et les circuits recrutés. Plus un implant spinal est éloigné de la ligne médiane, donc plus il est rapproché de la racine dorsale, plus la stimulation a un effet sur le membre ipsilatéral à l'implant, mais pas sur le membre controlatéral (41, 144, 145). Selon l'emplacement rostro-caudal de l'implant dans la moelle épinière, les muscles recrutés diffèrent. Chez l'humain,

un implant placé dans le haut du segment vertébral T10 recrute des muscles du tronc; le bas du segment T10 recrute des muscles de la cuisse; T11 les quadriceps et T12 les quadriceps et les triceps sural (126).

Lors de stimulations corticales, l'emplacement des électrodes dans le cortex moteur est un facteur important quant au choix du membre visé, si les électrodes se situent dans la représentation du membre antérieur ou postérieur, et du type de mouvement qui pourra être produit par la stimulation. En effet, puisque le cortex moteur est organisé de façon topographique (146), l'emplacement cartésien des électrodes a un impact sur les muscles activés, les articulations recrutées et le mouvement évoqué (3, 147).

L'amplitude de la stimulation joue un rôle important pour définir l'efficacité et la spécificité de celle-ci. L'amplitude joue sur la taille de la population neuronale activée. Une amplitude trop faible, sous le seuil d'activation des neurones visés, n'engendrera pas une activation neuronale. Toutefois, si l'amplitude est trop élevée le champ électrique sera agrandi, ce qui pourrait causer l'activation de populations neuronales non-ciblées. L'importance de ce paramètre de stimulation est la même que la stimulation soit intra-corticale/-spinale ou épidurale. Un bon exemple du rôle de l'amplitude sur l'effet de la stimulation est lors de stimulations épidurales spinales. Le seuil d'activation de chacune des fibres spinales est différent, l'amplitude de la stimulation a donc un impact sur le type de fibres activées. Les fibres proprioceptives sont les premières recrutées puisqu'elles possèdent le plus bas seuil d'activation, suivies des fibres sensorielles cutanées (130). De plus, les fibres activées sont celles se trouvant dans le champ électrique produit par les électrodes. Plus l'amplitude de la stimulation est élevée, plus ce champ s'agrandit, permettant ainsi de recruter plus de fibres, mais diminuant la spécificité de la stimulation (130). Une trop grande intensité de stimulation peut donc mener à l'activation de fibres non-désirées. L'amplitude de la stimulation est aussi un paramètre permettant de contrôler la réponse obtenue. En effet, Bonizzato et Martinez (10) ont montré que certains paramètres cinématiques du membre postérieur gauche, tels que la hauteur du pas et la vitesse de flexion, augmentent proportionnellement à l'augmentation de l'amplitude de stimulation du cortex droit, tant chez le rat intact qu'après une hémi-lésion spinale thoracique gauche.

Une stimulation peut être phasique ou continue. Lors d'une tâche de locomotion sur tapis roulant, une stimulation continue est délivrée tant que l'animal marche, tandis qu'une stimulation phasique

est délivrée à un moment spécifique durant la marche et est de plus courte durée. Lorsqu'il s'agit d'une stimulation phasique la durée de la stimulation est importante, c'est-à-dire s'il s'agit d'un court ou d'un long train de stimulation. Les études de cartographie corticale faites par micro-stimulation intra-corticale permettent d'observer les effets de la durée du train de stimulation sur la réponse motrice évoquée. Un train de stimulation de courte durée, 50 ms ou moins, du cortex moteur, évoque une activation simple des muscles contactés par les neurones stimulés tant chez les primates (147) que les rongeurs (148, 149). Tandis qu'une stimulation des mêmes zones du cortex moteur à l'aide d'un long train de stimulation provoque des mouvements complexes ayant une signification fonctionnelle (47, 150, 151). Par exemple, chez le macaque, lorsqu'un train de stimulation de longue durée (500 ms) est délivré dans le cortex moteur à la jonction de la représentation du tronc et de la jambe le macaque, adopte des postures normalement utilisées pour grimper ou sauter (47).

La synchronisation de la stimulation est le paramètre permettant de déterminer à quel moment, lors d'une tâche, la stimulation phasique est envoyée et si celle-ci est en cohérence avec une certaine activité ou non. Une stimulation est cohérente lorsqu'elle s'imbrique de façon naturelle dans la tâche accomplie. Une stimulation non-cohérente est délivrée en opposition avec la tâche. Chez le chat intact (3), une stimulation phasique du cortex moteur, délivrée durant la phase de balancement produit une augmentation de l'activité des fléchisseurs des membres postérieurs déjà actifs. Tandis qu'une même stimulation délivrée durant la phase d'appui, lorsque le membre est au sol, ne produit pas cet effet d'augmentation de la réponse motrice. Cet effet de la synchronisation de la stimulation a aussi été rapporté chez des rats intacts et suivant une héli-lésion spinale (10). En effet, une stimulation du cortex droit envoyée au début de la phase de balancement produisait un effet maximal sur la réponse motrice du membre postérieur gauche tant chez le rat intact que suivant la lésion, en comparaison à une stimulation envoyée durant la phase d'appui. De plus, après l'héli-lésion c'est une stimulation délivrée à un moment rapproché du lever du membre lésé qui maximisait la réduction du traînement du pied (10). Il a été montré qu'une stimulation spinale cohérente à la marche, délivrée durant la phase de balancement, était plus bénéfique à la récupération qu'une stimulation délivrée de façon continue, sans attribuer d'importance à la phase du cycle de marche chez le rat (9, 124).

La fréquence de stimulation (Hz) correspond au nombre d'impulsions électriques envoyées par seconde. Lors de stimulations spinales épidurales chez l'humain, Minassian et al. (126) ont montré que selon la fréquence de la stimulation, la réponse motrice produite dans les membres inférieurs peut être soit tonique ou rythmique. Une stimulation de 6 Hz aux segments vertébraux lombaires lorsque l'individu est allongé et la jambe est fléchie produit une extension de la jambe. Lorsque l'extension est complète, elle est soutenue jusqu'à ce que la stimulation soit arrêtée. Toutefois, une même stimulation dont la fréquence est augmentée à 31 Hz produit une activité EMG alternée dans les muscles fléchisseurs et extenseurs reflétée par une activité de flexion-extension dans le membre inférieur ressemblant à la marche, jusqu'à l'arrêt de la stimulation. La complexité de l'activité motrice produite par la stimulation spinale est influencée par la fréquence de la stimulation (126, 130, 152).

Lors de stimulations corticales, que ce soit chez le chat éveillé ou sous anesthésie (kétamine) une stimulation délivrée à une fréquence d'environ 330 Hz dans le cortex moteur induit une réponse motrice dans le membre opposé au cortex, observable par une modification du comportement et de l'activité EMG (3, 153). Cette fréquence de stimulation (330 Hz) est aussi couramment utilisée lors de stimulations intra-corticales chez le rongeur anesthésié afin d'évoquer des réponses motrices (58, 120). De plus, des études d'enregistrement neuronal chez des patients souffrant de Parkinson possédant un implant permettant la stimulation cérébrale profonde a permis de déceler des oscillations à 300 Hz produites par les neurones sous-thalamiques corrélées avec la production de mouvements volontaires (154).

### **5.3 Rééducation chez l'humain**

Les objectifs de la réadaptation et le traitement prodigué diffèrent selon la sévérité des symptômes présentés et les objectifs personnels du patient. Les premiers objectifs ciblent principalement la récupération de l'indépendance dans l'environnement, à l'extérieur du contexte clinique (155, 156). Pour ce faire, une approche multidisciplinaire est favorisée et plusieurs professionnels de la santé sont des acteurs clés dans la rééducation, soit médecin, infirmière, ergothérapeute, physiothérapeute et travailleur social (2). En premier lieu, il est important de travailler sur le tonus musculaire du patient et de s'assurer qu'il soit capable de se maintenir en position assise, une position importante pour la grande majorité des activités de la vie quotidienne (156). Une fois cette étape franchie, les enseignements suivants concernent par exemple comment s'asseoir et sortir de

son fauteuil dans diverses situations, tomber et se relever de son fauteuil en toute sécurité, réapprendre comment se laver, aller aux toilettes et s'habiller (155). Au cours de cette période de réadaptation, le patient vit une période de deuil par rapport à ses capacités antérieures, ce qui peut perturber la rééducation. L'aspect de la santé psychologique est donc partie intégrante de la réadaptation chez l'humain qui est plus complexe que ce qui est observé en laboratoire dans des modèles animaux. Lorsque le patient a réappris ses activités de la vie quotidienne, le traitement peut se concentrer sur l'amélioration de la qualité de vie. Pour ce faire le patient pourra continuer, selon ses objectifs, à faire de l'entraînement musculaire, de l'entraînement sur tapis roulant, de l'entraînement à la marche libre et même coupler ces techniques d'entraînement à de la SEF dans le but de conserver un bon tonus musculaire, malgré la paralysie, et dans l'espoir de recouvrer une plus grande gamme de fonctions motrices.

#### **5.4 Neuroprothèses**

Le domaine des neuroprothèses englobe toutes les approches et dispositifs permettant d'augmenter les signaux entrants et sortants d'un système neural, tels que les systèmes moteur, sensoriel, auditif ou visuel (7). Il s'agit d'un vaste domaine d'étude visant à redonner un certain niveau d'autonomie aux patients et ainsi améliorer leur qualité de vie. Les neuroprothèses peuvent être utilisées dans le cadre de la réhabilitation, par exemple en couplant une stimulation électrique à des protocoles de réhabilitation classique, ou même être utilisées pour remplacer ce qui cause le handicap.

Il existe une grande variété de méthodes afin d'augmenter les signaux entrants et sortants d'un système. Par exemple, il est possible d'enregistrer, traduire et utiliser le signal neuronal codant pour l'intention de faire un mouvement, chez un patient paralysé, afin de faire bouger un bras robotisé. Il s'agit d'une interface cerveau-machine permettant de décoder l'activité neuronale liée à un mouvement que le patient désire exécuter avec son membre paralysé et d'utiliser cette information afin de contrôler le bras qui assiste le patient (157, 158). Toutefois, plusieurs sondages chez des patients atteints de lésions médullaires ont montré qu'ils préféreraient retrouver le contrôle de leurs propres membres plutôt que d'être assistés par des dispositifs tels que des chaises roulantes ou des bras robotisés (159). C'est pourquoi le domaine des neuroprothèses s'est penché sur la restauration des fonctions motrices, et d'un intérêt plus particulier ici la restauration de la marche.

Une des neuroprothèses les plus acceptées et utilisées en clinique pour l'aide à la réhabilitation est sont les neuroprothèses utilisant la stimulation électrique fonctionnelle (SEF). Depuis plusieurs

décennies ce type de neuroprothèse est étudié et amélioré dans le but d'aider la récupération fonctionnelle (136, 160). Ce type de neuroprothèse envoie une stimulation électrique aux nerfs lorsque le patient bouge volontairement le membre visé par la stimulation. Le but de cette intervention à l'aide de la neuroprothèse est d'augmenter l'influx électrique envoyé aux muscles afin d'augmenter la réponse motrice et ainsi réduire les déficits locomoteurs (134, 135).

Une autre neuroprothèse faisant l'objet de plusieurs études cliniques, est la neuroprothèse de stimulation spinale épидurale. La stimulation spinale a premièrement été utilisée chez l'humain pour le traitement de douleurs chroniques (161, 162). Par la suite, son potentiel pour la récupération locomotrice a été étudié. Il a été observé qu'une stimulation spinale épидurale continue délivrée aux segments sous-lésionnels provoquait l'apparition de mouvements rythmiques s'apparentant à la marche, chez des patients ayant une lésion complète (41). Suivant ces découvertes, des protocoles utilisant une neuroprothèse de stimulation spinale chez l'humain ont été développés. Ceux-ci utilisaient une stimulation en continu couplée (163-165) à de l'entraînement locomoteur. Le fait de coupler la stimulation délivrée par la neuroprothèse à une méthode de réhabilitation classique, l'entraînement à la marche, augmentait la récupération en comparaison à la marche seule. Dans les dernières années, d'autres avenues et méthodes de stimulation spinale épидurale ont été étudiées et développées. Certaines études dans des modèles animaux (9, 124) ont montré que l'utilisation d'une stimulation phasique délivrée à un moment précis lors de la marche, lorsque le mouvement produit aidait à la marche, induisait une meilleure récupération que si une stimulation continue était utilisée.

Le domaine des neuroprothèses est en constante évolution, tant au niveau des types de stimulations utilisés que des cibles de la stimulation. Une autre cible potentielle pour le développement de neuroprothèses est le cortex moteur. Il a été montré que l'utilisation d'une neuroprothèse, permettant de stimuler électriquement le cortex moteur, couplée à l'entraînement locomoteur, chez le rat hémi-lésé, permettait une meilleure récupération du contrôle volontaire du mouvement et une plus grande réduction des déficits que l'entraînement locomoteur seul et ce même si l'entraînement avec la neuroprothèse corticale était couplé à la marche sur le tapis roulant, soit une tâche de locomotion simple (10). Cette neuroprothèse utilisait l'information fournie par l'activité EMG des muscles fléchisseurs afin de détecter le moment idéal pour stimuler, soit le lever du membre postérieur, lors de la locomotion sur le tapis roulant (10). Cette étude montre un avantage à utiliser

les neuroprothèses de façon complémentaire aux techniques de réhabilitation classiques afin de permettre une meilleure récupération.

## **6. Problématique**

Les patients atteints de lésions de la moelle épinière peuvent présenter une amélioration des fonctions motrices au travers du temps, ce qui est observé majoritairement chez des patients souffrant de lésions incomplètes. Toutefois, malgré les avancements quant aux méthodes de réhabilitation ainsi que les connaissances acquises sur le contrôle locomoteur et les lésions médullaires, la récupération complète est rare et la récupération partielle variable (2). Le pied tombant, les déficits posturaux et les déficits de contrôle volontaire du mouvement sont toujours présents et ne sont pas systématiquement diminués chez tous les patients par les techniques de réhabilitation clinique couramment utilisées. Ceci montre la nécessité de nouvelles cibles pour la réhabilitation afin d'enrayer ces déficits toujours présents. Le FCS est important dans le contrôle volontaire du mouvement, de par ses connexions entre le cortex moteur et les circuits spinaux (166) et une atteinte à ce faisceau est liée à l'apparition du pied tombant (167). Le cortex moteur serait donc une cible idéale afin de favoriser la plasticité dans le faisceau cortico-spinal, rétablir le contrôle volontaire du mouvement et enrayer le pied tombant chez les patients blessés médullaires.

Des données récentes publiées par le laboratoire (10) ont montré qu'en optimisant l'amplitude de la stimulation du cortex moteur droit ainsi que la synchronisation de celle-ci dans le cycle de marche il est possible de contrôler la réponse motrice du membre postérieur gauche chez le rat intact et suivant une hémisection. De plus, la stimulation intra-corticale droite permet de réduire, de façon aiguë, les déficits posturaux et le traînement du pied du côté gauche. L'utilisation de cette neuroprothèse corticale lors de l'entraînement locomoteur suivant la lésion a permis aux rats hémilésés de récupérer un plus haut niveau de contrôle volontaire du mouvement que des rats entraînés à la marche sur tapis sans stimulation ou des rats ayant récupéré de façon spontanée (10). Ces travaux ont mis de l'avant le cortex moteur comme une cible idéale dans le développement de neuroprothèses et le développement de méthodes de réhabilitation visant à assister le mouvement lors de l'entraînement afin de réduire les déficits et recouvrir une marche normale. Dans une visée translationnelle, nous avons décidé d'étudier les effets de la stimulation intra-corticale dans un modèle de grand animal plus rapproché de la clinique. C'est pourquoi nous avons testé une

stimulation bi-corticale, implantation d'électrodes intra-corticales dans les deux cortex moteur, dans un modèle de chat de contusion spinale.

Le premier but de cette étude était d'étudier les effets d'une stimulation bi-corticale en cohérence avec la marche sur le patron locomoteur du chat intact et de façon aiguë suivant une contusion spinale. Le deuxième but de cette étude était d'évaluer le niveau de contrôle sur l'activité locomotrice permis par la stimulation intra-corticale chez le chat intact et suivant une contusion spinale. Pour ce faire, l'effet de différents paramètres de stimulation sur la réponse motrice évoquée a été évalué, soit le site, l'amplitude, la synchronisation et la durée du train de stimulation.

Selon les études chez d'autres modèles animaux et lésionnels, nous avançons l'hypothèse que la stimulation bi-corticale cohérente avec la marche permettrait, chez le chat intact, de modifier la réponse motrice. De plus, en phase aiguë suivant la lésion, soit entre 2 et 3 semaines post-lésion, nous avançons l'hypothèse qu'il serait possible, grâce à la stimulation, d'améliorer le patron de marche de l'animal, soit en augmentant la hauteur du pas et la vitesse de flexion maximale du membre ainsi qu'en diminuant le traînement du pied.

Les chats ont subi une implantation d'électrodes dans la représentation du membre postérieur des deux cortex moteur. Les données ont été recueillies chez le chat intact (n=3). Par la suite, chaque chat a reçu une contusion de la moelle épinière au niveau thoracique (T10). Ensuite, l'effet de la stimulation bi-corticale cohérente à la marche et de la modification des paramètres de stimulation ont été évalués à 2 semaines post-contusion. Les effets de la stimulation sur la modification du patron locomoteur a été évalué à l'aide d'analyse de la cinématique et de l'activité EMG lors de tâches de marche sur tapis roulant et d'enjambement d'obstacles.

Ceci nous a permis de tester spécifiquement la possibilité d'implémenter un protocole de stimulation bi-corticale cohérente à la marche couplée à un entraînement sur le tapis roulant chez le chat. De plus, il a été possible de tester l'impact fonctionnel d'un tel protocole de stimulation de façon aiguë suivant une lésion spinale bilatérale incomplète. Les résultats de cette étude fournissent une preuve de principe montrant l'efficacité d'une neuroprothèse bi-corticale pour moduler le patron de marche afin de pallier les déficits à la suite d'une lésion médullaire clinique.

## **Chapitre 2 - Matériel et méthodes**

Toutes les procédures respectaient les lignes directrices du Conseil Canadien de Protection des Animaux et ont été approuvées par le Comité de Déontologie de l'Expérimentation sur les Animaux de l'Université de Montréal. Les animaux utilisés étaient des chats tabby foncé femelles (MBR Waverly LLC, USA) entre 3 et 3,5 Kg. Les chats étaient hébergés dans une commune avec un cycle de 12h noirceur/lumière et avaient accès libre à la nourriture et l'eau.

### **1. Design expérimental**

Dans la présente étude, 3 chats femelles ont été implantées avec une matrice d'électrodes intracorticales dans la représentation du membre postérieur des cortex moteur droit et gauche, ainsi que des électrodes intra-musculaires dans certains fléchisseurs et extenseurs des membres postérieurs droit et gauche. Les effets d'une stimulation uni-corticale ainsi que d'une stimulation bi-corticale ont été testés en utilisant différents sites, amplitudes, synchronisations et durées de train de stimulation chez le chat intact. Suivant la collecte des données chez l'animal intact, les 3 chats ont reçu une contusion bilatérale à T10. Les mêmes données ont été récoltées durant la 2<sup>e</sup> semaine suivant la lésion. D'autres données non discutées dans ce mémoire ont été récoltées jusqu'à 6 semaines après la contusion. Suivant les derniers enregistrements, une lésion électrolytique a été faite aux sites de stimulation corticale, afin de reconstruire les sites d'implantation. Pour ce faire, une stimulation de 10s à forte amplitude a été appliquée dans 4 sites de stimulation différents par cortex. De plus, la moelle épinière et le cerveau ont été extraits après perfusion intra-cardiaque. Des méthodes histologiques ont été utilisées afin de déterminer la taille et l'étendue de la lésion.

### **2. Chirurgie d'implantation des électrodes EMGs et corticales**

Lors d'une seule chirurgie, les chats ont été implantés de façon chronique avec des électrodes intramusculaires, afin d'enregistrer l'activité EMG des différents muscles des membres postérieurs, ainsi que des électrodes intra-corticales, dans la représentation du membre postérieur des deux cortex moteur, pour pouvoir stimuler ces aires corticales lors de la marche.

24h avant la chirurgie d'implantation, une administration sous-cutanée d'antibiotique (Convenia, 1mg/kg) a été faite et les chats ont été rasés. Le jour de la chirurgie, une pré-induction à l'aide d'une solution de kétamine (10 mg/kg) et de glycopyrrolate (0,01 mg/kg) a été faite suivie d'une induction de l'anesthésie à l'aide d'isoflurane (1%). Lors de l'induction de l'anesthésie, une

administration sous-cutanée d'analgésique (Buprénorphine, 0,01 mg/kg) a été effectuée. Par la suite, les chats ont été intubés et un cathéter intra-veineux posé. Après avoir nettoyé la peau à l'aide de chlorhexidine et désinfecté à l'aide d'un mélange d'iode 10% et d'alcool 70%, les chats ont été déplacés en salle de chirurgie et leur tête a été placée dans un appareil stéréotaxique. L'anesthésie a été maintenue tout au long de la chirurgie à l'aide d'isoflurane (2%) et de la kétamine (1ml/L) a été ajoutée aux fluides intraveineux (Lactate-Ringer) en tant qu'analgésique. Le rythme cardiaque, la respiration et la température corporelle ont été surveillés tout au long de la chirurgie. Les animaux ont été placés sous respirateur artificiel afin de contrôler la respiration. De plus, un patch de fentanyl (25 µg/h) a été suturé à la peau afin de soulager la douleur pour une durée d'environ 5 jours. Du gabapentin (10 mg/kg, 2 fois/jour, oral) a été administré durant les 3-5 jours suivant l'implantation des électrodes EMGs et intra-corticales pour soulager la douleur au besoin. Un anti-inflammatoire non-stéroïdien, Metacam (0,1 mg/kg, sous-cutané, 1 fois/jour), a été administré à la fin de la chirurgie et durant 2 jours après l'implantation.

## **2.1 Implantation des électrodes intramusculaires**

Les fils d'électrodes intramusculaires ont été guidés aux muscles en sous-cutané à partir de deux connecteurs à 15 têtes d'épingle situés à la base du crâne. Les fils ont été guidés jusqu'au muscles des membres postérieurs sous la peau à partir de l'ouverture à la base du crâne à l'aide d'un «passe-fils», un outil cylindrique pouvant contenir les fils. Les connecteurs ont été fixés au crâne à l'aide d'acrylique dentaire (Dentsply, Ontario). Les muscles implantés étaient, le semi-tendineux (St; fléchisseur du genou et extenseur de la hanche), le sartorius antérieur (Srt; fléchisseur de la hanche et extenseur du genou); le vastus lateralis (VL; extenseur du genou), le gastrocnémien médian (GM; extenseur de la cheville et fléchisseur du genou), le gastrocnémien latéral (GL; extenseur de la cheville et fléchisseur du genou) et le tibialis antérieur (TA; fléchisseur de la cheville) et ce pour les membres postérieurs droit et gauche. Avant l'implantation, la couche d'isolant de la partie du fil d'électrode allant à l'intérieur du muscle a été retirée afin de permettre la création d'une interface électrique entre le muscle et l'électrode. Par la suite, chaque muscle était implanté, intramusculaire, avec une paire de fils d'électrodes, chaque électrode placée à une distance d'environ 2-3 cm l'une de l'autre. Des côtés droit et gauche de l'animal, un fil servant d'électrode de masse a été inséré en sous-cutané au niveau de la dernière côte de la cage thoracique.

## **2.2 Implantation d'électrodes intra-corticales**

Une section sagittale de 5 cm a été pratiquée dans la peau du scalp. La section suivait la ligne médiane et était de 2.5 cm, rostral et caudal au milieu du crâne. La peau et les muscles ont ensuite été rétractés et le périoste retiré à l'aide d'un grattoir. Par la suite, une craniotomie a été faite au-dessus de la représentation du membre postérieur des cortex moteur droit et gauche. Pour ce faire, à l'aide d'une perceuse, un trou a été percé dans l'os frontal et l'ouverture a été étendue à l'aide de rongeurs. L'ouverture finale avait une taille d'environ 0,5 cm par 0,5 cm. Lors de l'ouverture, de la cire à os (Ethicon, USA) a été utilisé pour arrêter les saignements. Le périoste a été retiré du sinus frontal à l'aide de pinces et les canaux permettant la communication des sinus ont été bloqués par l'application de GelFoam (Ethicon, USA) et d'acrylique dentaire (Dentsply, Ontario). Un deuxième trou a été performé au-dessus de la région d'intérêt (Aire 4, région pré-cruciale latérale), le trou a ensuite été étendu à l'aide de rongeurs pour former une ouverture d'environ 1 par 1 cm. Une aiguille a été utilisée pour percer la dure-mère et, avec de micro-ciseaux, une section de 5 mm par 5 mm de dure-mère a été retirée. À l'aide de micromanipulateurs, une matrice d'électrodes intra-corticales (NeuroNexus, Usa) a été insérée dans la couche V de la représentation du membre postérieur du cortex moteur, se situant dans l'aire corticale 4 (sillon cruciforme), à un angle de 20°. Chaque matrice de 32 canaux était formée de 4 colonnes espacées de 400 µm, comportant chacune 8 rangées espacées de 200 µm. La partie la plus antéro-médiale de la matrice a été insérée 2 mm caudal au sillon cruciforme et 2,5 mm latéral à la ligne médiane. Les étapes d'implantations ont été répétées pour le deuxième cortex moteur. Suivant l'insertion des électrodes, du GelFoam (Ethicon, USA) a été placé sur les parties du cerveau exposées par le retrait de la dure-mère. De l'acrylique dentaire a été coulé pour refermer le trou produit par la craniotomie et maintenir en place sur le crâne les connecteurs des électrodes EMGs et intra-corticales.

## **3. Contusion de la moelle épinière**

24h avant la chirurgie, une administration sous-cutanée d'antibiotique (Convenia, 1mg/kg) a été faite. Le jour de la chirurgie, une pré-induction à l'aide d'une solution de kétamine (10 mg/kg) et de glycopyrrolate (0,01 mg/kg) a été faite suivie d'une induction de l'anesthésie à l'aide d'isoflurane (1%). Lors de l'induction de l'anesthésie, un analgésique (Buprénorphine, 0,01 mg/kg) a été administré en sous-cutanée. Par la suite, les chats ont été intubés et un cathéter intra-veineux a été posé. Après avoir nettoyé la peau à l'aide de chlorhexidine et désinfecté à l'aide d'un mélange

d'iode 10% et d'alcool 70%, les chats ont été déplacés en salle de chirurgie. L'anesthésie a été maintenue tout au long de la chirurgie à l'aide d'isoflurane (1,5%) et de la kétamine (1ml/L) a été ajoutée aux fluides intraveineux (Lactate-Ringer) en tant qu'analgésique. Le rythme cardiaque, la respiration et la température ont été surveillés tout au long de la chirurgie. Les animaux ont été placés sous respirateur artificiel afin de contrôler la respiration. La moelle épinière a été contuse à l'aide d'un impacteur (Infinite Horizon Impactor model 0400 de Precision Systems and Instrumentations, LLC) monté sur le côté d'une unité de contention spinale permettant de maintenir en place les vertèbres T9 et T10 à l'aide de clips afin de minimiser les mouvements durant l'application de la pointe de l'impacteur. Environ 15 ms étaient nécessaires pour atteindre une force de 700 kdyne (7N) qui a ensuite été maintenue pendant 30 secondes. Cette force a été appliquée à l'aide de la pointe de l'impacteur qui consistait en un embout plat de forme circulaire d'un diamètre de 5 mm. L'impacteur a été modifié, guidé par l'entreprise, afin de fournir le retour de force désiré qui dépassait la capacité originale de l'instrument. Du GelFoam (Ethicon, USA) a été placé au-dessus de la dure-mère pour combler le trou provoqué par la laminectomie. L'ouverture a ensuite été refermée et suturée par couche anatomique. Un patch de fentanyl (25 µg/h) a été suturé à la peau afin de soulager la douleur pour une durée d'environ 5 jours. De plus, un anti-inflammatoire non-stéroïdien, Metacam (0,1 mg/kg, sous-cutané, 1 fois/jour), a été administré à la fin de la chirurgie en plus de 2 jours post-opératoires. La vessie a été vidangée manuellement, pour environ 1 semaine après la lésion, au besoin.

#### **4. Expériences comportementales**

Les animaux ont premièrement été acclimatés à l'espace expérimental en pouvant se déplacer librement dans la pièce. Par la suite, à l'aide de renforcement positif les animaux ont appris à marcher sur le tapis roulant de manière régulière et stable pour environ 10-20 cycles de marche. Les animaux ont aussi été entraînés à marcher à différentes vitesses (20 cm/s – 80 cm/s) ainsi qu'à passer des obstacles (hauteur : 5cm, largeur : 5 cm, longueur : 35 cm) se présentant à eux durant la marche sur tapis roulant.

Lors d'épisodes de locomotion (40 cm/s) et lors de l'évitement d'obstacles (40 cm/s), le patron de marche des chats a été enregistré par vidéo (120 Hz, Flir) des côtés droit et gauche simultanément. Les données ont été enregistrées sur le disque dur d'un ordinateur. Des marqueurs réfléchissants ont été apposés sur la crête iliaque, le grand trochanter, la maléole latérale, la phalange du

métatarse et la pointe du quatrième orteil. Ces points ont été apposés tant sur le membre postérieur gauche que droit des chats. Un épisode locomoteur était déterminé comme étant une séquence de  $10 \pm 2$  cycles consécutifs réguliers. Lors de l'évitement d'obstacles, des vidéos de 5 minutes consécutives où les chats évitaient des obstacles se présentant à eux sur le tapis roulant ont été enregistrés pour fins d'analyse.

## 5. Méthode de stimulation

### 5.1 Paradigme général

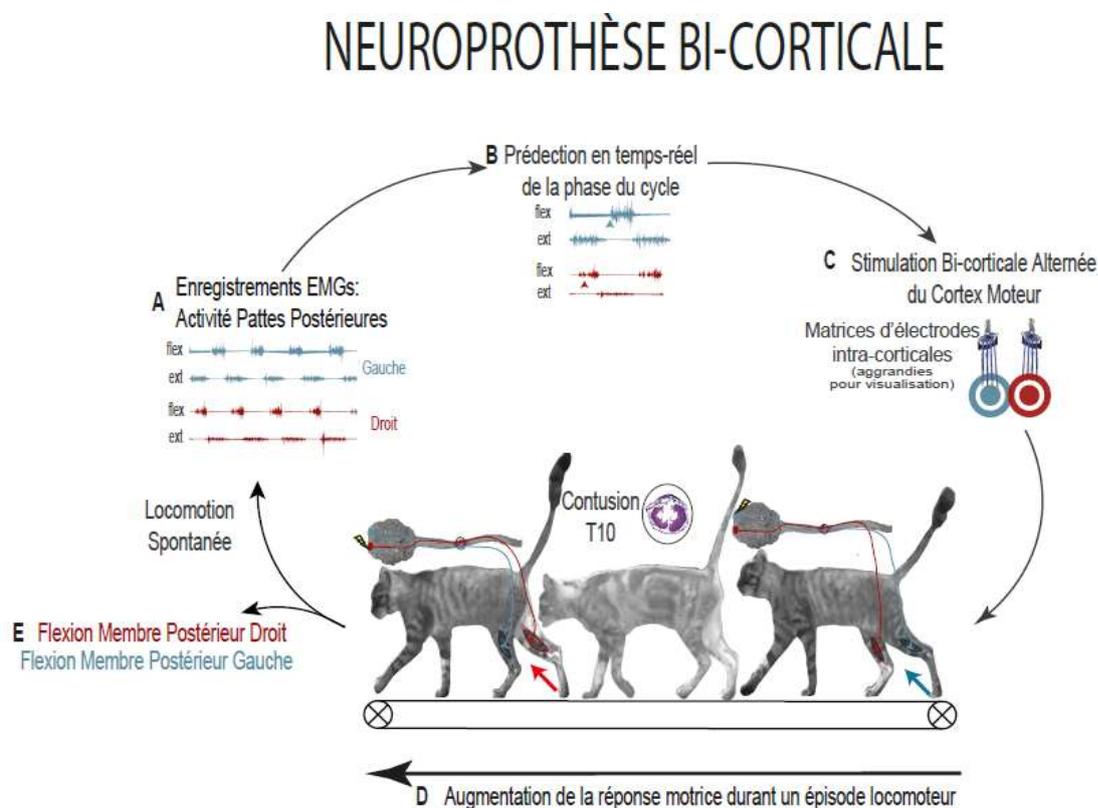


Figure 3. **Stimulation bi-corticale alternée cohérente à la marche.** (A) Durant la marche, l'activité EMG de muscles fléchisseurs et extenseurs des deux membres postérieurs était enregistrée. (B) L'activité EMG était analysée en temps-réel. Un logiciel de reconnaissance de patron EMG détectait, avec anticipation, le lever du membre visé. (C) La prédiction du lever déclenchait une stimulation intra-corticale dans la représentation du membre postérieur du cortex moteur controlatéral au membre visé. La stimulation pouvait être délivrée dans un des 32 canaux de façon cohérente avec la marche. (D) La stimulation générait une commande motrice augmentée. (E) Cette commande motrice produisait une flexion dans le membre controlatéral au cortex stimulé. Ce processus était répété de manière alternée entre le membre postérieur gauche/cortex droit et le membre postérieur droit/cortex gauche durant la marche sur tapis roulant.

Les stimulations biphasiques (cathodique en premier) étaient envoyées à une fréquence de 330 Hz à l'aide d'un stimulateur Tucker-Davis Technologies (USA). Lors de la marche sur le tapis roulant, les signaux EMGs étaient digitalisés à 6 kHz (filtre anti-repliement à 45% de la plage de fréquence). Par la suite, ils étaient filtrés en temps-réel (bande-passante, 70-700 Hz) à l'aide d'un processeur BioAmp (Tucker-Davis Technologies, USA). Un algorithme de reconnaissance des patrons EMGs utilisait ce signal traité afin de détecter les phases du cycle de marche (10). À chaque fois que le signal filtré d'un muscle sélectionné (GM : extenseur de la cheville/fléchisseur du genou) franchissait un certain seuil, choisi manuellement, un événement de synchronisation de la marche était détecté, indiquant le début de l'activation du muscle (voir figure 3). La détection d'un événement de synchronisation envoyait un signal afin de délivrer une stimulation de 100 ms dans le site de la matrice d'électrode sélectionné suivant un délai temporel spécifié (train de 100 ms avec une fréquence de 330 Hz, biphasique, cathodique en premier, 200  $\mu$ s/phase, intervalle interphase de 50  $\mu$ s). Une période réfractaire de 700 ms était imposée après chaque détection d'événement afin de prévenir la présence de plusieurs trains de stimulation à l'intérieur d'un même cycle de marche.

Lors de plusieurs séances, tant chez le chat intact que suivant la contusion, plusieurs combinaisons des paramètres de stimulation ont été testées afin de caractériser l'effet de la variation des paramètres sur la réponse motrice évoquée. Les paramètres que nous avons fait varier sont : le site, l'amplitude, la durée du train et la synchronisation dans le cycle de marche de la stimulation. Pour ce faire, nous avons fait varier un seul de ces paramètres de stimulation à la fois en conservant les autres paramètres constants. Ces variations ont été effectuées lors de stimulations unilatérales, soit un seul cortex stimulé durant un même épisode locomoteur. De plus, nous avons testé les effets d'une stimulation bi-corticale alternée sur la locomotion tant chez le chat intact que contus, ce qui signifie que les deux cortex moteurs étaient stimulés de manière alternée durant un même épisode locomoteur. Lors de stimulations bi-corticales, nous avons fait varier les sites de stimulation utilisés pour chaque cortex ainsi que l'amplitude de la stimulation délivrée à chaque cortex.

## **5.2 Caractérisation de l'effet d'une stimulation uni-corticale appliquée à différents sites de stimulation**

Lors d'épisodes locomoteurs nous avons appliqué des stimulations intra-corticales, de façon cohérente avec la marche, à différents sites de stimulation dans les matrices d'électrodes (32 sites possibles par cortex) des deux cortex moteurs. Les stimulations effectuées étaient unilatérales, c'est-à-dire qu'un seul cortex était stimulé lors de l'épisode locomoteur. Le type de mouvement évoqué a été évalué subjectivement par 2 expérimentateurs de façon simultanée lors de l'enregistrement, permettant ainsi de construire des cartes corticales des mouvements évoqués durant la marche. Des analyses de la cinématique ont été effectuées pour chaque épisode locomoteur enregistré. Cette caractérisation a été effectuée tant chez le chat intact que contus. Chez le chat contus, cette caractérisation était effectuée une fois par semaine, jusqu'à la 6<sup>e</sup> semaine suivant la contusion.

## **5.3 Caractérisation de l'effet d'une modulation de la synchronisation de la stimulation uni-corticale dans le cycle de marche**

Afin de tester l'effet de différents délais de stimulation sur l'efficacité de la stimulation, nous avons testé 5 délais différents (0, 100, 200, 300 ou 400 ms) entre la détection de l'activation du GM, droit ou gauche, et la stimulation, chez le chat intact et à la 2<sup>e</sup> semaine post-contusion, pour chaque site de stimulation utilisé. Chaque délai correspondait à un moment différent dans le cycle de marche de l'animal et les 10 différents délais couvraient un cycle de marche complet. Ceci nous a permis de caractériser les effets de la stimulation lorsqu'elle est envoyée durant les phases d'appui et de balancement du membre visé. Pour chaque site de stimulation retenu, les différents délais étaient testés dans un ordre aléatoire.

Bien que les délais, entre le début de l'activité musculaire et le début de la stimulation, utilisés étaient toujours les mêmes, la valeur exacte de la phase du cycle de marche dans laquelle la stimulation débutait n'était pas toujours exactement la même. Ceci nous a empêché de moyenniser directement les données obtenues pour chaque site de stimulation testé, chez tous les chats. Les données utilisées pour les graphiques montrant les effets de la modulation de la synchronisation chez le chat intact et post-contusion (voir figures 6D à F, 7A à C, 11D à F et 12A à E) sont des données interpolées. Pour chaque site individuel, les données recueillies ont été utilisées pour

interpoler les valeurs sur l'axe des y (hauteur du pas, vitesse de flexion, traînement du pied, variabilité de la phase du lever, phase du lever, phase du contact, durée du cycle, durée de la phase de balancement et durée de la phase d'appui) pour une série de valeurs de x prédéfinies. Ces valeurs de x étaient les mêmes pour tous les sites chez tous les chats (intact: n=17 sites, post-contusion: n=15 sites, 3 chats). Les valeurs de y ont été interpolées de façon linéaire à l'aide de la fonction *interp1* (Matlab 2019b). Par la suite, pour chaque chat séparément les valeurs interpolées des sites individuels ont été moyennées pour former les tracés rose. Le tracé bleu a été formé en moyennant les données pour chaque site individuel chez les 3 chats.

#### **5.4 Caractérisation de l'effet d'une modulation de l'amplitude de la stimulation uni-corticale**

Lors des séances de caractérisation chez le chat intact, 5 amplitudes de stimulation différentes ont été utilisées. La durée du train de stimulation utilisée était de 100 ms, la fréquence de stimulation était de 330 Hz et la stimulation était envoyée au moment du lever du membre postérieur stimulé. Afin de déterminer les amplitudes de stimulation à utiliser, une plage fonctionnelle d'amplitudes de stimulations était déterminée pour chaque site utilisé. Pour déterminer la plage fonctionnelle, la stimulation était appliquée lorsque le chat marchait sur le tapis roulant, l'amplitude de stimulation était augmentée graduellement jusqu'à ce que le seuil soit atteint, c'est-à-dire la plus petite amplitude permettant d'observer une réponse motrice. Le seuil correspondait au début de la plage de stimulation. Par la suite, l'amplitude continuait d'augmenter jusqu'à ce qu'une réponse motrice maximale soit obtenue, c'est-à-dire que même en continuant d'augmenter la stimulation la réponse motrice évoquée fonctionnelle restait inchangée aux yeux de l'expérimentateur, jusqu'à un maximum de 550  $\mu\text{A}$  ou lorsque l'animal semblait être inconfortable. Ceci correspondait au maximum de la plage fonctionnelle de stimulation. Enfin, cette plage était divisée en 5 amplitudes différentes, soit : seuil, basse, moyenne, élevée et maximale. Avant chaque caractérisation, un épisode locomoteur spontané (sans stimulation) était enregistré. Les différentes amplitudes étaient testées dans un ordre aléatoire.

Suivant la lésion, cette caractérisation a été effectuée de nouveau, pour chaque site de stimulation évoquant une réponse, et ce de façon aiguë soit durant la 2<sup>e</sup> semaine post-lésion. Pour la caractérisation post-lésionnelle, la plage fonctionnelle était déterminée de la même manière, mais

celle-ci était subdivisée en seulement 3 amplitudes différentes, soit : seuil, moyenne et maximale, puisque l'amplitude de stimulation au seuil était plus élevée qu'à l'état intact.

### **5.5 Caractérisation de l'effet d'une modulation de la durée du train d'une stimulation uni-corticale**

Lors des séances de caractérisation chez le chat intact et lésé (2<sup>e</sup> semaine post-lésion) 4 différentes durées de train de stimulation ont été utilisées soit : 50 ms, 100 ms, 150 ms et 200 ms. L'amplitude de stimulation était moyenne, la fréquence de stimulation était de 330 Hz et la stimulation était envoyée au moment du lever du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé. Cette caractérisation a été effectuée lors de stimulation à différents sites chez chaque chat, tant avant qu'après la contusion. Avant chaque caractérisation, un épisode locomoteur spontané, sans stimulation, était enregistré. Les différentes durées de train de stimulation ont été testées dans un ordre aléatoire.

### **5.6 Stimulation bi-corticale alternée cohérente avec la marche**

Chez le chat intact, le protocole de stimulation bi-corticale alternée a été utilisé afin de vérifier la faisabilité d'une telle implantation, la capacité de l'animal à recevoir un tel type de stimulation et la spécificité unilatérale de la stimulation au membre controlatéral au cortex stimulé.

Lors d'épisodes de locomotion sur tapis roulant chaque cortex a été stimulé de façon alternée et cohérente à la marche. Chez le chat intact pour chaque cortex, la plage fonctionnelle d'amplitudes de stimulation était divisée en 3 amplitudes différentes (seuil, moyenne et maximum). La marche sans stimulation était aussi enregistrée. Différentes combinaisons d'amplitudes pour chaque cortex étaient testées lors de la marche. Pour ce faire 16 épisodes locomoteurs (voir Tableau 1A), tous ayant une combinaison différente d'amplitude dans le cortex gauche et droit, par exemple sans stimulation pour le cortex gauche et amplitude moyenne pour le cortex droit, ont été testées et enregistrées. De plus, différentes combinaisons de sites de stimulation pour chaque cortex (combos) ont été testées.

### A. Intact

		Cortex Gauche			
		Amplitude ( $\mu$ A)	Sans Stim.	Seuil	Moyenne
Cortex Droit	Sans Stim.				
	Seuil				
	Moyenne				
	Maximum				

### B. Post-lésion

		Cortex Gauche		
		Amplitude ( $\mu$ A)	Sans Stim.	Moyenne
Cortex Droit	Sans Stim.			
	Moyenne			
	Maximum			

Tableau 1. **Différentes combinaisons d'amplitudes de stimulation ont été utilisées pour chaque cortex moteur lors de la caractérisation des effets de la stimulation bi-corticale alternée cohérente avec la marche.** Chaque case vide représente un épisode locomoteur différent au cours duquel une combinaison d'amplitude de stimulation dans le cortex droit et gauche est utilisée. (A) À l'état intact, la marche sans stimulation ainsi que 3 différentes amplitudes sont utilisées afin d'obtenir 16 combinaisons, soit : seuil, moyenne et maximale. (B) Après contusion spinale, la marche sans stimulation ainsi que 2 différentes amplitudes de stimulation sont utilisées afin d'obtenir 9 combinaisons, soit : moyenne et maximale.

La capacité du protocole de stimulation bi-corticale alternée cohérente avec la marche à moduler le patron de marche après la lésion a aussi été étudiée. Pour ce faire un protocole similaire à celui chez l'animal à l'état intact a été utilisé. Toutefois, pour chaque cortex la plage fonctionnelle de stimulation était divisée en 2 amplitudes de stimulation (moyenne et maximum) ainsi que la marche sans stimulation. Seulement 9 épisodes locomoteurs (voir Tableau 1B), ayant une combinaison différente d'amplitudes dans le cortex gauche et droit ont été effectués. La locomotion assistée de stimulation bi-corticale a été étudiée et enregistré de façon hebdomadaire jusqu'à la 6<sup>e</sup> semaine post-contusion. Ces enregistrements ont été fait pour différents combos de sites de stimulation chez chaque chat.

## 6. Analyses de la cinématique et des EMGs

Suivant l'acquisition des données, la séquence brute était découpée en séquences de  $10 \pm 2$  cycles de marche, afin d'être analysée. Un cycle de marche était défini comme deux contacts consécutifs d'un même membre postérieur. Afin de découper les vidéos du membre postérieur droit et ceux du membre gauche de manière uniforme nous nous sommes fiés aux cycles du membre gauche pour compter les  $10 \pm 2$  cycles. Par la suite, la cinématique de la marche a été reconstruite à l'aide d'un logiciel maison permettant la détection semi-automatique des 5 points réfléchissants appliqués sur

l'animal (109, 168). Ce type d'analyses permet d'extraire de nombreux paramètres caractérisant la marche de l'animal. Toutefois, seulement un certain nombre ont été retenus, les voici.

Tous les paramètres cinématiques analysés consistent en valeur moyenne obtenue par moyennage du paramètre pour chaque cycle distinct ( $10 \pm 2$  cycles) dans un même épisode locomoteur.

La *hauteur du pas* était définie comme la hauteur maximale (cm) atteinte par la pointe du 4<sup>e</sup> orteil durant la phase de balancement de la marche.

La *vitesse maximale de flexion* correspondait à la vitesse maximale (cm/s) atteinte par le membre postérieur durant la phase de balancement.

La *longueur de la phase d'appui* correspondait à la distance (cm) parcourue par le membre postérieur durant la phase d'appui.

La *position de l'orteil au contact* correspondait à la distance (cm) entre l'orteil au moment du contact et la hanche. Cette distance était calculée, à l'horizontal, entre la position de l'orteil et la projection verticale de la hanche (position de la hanche). Une distance positive correspondait à un orteil positionné en avant de la hanche et une distance négative à un orteil positionné en arrière de la hanche.

La *position de l'orteil au lever* correspondait à la distance (cm) entre l'orteil au moment du lever du pied et la hanche. Cette distance était calculée, à l'horizontal, entre la position de l'orteil et la projection verticale de la hanche (position de la hanche). Une distance positive correspondait à un orteil positionné en avant de la hanche et une distance négative à un orteil positionné en arrière de la hanche

La *durée du cycle* était définie comme le temps (secondes) entre deux contacts consécutifs du même membre postérieur. Il pouvait s'agir du membre droit ou gauche selon la séquence analysée.

La *durée de la phase de balancement* était définie comme le temps (secondes) entre un lever du pied et un contact consécutif du même membre postérieur, le lever précédait le contact.

La *durée de la phase d'appui* était définie comme le temps (secondes) entre un contact et un lever consécutif du même membre postérieur, le contact précédait le lever.

Le *traînement du pied* était défini comme le pourcentage de la phase de balancement où le pied de l'animal faisait un mouvement vers l'avant, mais la partie dorsale de celui-ci était en contact avec le tapis roulant. La période du traînement s'étendait depuis le début du lever du pied, début du mouvement vers l'avant, jusqu'à la dernière image avant que la partie dorsale du pied ne se soit soulevée du tapis roulant. Ce pourcentage correspondait à la proportion entre le nombre d'images

où le pied traînait sur le tapis tout en avançant et le nombre total d'images de la phase de balancement.

La *phase du lever du pied* correspondait à une valeur numérique entre 0 et 1. Pour ce faire la durée du cycle du membre postérieur ipsilatéral au cortex stimulé a été normalisé, soit rapporter de 0 à 1. Une valeur de 0 correspondait au contact de ce membre et une valeur de 1 correspondait au contact suivant, formant ainsi un cycle de marche complet. Par la suite, le moment auquel le lever du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé arrivait durant ce cycle de marche était aussi normalisé. La phase du lever correspondait donc à une valeur normalisée, entre 0 et 1, du moment où le lever du membre postérieur controlatéral survenait dans le cycle de marche du membre postérieur ipsilatéral.

Toutes les prochaines variables incluant des valeurs de phases ont été normalisées en suivant la même méthode, c'est-à-dire en se basant sur le cycle du membre postérieur ipsilatéral au cortex stimulé.

La *variabilité du lever du pied* correspondait à la déviation standard de la phase du cycle de marche dans laquelle survenait le lever lors d'un épisode locomoteur. Lors d'un même épisode locomoteur,  $10 \pm 2$  cycles de marche individuels ont été évalués, afin de trouver la phase moyenne du lever du membre. La déviation standard entre la moyenne et ces 10 phases de lever a été utilisée pour étudier la variabilité du lever du pied lors d'un épisode locomoteur.

La *phase du début de la stimulation* correspondait à une valeur normalisée, entre 0 et 1, du moment où la stimulation débutait dans le cycle de marche du membre postérieur ipsilatéral au cortex stimulé.

La *précision* de la détection du moment de stimulation par l'analyse de l'activité EMG correspondait à un pourcentage calculé en divisant le nombre de stimulations qui arrivaient dans l'intervalle de confiance par le nombre de stimulations totales utilisées et en multipliant ce quotient par 100.

Le signal EMG a été utilisé afin d'illustrer certains exemples des effets de la stimulation. Le signal brut a parfois été utilisé. Un signal EMG moyenné a aussi été utilisé. Pour ce faire, pour un même épisode locomoteur, le signal EMG a été rectifié et intégré (aire sous la courbe divisée par la durée). Le signal a ensuite été normalisé et moyenné pour les  $10 \pm 2$  cycles composant l'épisode locomoteur.

## **7. Analyse des séquences d'évitement d'obstacles**

Les séquences vidéo ont été analysées afin d'évaluer la capacité des 3 chats à enjamber un obstacle (hauteur : 5cm, largeur : 5cm, longueur : 35 cm) sans le toucher, à l'état intact et à divers moments suivant la contusion (aux jours :7, 14, 21, 28, 35 et 42 post-contusion). Chaque séquence analysée comportait 15 à 45 enjambements, pouvant être séparés en 2 phases soit la préparation et l'exécution. Lors de l'analyse, trois scénarios étaient possibles et étaient définis selon la capacité du membre postérieur de tête à enjamber l'obstacle. Le membre postérieur de tête correspondait au premier membre à passer l'obstacle. Le premier scénario a été nommé : succès, celui-ci survenait lorsque le membre postérieur de tête commençait à se soulever avant l'obstacle (préparation) et enjambait l'obstacle sans le toucher (exécution). Le deuxième scénario a été nommé : intermédiaire, celui-ci survenait lorsque le membre postérieur de tête était soulevé en préparation à l'enjambement, mais pas assez pour passer par-dessus l'obstacle, alors le membre heurtait l'obstacle lors de son passage. Le troisième scénario a été nommé : échec, celui-ci survenait lorsque le membre postérieur de tête heurtait l'obstacle au début de la phase de balancement. Dans ce scénario il n'y avait pas de lever du membre postérieur en préparation à l'évitement de l'obstacle et le membre passait l'obstacle seulement grâce à un «stumbling corrective reflex» (pour plus de détails voir (95)).

## **8. Reconstruction des lésions et évaluation de la taille des lésions**

Suivant la fin de la collecte de données expérimentales, 6 semaines suivant la lésion, une perfusion intra-cardiaque a été performée chez les 3 chats afin de les euthanasier et fixer les tissus importants (cerveau et moelle épinière). Pour ce faire l'anesthésie a été induite à l'aide d'une injection intramusculaire d'une solution de kétamine (10 mg/kg) et de glycopyrrolate (0,01 mg/kg). Par la suite un cathéter intra-veineux a été posé afin d'administrer 0,5 mm d'héparine, pour éviter la coagulation du sang, et 0,44 ml/kg de pentobarbital, pour effectuer une anesthésie complète. Une première incision a été faite dans la peau sous le diaphragme afin de le couper. Les côtes ont ensuite été coupées afin d'exposer le cœur. Une incision a été faite dans la pointe du ventricule gauche, une seringue de gavage y a été insérée et maintenue en place par une clip. L'oreillette droite a été

coupée et la circulation de 2L de PBS (1X), à l'aide d'une pompe a débutée afin d'évacuer le sang. Après le PBS, 2L de paraformaldéhyde 4% ont été envoyés dans la circulation afin de fixer le tissu.

Après la perfusion intra-cardiaque, la moelle a été extraite et post-fixée 12 heures dans une solution de paraformaldéhyde 16%. Par la suite, le tissu a été cryoprotégé dans une solution de sucrose 30%. Des coupes de 40  $\mu\text{m}$  ont été réalisées au cryostat. Une coupe sur trois a été montée sur une lame. Chaque coupe montée sur lame a subi une coloration au Luxol-FastBlue (0,1%, Sigma, S3382), qui colore la matière blanche, et une contre-coloration au Violet de crésyl (0,5%, Alfa Aesar, J64318) pour colorer la matière grise. Des images ont été capturées en microscopie à champ clair (Olympus BX63, Japon) à un grossissement de 4X. Les images ont ensuite été analysée à l'aide du logiciel *Cell Sens* (Olympus, Japon) afin de calculer l'aire totale de la moelle, l'aire totale de la cavité et l'aire totale de tissu sain restant.

## 9. Plan statistique

Toutes les données sont présentées en tant que valeurs moyenne  $\pm$ SEM. Les évaluations statistiques concernant les données de phases du lever du pied et phase du contact pour l'étude de la synchronisation ont été faites à l'aide du test F de Watson-William, dans le logiciel *Oriana 4* (Kovach Computing Services), puisqu'il s'agissait de données circulaires. Tous les autres tests statistiques ont été réalisés dans le logiciel *GraphPad Prism 6*. La normalité a été évaluée à l'aide du test de normalité d'Anderson-Darling. Nous avons tout d'abord effectué une ANOVA unidirectionnelle à mesures répétées. Lorsque l'ANOVA montrait un effet significatif le test Fisher LSD a été utilisé comme post-hoc pour déterminer la raison de cette variance. Lorsque des comparaisons multiples ont été faites, la méthode de Bonferroni a été utilisée pour ré-établir le niveau de signification et ainsi contrôler pour les faux-positifs. Les tests étaient unidirectionnels, puisque nos hypothèses étaient toujours définies vers l'amélioration motrice. Nous avons utilisé un seuil de signification statistique à  $p \leq 0,05$ .

## Chapitre 3 - Résultats

### 1. Une stimulation de la représentation du membre postérieur dans le cortex moteur à différents sites corticaux peut évoquer des types de mouvements différents

La stimulation électrique ciblant différents sites intra-corticaux pouvait produire différents types de mouvements chez le chat intact. Toutefois, suivant la contusion la variété de mouvements évoqués était diminuée et un seul type de mouvement était produit peu importe le site de stimulation choisi. La variété de mouvements produits a été évaluée sur un total de 18 sites de stimulation différents chez les 3 chats à l'état intact et 15 sites de stimulation suivant la contusion. À l'état intact 3 sites par cortex, chez chaque chat, ont été sélectionnés pour une analyse approfondie, puisqu'ils produisaient des mouvements visuellement différents. Suivant la contusion, puisque visuellement les mouvements semblaient indistincts, 2-3 sites par cortex, chez chacun des chats, a été sélectionnés pour l'analyse. La présence de variété dans les mouvements évoqués à l'état intact et la perte de variété suivant la contusion a été documentée en premier de façon visuelle par 2 expérimentateurs. Deuxièmement, une analyse de la cinématique, en aveugle, a été effectuée pour voir si les mouvements avaient des composantes distinctives.

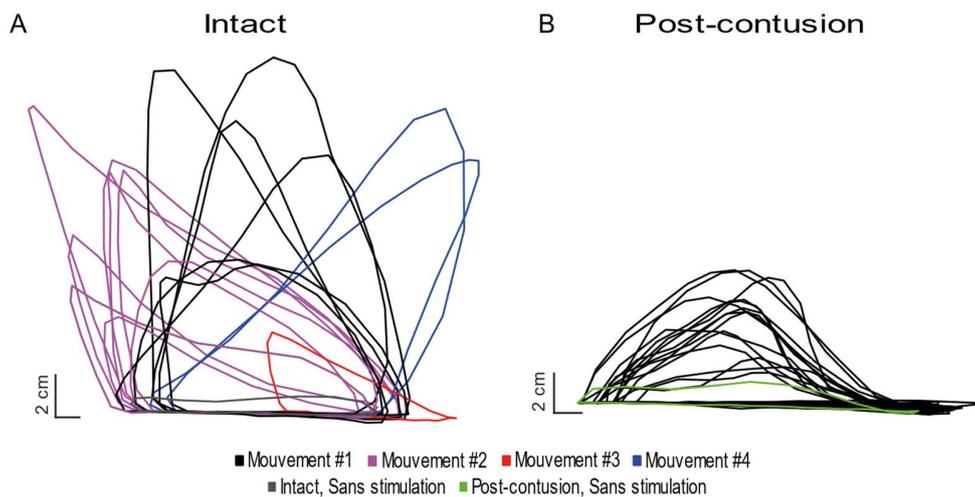


Figure 4. Variété des mouvements évoqués par la stimulation intra-corticale, avant et après contusion spinale. (A) À l'état intact la trajectoire du pied permettait, visuellement, de déceler 4 types de mouvements différents, selon l'emplacement du site de stimulation. (B) Après la contusion spinale, la variété de mouvements était perdue et seulement un type de mouvement était observé en analysant la trajectoire du pied.

Avant la lésion, 4 mouvements distincts ont été catégorisés visuellement, soit : la flexion vers l'arrière, la flexion avec une composante d'abduction, une flexion éthologique et l'extension. Lorsque la cinématique a été analysée, sans tenir compte des observations faites lors de la marche, il a été possible de distinguer 4 trajectoires du pied différentes (voir figure 4A). Ces différences de trajectoires observées montrent qu'il était possible d'obtenir plus d'un type de mouvement selon l'emplacement du site de stimulation dans le cortex moteur.

Après la contusion, tous les sites stimulés produisaient un mouvement de flexion débutant sous la hanche, lorsque la stimulation était délivrée près du lever du membre postérieur. Après la contusion la stimulation de tous les sites, chez les 3 chats, produisait un mouvement dont la trajectoire était similaire (voir figure 4B). Le seul changement observé d'un site à l'autre était la hauteur du pas atteinte. L'absence de différence entre les trajectoires obtenues par la stimulation de différents sites montre qu'il y avait perte de variété de mouvements suivant la contusion, en comparaison à la variété obtenue lors de stimulations à l'état intact.

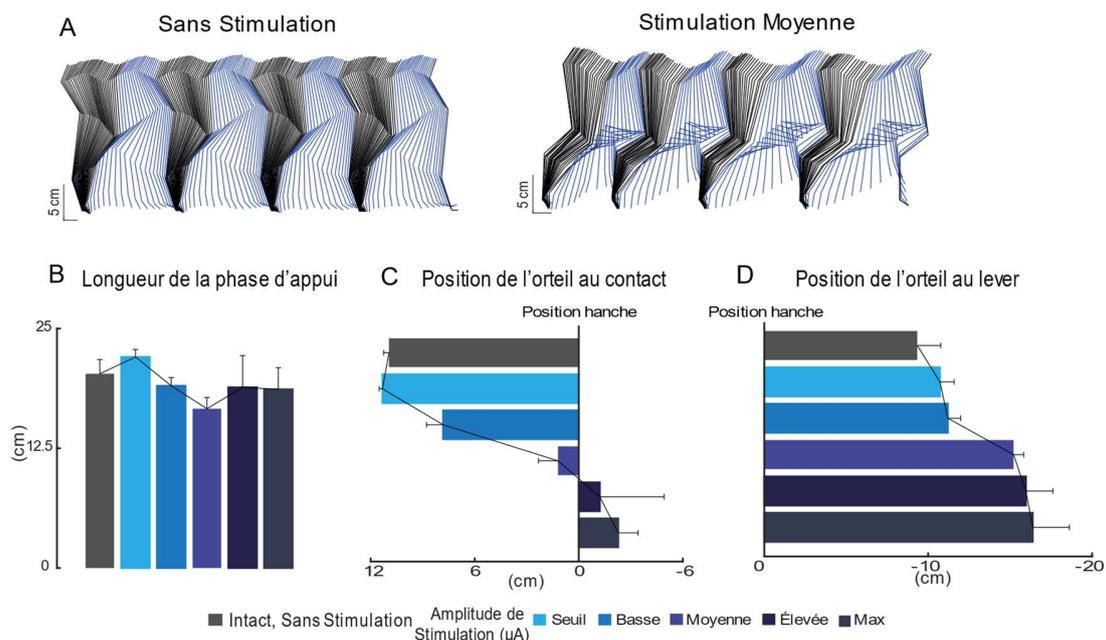


Figure 5. **Étude de cas d'un site de stimulation corticale chez un chat intact provoquant un mouvement d'extension.** (A) Diagramme en bâton lors de la marche sans stimulation (à gauche) et lorsqu'une amplitude de stimulation moyenne (à droite) était délivrée au moment du lever du membre. (B) La stimulation à ce site dans la matrice intra-corticale chez 1 chat ne provoquait pas de modification de la longueur totale parcourue durant la phase d'appui. (C) L'amplitude de la stimulation modulait la distance par rapport à la hanche à laquelle le pied faisait contact. (D) Des amplitudes de stimulation croissantes provoquaient une extension de la jambe vers l'arrière de la hanche plus importante, avant le lever du membre.

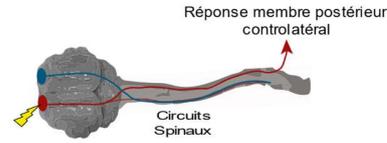
À l'état intact, seulement un site chez le chat #3 provoquait un mouvement de type extension (voir figure 5A). En analysant la cinématique du mouvement il a été possible de remarquer que la stimulation de ce site forçait le pied à faire contact sur le tapis dès que la stimulation était administrée. La figure 5C montre que plus l'amplitude de la stimulation était augmentée, plus le pied faisait contact près de la position hanche, jusqu'à être derrière la hanche au moment du contact. De plus, la figure 5D montre que le membre postérieur gauche était en plus grande extension vers l'arrière lorsque le lever du pied survenait (début de la phase de balancement). Toutefois, la distance totale parcourue sur le tapis durant la phase d'appui restait inchangée (voir figure 5B).

## **2. Caractérisation de l'effet de différents paramètres de stimulation sur la réponse motrice évoquée**

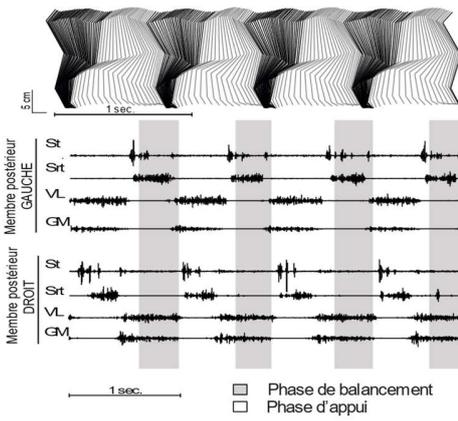
Lors de la locomotion chez le chat intact, la réponse motrice produite par la stimulation intracorticale cohérente était intégrée à la marche (Figure 6A-B-C). Celle-ci modifiait et amplifiait le patron locomoteur du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé en comparaison à la marche spontanée (voir Figure 6B-C). Nous avons utilisé une stimulation corticale unilatérale ciblant un seul cortex moteur lors de l'épisode locomoteur, afin de caractériser l'effet de différents paramètres de stimulation (amplitude, synchronisation et durée du train de stimulation) sur la réponse motrice évoquée des membres postérieurs chez le chat à l'état intact.

### A Moelle Épineuse Intacte

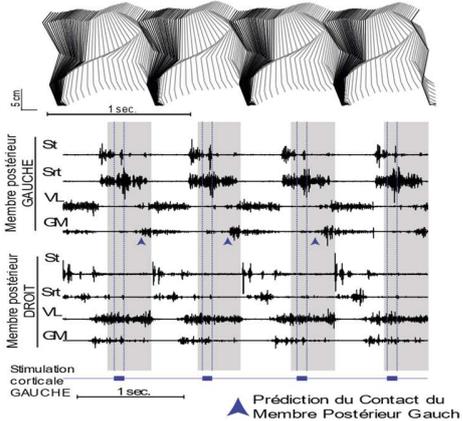
Stimulation corticale unilatérale cohérente à la locomotion



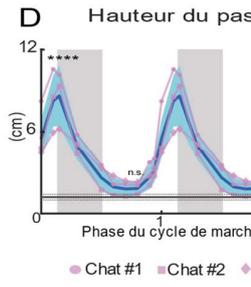
B



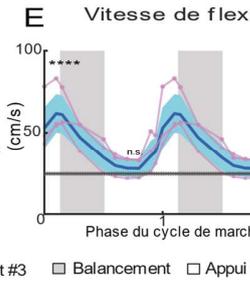
C



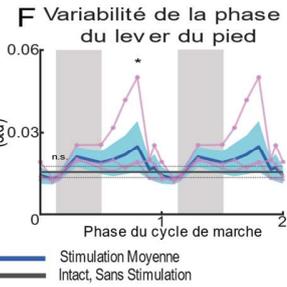
D



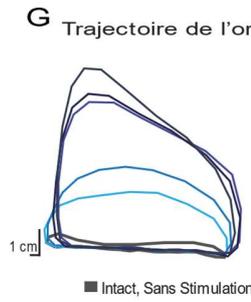
E



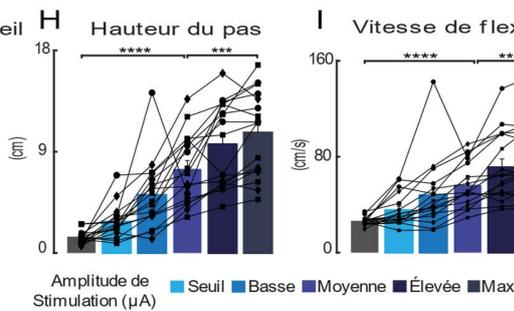
F



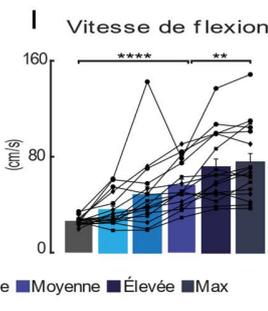
G



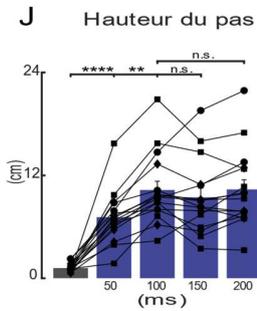
H



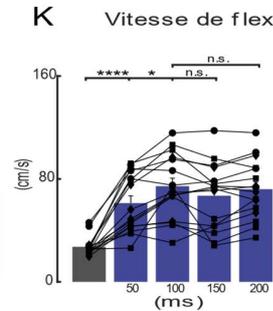
I



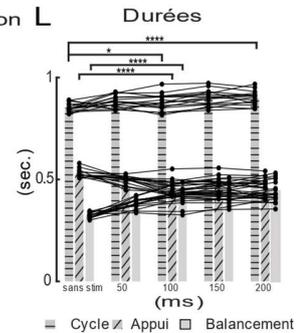
J



K



L



**Figure 6. Une stimulation corticale unilatérale modulait la cinématique du membre postérieur controlatérale chez le chat à l'état intact.** (A) Schéma représentatif de la neurostimulation unilatérale. La stimulation corticale modulait la locomotion du membre postérieur controlatéral par le biais de fibres descendantes. (B) Diagramme en bâton et activité EMG des membres postérieurs durant la marche sans stimulation à l'état intact. (C) Diagramme en bâton et activité EMG des membres postérieurs durant la marche lorsqu'une stimulation d'amplitude maximale était délivrée au cortex droit à l'état intact. Selon sa synchronisation dans le cycle de marche, la stimulation augmentait (D) la hauteur du pas, (E) la vitesse de flexion et (F) et la variabilité de la phase du lever du pied (n=17 sites, 3 chats). L'amplitude de la stimulation corticale modulait la cinématique de la marche (G) en modifiant la trajectoire de l'orteil et en augmentant (H) la hauteur du pas et la vitesse de flexion (I) (n=17 sites, 3 chats). La durée des trains de stimulation modulait peu (J) la hauteur du pas et (K) la vitesse de flexion. La durée du train de stimulation influençait la durée (L) totale du cycle de marche et la durée des phases de balancement et d'appui (n=16 sites, 3 chats). p : \*<0,05; \*\*<0,01; \*\*\*<0,001; \*\*\*\*<0,0001; n.s : non-significatif.

## **2.1 L'amplitude de la stimulation module la cinématique du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé**

Dans le but d'optimiser la réponse motrice évoquée et de contrôler la réponse motrice, il est possible de faire varier l'amplitude de stimulation. En observant la trajectoire de l'orteil controlatéral au cortex stimulé on remarque que de plus fortes amplitudes changeaient la forme de la trajectoire (voir figure 6G). Comme le montre la figure 6H-I le fait d'augmenter l'amplitude de la stimulation provoquait une augmentation de la hauteur du pas et de la vitesse de flexion, dans le membre postérieur controlatéral au cortex stimulé. En effet, sans stimulation le membre atteignait une hauteur du pas de  $1,46 \pm 0,15$  cm et une vitesse de flexion de  $26,53 \pm 0,84$  cm/s. Lorsqu'une amplitude de stimulation moyenne était appliquée le membre controlatéral au cortex stimulé atteignait une hauteur et une vitesse de flexion significativement plus grandes, soit  $10,70 \pm 0,91$  cm ( $p < 0,0001$ ) et  $75,21 \pm 7,44$  cm/s ( $p < 0,0001$ ). Une amplitude maximale augmentait significativement, en comparaison à une amplitude moyenne, la hauteur du pas ( $10,70 \pm 0,91$  cm;  $p < 0,001$ ) et la vitesse de flexion ( $75,21 \pm 7,44$  cm/s;  $p < 0,01$ ). La figure 7A-B montre que peu importe l'amplitude de la stimulation la hauteur du pas ( $p > 0,05$ ) et la vitesse de flexion ( $p > 0,05$ ) du membre postérieur ipsilatéral au cortex stimulé n'étaient pas significativement modifiées, illustrant la spécificité unilatérale de la stimulation intra-corticale. Nous avons montré la possibilité de contrôler le rendement moteur en modifiant l'amplitude de la stimulation et avons également mis en évidence que les effets observés sont spécifiques au membre controlatéral au cortex stimulé.

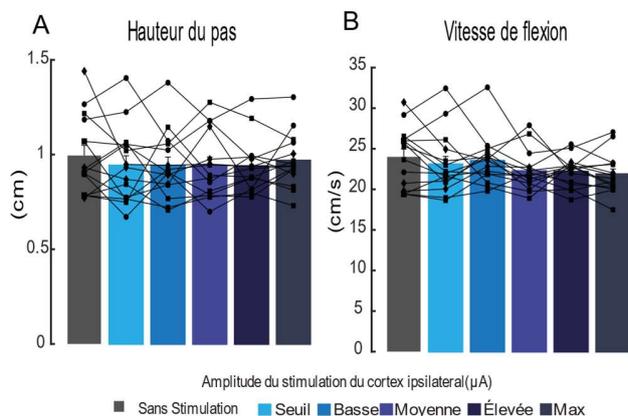


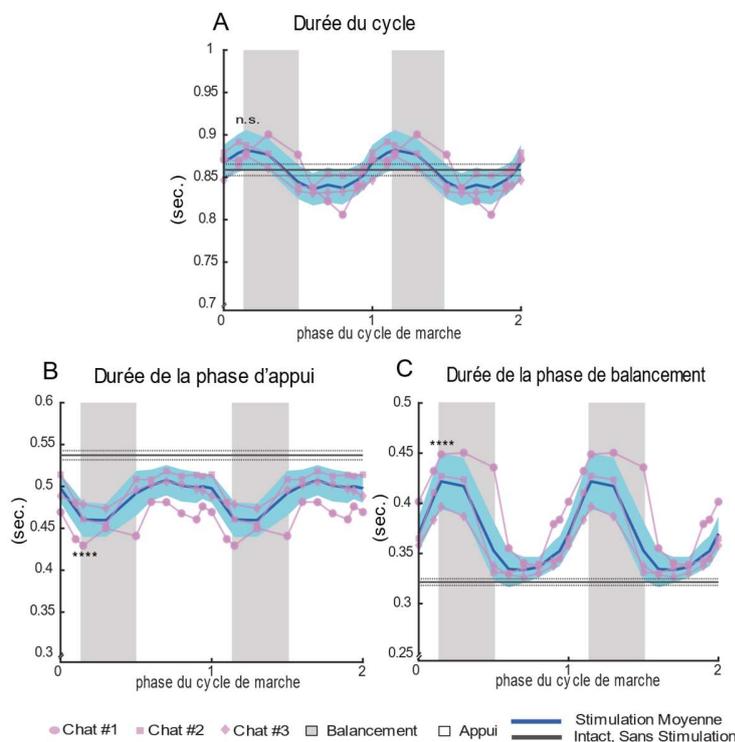
Figure 7. La stimulation corticale unilatérale ne modulait pas la cinématique du membre postérieur ipsilatéral au cortex stimulé chez le chat intact. L'amplitude de la stimulation corticale unilatérale ne modifiait pas (A) la hauteur du pas ni (B) la vitesse de flexion du membre postérieur ipsilatéral au cortex stimulé à l'état intact (n=17 sites, 3 chats).

## 2.2 La synchronisation de la stimulation module l'efficacité et la fiabilité de la réponse motrice évoquée chez le chat intact

Lorsqu'une stimulation phasique est utilisée, la synchronisation de celle-ci est importante afin qu'elle s'intègre naturellement à la locomotion. Pour déterminer la synchronisation optimale à laquelle délivrer cette stimulation phasique, nous avons testé différentes synchronisations correspondant à différents moments du cycles de marche du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé. Nous avons déterminé qu'une stimulation délivrée près du lever du membre postérieur visé, c'est-à-dire au début de la phase de balancement, produisait une réponse motrice optimale. Une réponse motrice était considérée optimale, chez le chat intact, lorsqu'elle produisait une augmentation maximale de la hauteur du pas et de la vitesse de flexion (voir figure 6D-E). Lorsqu'il n'y avait pas de stimulation, la hauteur du pas était de  $1,19 \pm 0,20$  cm et la vitesse de flexion de  $24,59 \pm 0,91$  cm/s. Une stimulation délivrée près de la phase du lever augmentait significativement la hauteur du pas à  $8,04 \pm 2,21$  cm ( $p < 0,0001$ ) et la vitesse de flexion à  $58,83 \pm 11,71$  cm/s ( $p < 0,0001$ ) au travers de tous les sites de stimulation testés (n=17 sites, n=3 chats), en comparaison à la marche sans stimulation. Lorsque la stimulation était délivrée au milieu de la phase d'appui, la hauteur du pas ( $1,98 \pm 0,72$  cm) et la vitesse de flexion ( $28,87 \pm 6,55$  cm/s) n'étaient pas significativement différents que lors de la marche sans stimulation ( $p > 0,05$ ).

À l'intérieur d'un même épisode locomoteur la phase du cycle à laquelle le lever du membre postérieur visé, soit le membre controlatéral au cortex stimulé, se produisait pouvait varier (voir figure 6F). Lorsqu'il n'y avait pas de stimulation, la variabilité de la phase du lever était de  $0,015 \pm 0,002$ . Lorsque la stimulation était délivrée près du lever la variabilité était de  $0,014 \pm 0,002$ , ce qui

n'était pas significativement différent de la marche sans stimulation ( $p>0,05$ ). Toutefois, lorsqu'elle était délivrée au milieu de la phase d'appui la variabilité augmentait significativement à  $0,025\pm 0,01$  ( $p<0,05$ ). Chaque fois qu'une stimulation intra-corticale était délivrée l'animal essayait de l'intégrer de façon cohérente dans son cycle de marche (voir figure 8A-B-C). Ceci était illustré par des modifications significatives dans la durée des phases d'appui et de balancement (appui :  $0,46\pm 0,02$  sec,  $p<0,0001$ ; balancement :  $0,42\pm 0,03$  sec,  $p<0,0001$ ), mais pas dans la durée totale du cycle ( $0,82\pm 0,02$  sec,  $p>0,05$ ), lorsqu'il y avait une stimulation près du lever du pied en comparaison à la marche sans stimulation (cycle :  $0,86\pm 0,01$  sec; appui :  $0,54\pm 0,01$  sec; balancement :  $0,322\pm 0,003$  sec). Cette intégration semblait plus facile et naturelle lorsque la stimulation provoquant la flexion du membre postérieur était envoyée à un moment où elle pouvait aider le mouvement, soit au début de la phase de balancement lorsque le membre se soulevait naturellement et fléchissait, que lorsqu'elle s'y opposait. Ceci se traduisait par une hauteur du pas et une vitesse de flexion augmentée, en comparaison à la marche sans stimulation, ainsi qu'une variabilité de la phase de lever comparable à la locomotion spontanée lorsque la stimulation était délivrée près du lever. D'où l'importance de la cohérence de la stimulation corticale.



**Figure 8. La synchronisation de la stimulation intra-corticale unilatérale dans le cycle de marche influençait la structure du cycle.** (A) La durée du cycle de marche n'était pas modifiée par la stimulation corticale unilatérale peu importe la synchronisation de celle-ci dans le cycle. (B) La durée de la phase d'appui était modulée par la synchronisation de la stimulation intra-corticale. (C) La durée de la phase de balancement était prolongée lorsque la stimulation était délivrée durant celle-ci. (n=17 sites, 3 chats)  $p : **** < 0,0001$ ; n.s : non-significatif.

### 2.3 Durée du train de stimulation

La durée du train de stimulation peut jouer un rôle sur la durée et le type de mouvement évoqué (47, 48). Il s'agit donc d'un autre paramètre de stimulation pouvant potentiellement permettre un contrôle de la réponse motrice évoquée. Toutefois, nos données montrent que la durée du train de stimulation était un paramètre de stimulation jouant un rôle moindre dans la modulation de la réponse motrice. Lorsque l'animal marchait spontanément (voir figure 6J-K), la hauteur du pas était de  $1,19 \pm 0,13$  cm et la vitesse de flexion de  $27,24 \pm 1,80$  cm/s. Un train de stimulation de 50 ms permettait d'augmenter de façon significative la hauteur du pas à  $7,12 \pm 0,76$  cm ( $p < 0,0001$ ) et la vitesse de flexion à  $61,22 \pm 5,63$  cm/s ( $p < 0,0001$ ) en comparaison à la locomotion sans stimulation. Lorsque la durée était prolongée à 100 ms, un gain significatif dans la hauteur du pas ( $10,29 \pm 1,01$  cm,  $p < 0,01$ ) et la vitesse de flexion ( $74,37 \pm 6,20$  cm/s;  $p < 0,05$ ) atteintes était possible en comparaison à un train de 50 ms. Toutefois, aucun gain significatif ( $p > 0,05$ ) n'était observé lorsque la durée du train de stimulation était de 150 ou 200 ms en comparaison à 100 ms.

Lors de la marche sans stimulation, la durée du cycle était de  $0,85 \pm 0,01$  sec., la durée de la phase de balancement de  $0,32 \pm 0,01$  sec. et la durée de la phase d'appui de  $0,53 \pm 0,02$  sec (voir figure 6L). Lorsqu'un train de stimulation de 100 ms était utilisé, la durée du cycle augmentait significativement à  $0,88 \pm 0,01$  sec. ( $p < 0,05$ ), la phase de balancement augmentait significativement à  $0,42 \pm 0,01$  sec. ( $p < 0,0001$ ) et la durée de la phase d'appui était réduite significativement à  $0,46 \pm 0,01$  sec. ( $p < 0,0001$ ), en comparaison à la marche sans stimulation. Lorsqu'un train de 200 ms était utilisé, la durée du cycle était de  $0,90 \pm 0,01$  sec., la durée de la phase de balancement de  $0,44 \pm 0,01$  sec. et la durée de la phase d'appui de  $0,46 \pm 0,01$  sec. En comparaison à la marche sans stimulation, la durée du cycle ( $p < 0,0001$ ) et de la phase de balancement ( $p < 0,0001$ ) étaient significativement augmentées et la durée de la phase d'appui significativement réduite ( $p < 0,0001$ ). Toutefois en comparaison à ces valeurs lorsqu'un train de 100 ms était utilisé, le train de 200 ms augmentait non-significativement la durée du cycle et de la phase de balancement et réduisait non-significativement la durée de la phase d'appui.

Un train de stimulation de courte durée (50 ms) produisait une moins grande augmentation de la hauteur du pas et la vitesse de flexion qu'un train de longue durée (100ms). Toutefois, une augmentation de la durée du train affectait la durée du cycle et des diverses phases. Bien que la différence n'était pas significative entre 100 et 200ms, il y avait toutefois une tendance à

l'augmentation. Il était donc important de choisir une durée de train permettant une augmentation de la réponse motrice et provoquant la moins grande perturbation de la locomotion. Ce paramètre de stimulation semblait donc contrôler la durée du mouvement plutôt que sa trajectoire.

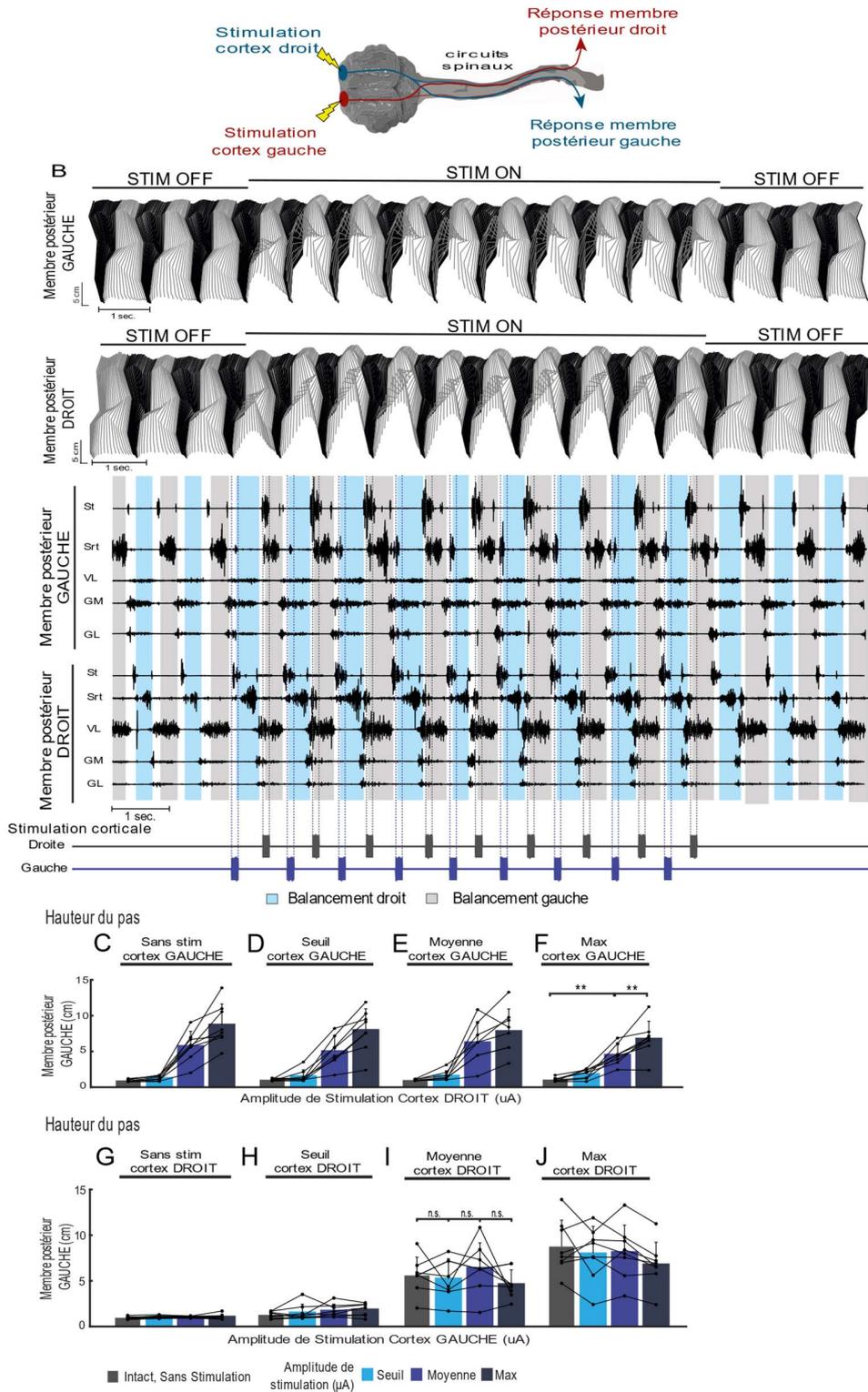
### **3. Une stimulation bi-corticale permet de moduler spécifiquement la cinématique des pattes postérieures de façon alternée chez le chat intact**

La présence de fibres non-croisées dans le tractus cortico-spinal connectant le cortex moteur et le membre ipsilatéral soulevait certaines questions quant à leur rôle sur le contrôle moteur, malgré leur petit nombre (67). Notre principale préoccupation pour l'utilisation de la stimulation bilatérale était de s'assurer que la stimulation d'un cortex moteur augmentait la réponse motrice seulement du membre controlatéral à ce cortex et ce peu importe si l'autre cortex était stimulé ou non. Une stimulation du cortex droit devait provoquer une augmentation de la hauteur du pas du membre postérieur gauche, mais ne pas affecter le membre droit. De plus, une stimulation du cortex gauche devait augmenter la hauteur du membre droit, mais pas celle du membre gauche.

Afin de répondre à cette question nous avons utilisé 16 différentes combinaisons d'amplitude de stimulation durant la stimulation bi-corticale alternée. La figure 9C-D-E-F montre que quelle qu'était l'amplitude de la stimulation du cortex gauche, la hauteur du membre postérieur gauche était dictée par l'amplitude de la stimulation du cortex droit. Lorsque la stimulation dans le cortex gauche était constante à une amplitude maximale (voir figure 9F) et que le cortex droit ne recevait aucune stimulation, la hauteur du pas gauche était de  $1,08 \pm 0,29$  cm. Lorsque la stimulation du cortex droit augmentait à une amplitude moyenne la hauteur du pas gauche augmentait de manière significative à  $4,55 \pm 0,66$  cm ( $p < 0,01$ ), en comparaison à la marche sans stimulation. La hauteur à gauche augmentait significativement à  $6,77 \pm 2,76$  cm ( $p < 0,01$ ) lorsque l'amplitude de stimulation du cortex droit était maximale, en comparaison à la marche avec une stimulation moyenne du cortex droit. Puisque l'amplitude du cortex gauche était constante, le fait de voir une augmentation de la hauteur du pas du membre postérieur gauche lorsque l'amplitude de stimulation du cortex droit augmentait montre que la hauteur du pas du membre postérieur gauche était dictée par l'amplitude de la stimulation du cortex droit. Ceci montre le contrôle spécifique possible sur la réponse motrice grâce à la stimulation bilatérale.

## A Moelle épinière Intacte

### Stimulation corticale bilatérale altérée cohérente à la locomotion



**Figure 9. La stimulation bi-corticale alternée permettait de moduler la cinématique de la marche et produisait un effet spécifique au membre controlatéral au cortex stimulé chez le chat intact.** (A) Représentation schématique de la neurostimulation bi-corticale. Les cortex droit et gauche étaient stimulés de façon cohérente et alternée durant la locomotion. Une stimulation du cortex droit provoquait une réponse dans le membre postérieur gauche. Une stimulation du cortex gauche produisait une réponse dans le membre postérieur droit. Cet effet était médié par des fibres descendantes. (B) Diagramme en bâton et activité EMG des membres postérieurs droit et gauche durant la marche sans stimulation (stim OFF), avec stimulation bi-corticale (stim ON) et à nouveau sans stimulation (stim OFF) durant un même épisode locomoteur. (C-F) Hauteur du pas du membre postérieur gauche lorsque l'amplitude de la stimulation dans le cortex droit est modulée et qu'elle est combinée à différentes amplitudes de stimulation du cortex gauche : (C) sans stimulation, (D) seuil, (E) moyenne et (F) maximale (n=8 combinaisons de sites, 3 chats). (G-J) Hauteur du pas du membre postérieur gauche lorsque l'amplitude de la stimulation dans le cortex gauche est modulée et qu'elle est combinée à différentes amplitudes de stimulation du cortex droit : (G) sans stimulation, (H) seuil, (I) moyenne et (J) maximale (n=8 combinaisons de sites, 3 chats). p : \*\*<0,01; n.s : non-significatif.

La figure 9I montre que quelle qu'était l'amplitude de la stimulation délivrée au cortex gauche, la hauteur du membre postérieur gauche n'était pas significativement différente ( $p > 0,05$ ) si l'amplitude de stimulation du cortex droit restait constante (amplitude moyenne) et qu'elle était couplée à différentes amplitudes du cortex gauche : sans stimulation cortex gauche ( $5,59 \pm 2,00$  cm), seuil cortex gauche ( $5,24 \pm 2,18$  cm), moyenne cortex gauche ( $6,42 \pm 2,73$  cm,) ou maximum cortex gauche ( $4,65 \pm 1,55$  cm). L'étude du membre postérieur droit (données non présentées), a montré que la hauteur du membre droit était modulée par l'amplitude de la stimulation du cortex gauche. De plus, la hauteur atteinte n'était pas significativement différente lorsque l'amplitude dans le cortex gauche était constante et ce même si l'amplitude dans le cortex droit changeait. Ces résultats montrent que la stimulation d'un cortex augmentait la réponse motrice du membre controlatéral, peu importe ce qui survenait dans le cortex opposé, lorsqu'une stimulation bi-corticale alternée était utilisée lors d'un même épisode locomoteur. De plus, ces résultats montrent qu'il était possible d'utiliser la stimulation bi-corticale alternée afin de moduler la réponse motrice évoquée.

#### **4. Effets de la contusion spinale sur la locomotion et choix du délai post-contusion**

Au premier jour post-contusion, les 3 chats présentaient de très faibles réponses réflexes dans les deux membres postérieurs. Sept jours après la contusion, certaines réponses réflexes sont réapparues dans les 2 membres postérieurs chez les 3 chats, mais celles-ci étaient faibles. Au jour

14, de fortes réponses réflexes étaient observées chez les 3 chats. Ceci montre un retour graduel de l'excitabilité des circuits spinaux durant les 2 premières semaines suivant la contusion.

24h après la contusion les deux membres postérieurs des 3 chats étaient paralysés. Lors de la locomotion libre au sol, les membres postérieurs traînaient au sol et les chats se déplaçaient à l'aide de leurs membres antérieurs seulement. Lorsque ceux-ci étaient amenés à marcher sur le tapis roulant, ils se déplaçaient, spontanément, en utilisant seulement leurs membres antérieurs et le mouvement du tapis n'induisait pas de rythmes dans les membres postérieurs. Les 3 chats n'étaient pas capables de supporter leur poids et une forte stimulation périnéale était nécessaire afin d'évoquer quelques mouvements rythmiques qui étaient rapidement épuisables et ne permettaient pas la marche. Ceci montre que la moelle avait une faible capacité de produire des mouvements rythmiques, mais qu'elle n'était pas assez excitable pour le faire spontanément, rapidement après la contusion.

Au jour 7 post-contusion, chaque chat présentait un niveau différent de capacités locomotrices pour la marche sur tapis roulant. Les chats #1 et #3 ne pouvaient pas supporter leur propre poids et aucun mouvement rythmique n'était produit spontanément, même avec l'aide du mouvement du tapis roulant. Lorsqu'une stimulation périnéale forte était appliquée et une aide au support de poids donnée, quelques mouvements rythmiques étaient produits dans les membres postérieurs, mais pas assez pour faire plusieurs cycles de marches consécutifs. Chez le chat #2 lors de la marche spontanée sur le tapis roulant, le mouvement du tapis provoquait l'apparition de quelques mouvements rythmiques dans les membres postérieurs. Toutefois, le chat n'était pas capable de supporter seul son poids avec ses membres postérieurs et se déplaçait à l'aide de ses membres antérieurs. Lorsqu'une aide pour le support de poids était donnée et une stimulation périnéale forte appliquée, des rythmes locomoteurs étaient produits et le chat pouvait marcher pour quelques cycles consécutifs.

Les chats #1 et #2, au jour 14, pouvaient spontanément produire plusieurs cycles de marches consécutifs avec support de poids, alternation rythmique et placements plantaires, sans besoin d'aide externe. Le chat #3 pouvait aussi marcher spontanément avec une alternation rythmique et avec support de poids, mais nécessitait une aide pour la stabilisation latérale.

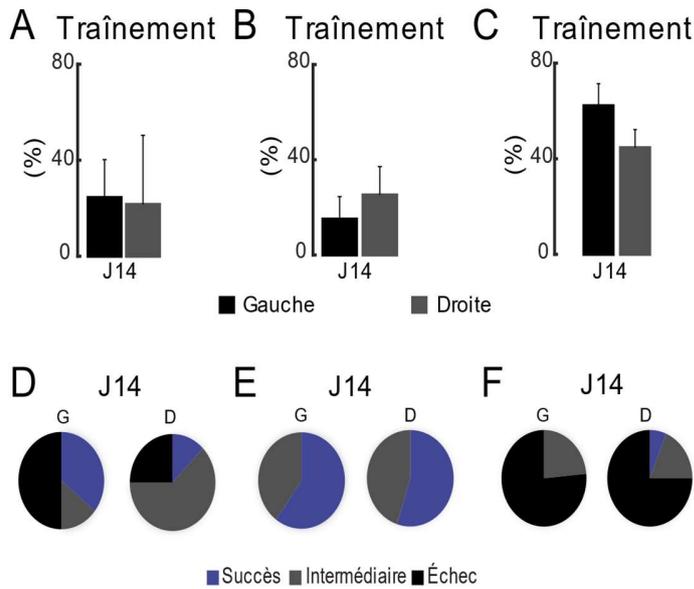


Figure 10. Niveau de déficits de traînement des membres postérieurs et du contrôle volontaire du mouvement au jour 14 post-lésion. Pourcentage de traînement des membres postérieurs gauche et droit des chats (A) #1, (B) #2 et (C) #3 au jour 14 post-lésionnel (J14). Capacités des chats (D) #1, (E) #2 et (F) #3 à effectuer la tâche d'évitement d'obstacles au jour 14 post-lésionnel.

À la 2<sup>e</sup> semaine post-lésion, lorsqu'ils pouvaient marcher spontanément sans aide externe au support de poids, chaque chat présentait un niveau de traînement du pied différent (voir figure 10A-B-C). Le chat #1 présentait  $24,43 \pm 15,82\%$  de traînement du pied gauche et  $21,56 \pm 28,80\%$  de traînement du pied droit. Le chat #2 présentait  $15,08 \pm 9,43\%$  de traînement du pied gauche et  $25,19 \pm 11,94\%$  de traînement du pied droit. Le chat #3 présentait  $62,17 \pm 9,23\%$  de traînement du pied gauche et  $45,61 \pm 7,58\%$  de traînement du pied droit. De plus le chat #3 avait besoin d'une aide externe pour la stabilisation latérale.

À l'état intact, les 3 chats présentaient 100% de réussite à la tâche de passage d'obstacles. Au jour 7 après la contusion, aucun chat ne pouvait effectuer cette tâche. Au jour 14 post-contusion, les résultats à ce test étaient variables pour chaque chat et pour chaque membre postérieur (voir figure 10D-E-F). Le chat #1 présentait 50% d'échecs, 14% d'intermédiaires et 36% de réussites pour le membre gauche et 25% d'échecs, 63% d'intermédiaires et 12% de réussites pour le membre droit. Le chat #2 présentait 40% d'intermédiaires et 60% de succès pour le membre gauche et 45% d'intermédiaires et 55% de succès pour le membre droit. Le chat #3 présentait 76% d'échecs et 24% d'intermédiaires pour le membre gauche et 75% d'échecs, 19% d'intermédiaires et 6% de succès pour le membre droit. Il y avait donc un retour du contrôle volontaire du mouvement durant la 2<sup>e</sup> semaine post-contusion, mais celui-ci était toujours déficitaire.

Suivant une contusion spinale une stimulation intra-corticale phasique dans la représentation du membre postérieur du cortex moteur ne produisait pas de réponse motrice dans les membres postérieurs lorsque le chat était immobile (données non présentées). Ce phénomène a été observé durant toute la période post-contusion (5-6 semaines). Toutefois, des réponses motrices à la stimulation étaient observées lorsque la stimulation était délivrée durant la marche. Ceci montre que suivant la contusion la stimulation corticale seule n'était plus suffisante pour produire une réponse motrice et la présence d'une intention de produire un mouvement était nécessaire pour que la stimulation corticale influence la flexion du membre. Le premier moment suivant la contusion où il était possible d'observer un effet de la stimulation sur la réponse motrice était durant la deuxième semaine post-contusion et ce chez les trois chats. Ceci correspondait au moment où les chats étaient capables de supporter leur propre poids lors de la marche ou nécessitait peu d'assistance.

La deuxième semaine suivant la contusion correspondait à un moment où les chats commençaient à supporter seuls leur poids, mais où il y avait encore présence de traînement du pied et de déficits du contrôle volontaire. De plus, c'est à ce moment que la stimulation commençait à être efficace. C'est pourquoi nous avons établi ce moment en tant que délai aigu suivant la contusion.

## **5. Caractérisation de l'effet de différents paramètres de stimulation sur la réponse motrice évoquée suivant une contusion thoracique**

Lors de la locomotion suivant une contusion spinale thoracique bilatérale, la réponse motrice produite par la stimulation intra-corticale cohérente s'intégrait à la marche (Figure 11A-B-C). Celle-ci modifiait et amplifiait le patron locomoteur du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé en comparaison à la marche spontanée en plus de réduire les déficits de traînement du pied (voir Figure 11B-C). Nous avons utilisé une stimulation corticale unilatérale afin de caractériser l'impact de différents paramètres de stimulation (amplitude, synchronisation, durée du train de stimulation) sur la réponse motrice évoquée dans les membres postérieurs ainsi que sur la réduction des déficits locomoteurs.

## **5.1 L'amplitude de la stimulation module la cinématique des membres postérieurs et la réduction des déficits**

Dans l'optique d'utiliser cette technique en tant qu'outil d'aide à la production des mouvements lors de la réhabilitation il est important d'avoir un certain niveau de contrôle sur la réponse motrice évoquée et la réduction des déficits. Au cours de la deuxième semaine suivant la contusion, nous avons amené le membre postérieur controlatéral au cortex stimulé à atteindre des hauteurs de pas croissantes en augmentant graduellement l'amplitude de la stimulation (voir figure 11G). Lors de la marche sans stimulation, la hauteur du pas était de  $1,71 \pm 0,17$  cm. En comparaison, une amplitude moyenne augmentait significativement la hauteur à  $3,71 \pm 0,33$  cm ( $p < 0,0001$ ). Une amplitude maximale augmentait la hauteur du pas à  $4,68 \pm 0,41$  cm, ce qui était significativement plus grand que pour une stimulation d'amplitude moyenne ( $p < 0,01$ ). Ceci était aussi observé pour la vitesse de flexion (voir figure 11I). La vitesse de flexion durant la locomotion sans stimulation, avec stimulation moyenne et avec stimulation maximale était respectivement de  $26,99 \pm 1,86$  cm/s,  $37,42 \pm 2,51$  cm/s et  $45,36 \pm 3,18$  cm/s. Augmenter l'amplitude permettait de réduire le pourcentage de la phase de balancement où le membre traînait sur le tapis roulant (voir figure 11H).

Les chats présentaient environ  $25,10 \pm 1,80$  % de traînement sans stimulation. Une stimulation unilatérale d'amplitude moyenne réduisait significativement le traînement à  $17,47 \pm 1,95$  % ( $p < 0,001$ ) pour le membre controlatéral au cortex stimulé ( $n = 15$  sites,  $n = 3$  chats). Une stimulation d'amplitude maximale réduisait le traînement du pied ( $14,69 \pm 1,87$  %), mais pas de manière significative en comparaison à une stimulation moyenne ( $p > 0,05$ ).

A 2 semaines post-contusion

Stimulation corticale unilatérale cohérente à la locomotion

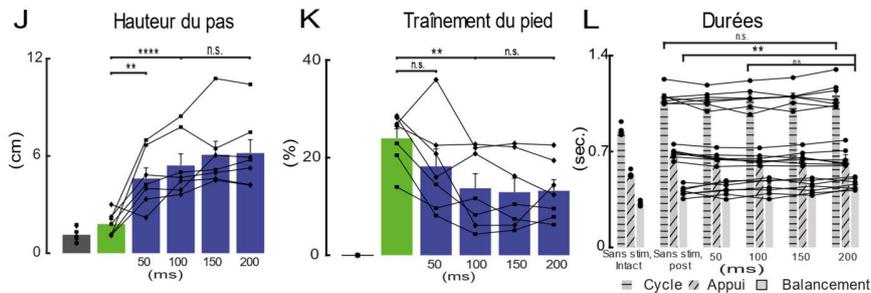
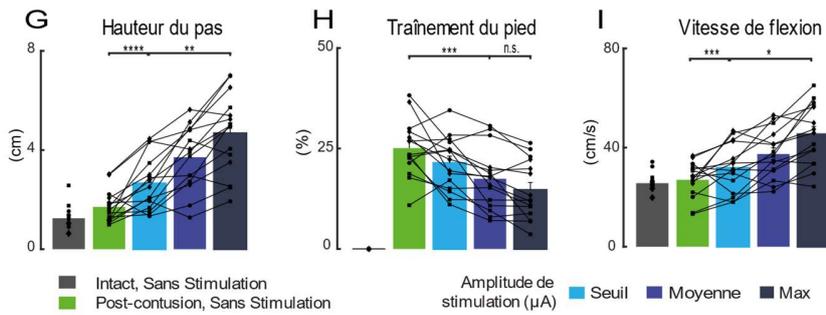
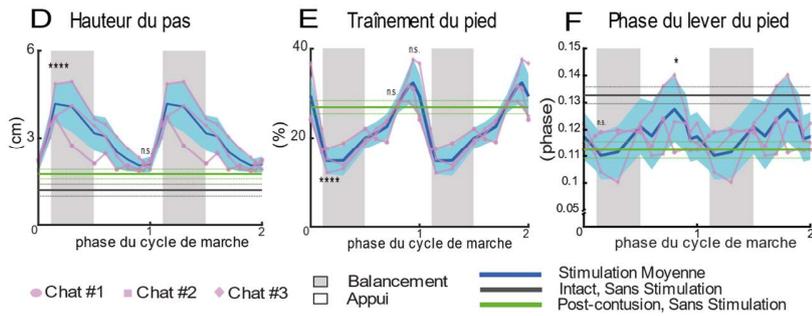
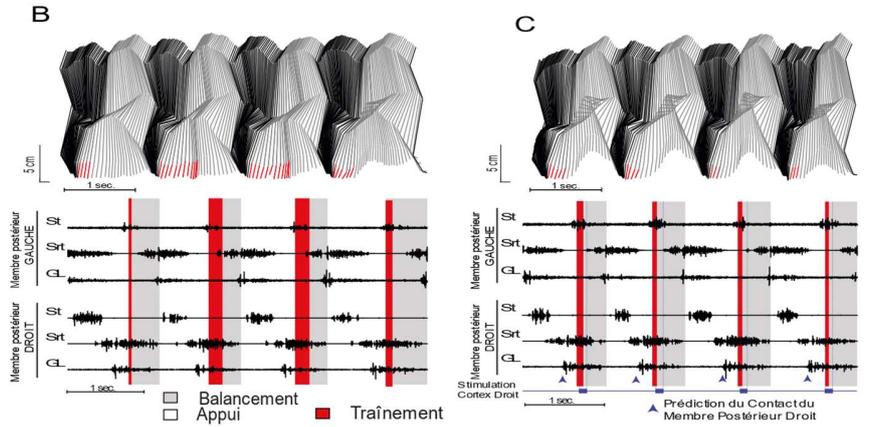
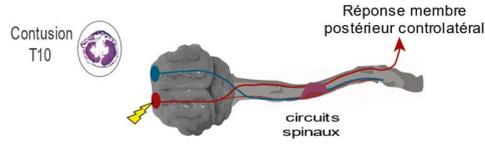


Figure 11. **Une stimulation corticale unilatérale modulait la cinématique du membre postérieur controlatéral chez le chat 2 semaines suivant une contusion spinale bilatérale à T10.** (A) Schéma représentatif de la neurostimulation unilatérale. La stimulation corticale modulait la locomotion du membre postérieur controlatéral par les fibres descendantes épargnées suivant la contusion spinale. (B) Diagramme en bâton et activité EMG des membres postérieurs durant la marche sans stimulation après la contusion. (C) Diagramme en bâton et activité EMG des membres postérieurs durant la marche avec une stimulation d'amplitude maximale délivrée au cortex gauche après la contusion. La synchronisation de la stimulation intra-corticale dans le cycle de marche modulait l'augmentation (D) la hauteur du pas, (E) la diminution des déficits de traînement du pied et (F) modifiait la phase du lever du pied du membre controlatéral au cortex stimulé (n=15 sites, 3 chats). L'amplitude de la stimulation corticale modulait (G) la hauteur du pas, (H) la réduction du traînement du pied et (I) la vitesse de flexion du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé (n=15 sites, 3 chats). La durée du train de stimulation modulait peu la (J) hauteur du pas et le (K) traînement du pied. La durée du train de stimulation influençait (L) la durée totale du cycle ainsi que la durée des phases de balancement et d'appui (n=7 sites, 3 chats). p : \*<0,05; \*\*<0,01; \*\*\*<0,001; \*\*\*\*<0,0001; n.s : non-significatif.

Tout comme à l'état intact, une stimulation électrique délivrée dans un seul cortex moteur n'avait pas d'effet sur le membre postérieur ipsilatéral au cortex stimulé suivant la contusion. La figure 12A-B montre que peu importe l'amplitude de la stimulation la hauteur du pas ( $p>0,05$ ) et le traînement du pied ( $p>0,05$ ) du membre postérieur ipsilatéral n'étaient pas significativement modifiés, illustrant la spécificité de la stimulation intra-corticale. La stimulation intra-corticale unilatérale cohérente à la marche nous permettait donc de réduire les déficits et de contrôler la hauteur du pas et la vitesse de flexion du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé suivant une contusion bilatérale à T10.

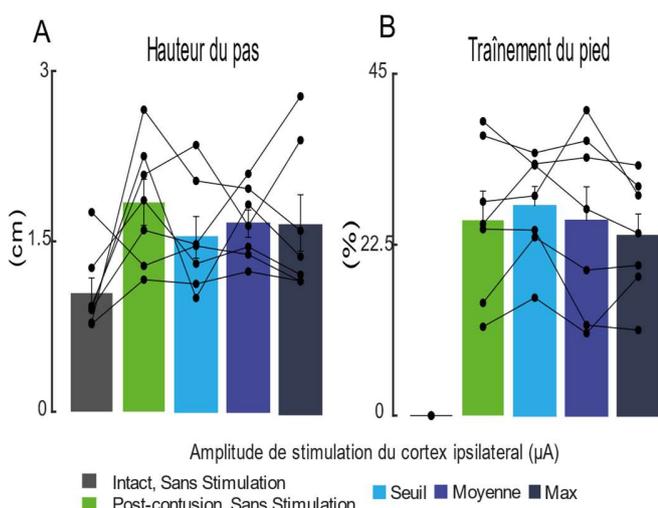


Figure 12. **La stimulation corticale unilatérale ne modulait pas la cinématique du membre postérieur ipsilatéral suivant une contusion spinale bilatérale à T10.** (A) L'amplitude de la stimulation corticale unilatérale ne modifie pas la hauteur du pas du membre postérieur ipsilatéral suivant la contusion. (B) L'augmentation de l'amplitude de la stimulation corticale unilatérale ne permet pas une réduction des déficits de traînement du pied ipsilatéral suivant la contusion spinale (n=7 sites, 3 chats).

## **5.2 La synchronisation de la stimulation module l'efficacité de la stimulation à augmenter la réponse motrice et réduire les déficits suivant la contusion**

À la suite d'une contusion spinale nous voulions déterminer le moment de synchronisation optimal dans le cycle de marche auquel délivrer la stimulation phasique. Chez le chat intact, une stimulation délivrée au début de la phase de balancement, près du lever du membre visé, produisait une augmentation maximale de la hauteur du pas et de la vitesse de flexion dans le membre controlatéral au cortex stimulé (voir figure 6D-E). Le même résultat était observé suivant la contusion (voir figure 11D-E). En effet, suivant la lésion, une stimulation délivrée près du lever du membre postérieur produisait une hauteur du pas de  $4,18 \pm 0,65$  cm, ce qui était significativement plus élevé que lors de la marche sans stimulation ( $1,75 \pm 0,17$  cm,  $p < 0,0001$ ). Tandis que la hauteur était de  $2,24 \pm 0,41$  cm lorsqu'elle était délivrée durant la phase d'appui ( $n = 15$  sites,  $n = 3$  chats), ce qui n'était pas significativement plus élevé que sans stimulation ( $p > 0,05$ ). En plus d'augmenter la réponse motrice, la stimulation corticale cohérente à la marche aidait à réduire le traînement du pied durant la locomotion. Sans stimulation, environ  $26,94 \pm 1,47\%$  de la phase de balancement était occupée par le traînement du pied. Une stimulation délivrée près du lever du membre visé réduisait le traînement à  $14,80 \pm 2,99\%$  ( $p < 0,0001$ ) en comparaison à  $27,66 \pm 2,06\%$  lorsqu'elle était délivrée au milieu de la phase d'appui ( $p > 0,05$ ). Une stimulation délivrée près du lever du pied, mais avant que celui-ci ne se lève naturellement, le forçait à se soulever trop tôt et avait tendance à induire, mais pas significativement, une augmentation du traînement ( $32,38 \pm 5,42\%$ ,  $p > 0,05$ ) en comparaison à la marche sans stimulation.

Suivant la lésion, peu importe la synchronisation de la stimulation, la durée du cycle et la durée des phases de balancement de d'appui n'étaient pas significativement modifiées ( $p > 0,05$ ), en comparaison à la marche sans stimulation (voir figure 13A-C). Lorsque la stimulation était délivrée au milieu de la phase de balancement, la phase du contact était significativement retardée ( $0,53 \pm 0,03$ ;  $p < 0,05$ ; voir figure 13D) en comparaison à la locomotion sans stimulation ( $0,50 \pm 0,01$ ). Lorsque la stimulation était délivrée durant la phase de balancement, la phase du cycle où le lever survient n'était pas significativement différente ( $0,110 \pm 0,009$  phase,  $p > 0,05$ ) que lors de la marche sans stimulation ( $0,110 \pm 0,002$  phase). Toutefois lorsque l'on stimulait durant la phase d'appui, la phase du lever était retardée significativement ( $0,13 \pm 0,01$  phase,  $p < 0,05$ ). Ce délai du lever du pied lorsque la stimulation était délivrée durant la phase d'appui était accompagné par un délai

dans l'activation du muscle St (voir figure 13F). Suivant la contusion, la stimulation délivrée près du lever produisait une augmentation dans l'activité du muscle St du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé. Toutefois, une stimulation durant la phase d'appui délivrée dans le cortex droit ne provoquait pas d'augmentation dans l'activité du St gauche, mais produisait un délai dans son activation en comparaison à l'activité musculaire sans stimulation. Une stimulation délivrée durant la phase d'appui du membre controlatéral au cortex stimulé, correspondant à la phase de balancement du membre ipsilatéral, n'avait aucun effet sur l'activité musculaire du membre ipsilatéral, soit le membre droit (voir figure 13F). La stimulation corticale produisait un effet spécifique au membre postérieur controlatéral au cortex stimulé. Ces résultats montrent qu'afin d'augmenter la réponse motrice, de réduire les déficits et de créer un mouvement à l'allure naturelle, il est important de délivrer la stimulation au moment du lever du membre postérieur.

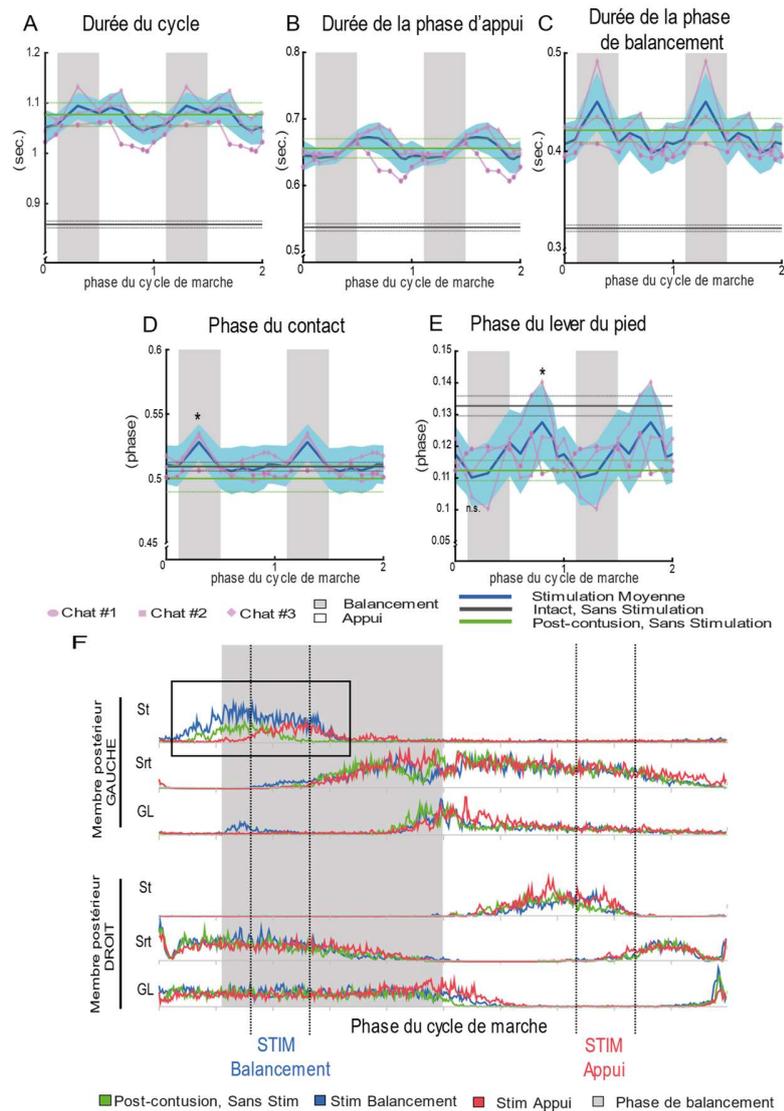


Figure 13. **La synchronisation de la stimulation intra-corticale unilatérale dans le cycle de marche influençait la structure du cycle de marche chez le chat après contusion spinale.** La synchronisation de la stimulation dans le cycle de marche n'influençait pas la durée (A) totale du cycle de marche, (B) de la phase d'appui et de (C) la phase de balancement suivant une contusion spinale. (D) La phase où survenait le contact du membre postérieur durant le cycle de marche était retardée lorsque la stimulation était délivrée au milieu de la phase de balancement. (E) La phase où survenait le lever du pied était retardée lorsque la stimulation était délivrée au milieu de la phase d'appui. (A-E; n=15 sites, 3 chats) (F) Activité EMG rectifiée, normalisée et moyennée de 2 fléchisseurs (St, Srt) et un extenseur (GL) des membres postérieurs sans stimulation (vert), lorsque la stimulation est délivrée au début de la phase de balancement (bleu) et lorsque la stimulation est délivrée au milieu de la phase d'appui (rouge). L'encadré met l'emphasis sur l'activité EMG de St un muscle bifonctionnel, mais principalement fléchisseur de la hanche. p :  $* < 0,05$ ; n.s : non-significatif.

### 5.3 Modulation de la durée du train de stimulation post-contusion spinale

Tout comme à l'état intact le fait de prolonger la durée du train de stimulation à plus de 100 ms suivant la contusion ne permettait pas une plus grande augmentation de la hauteur du pas. Il s'agissait donc toujours d'un paramètre de stimulation offrant peu de contrôle sur la réponse motrice évoquée, en comparaison à la synchronisation et à l'amplitude. Sans stimulation, les chats marchaient avec une hauteur de pas de  $1,80 \pm 0,27$  cm et  $23,95 \pm 1,99\%$  de traînement du pied (voir figure 11J-K). Une stimulation ayant un train de 50 ms permettait d'augmenter la hauteur du pas significativement ( $4,61 \pm 0,65$  cm,  $p < 0,01$ ), mais pas de réduire le traînement significativement ( $18,23 \pm 3,57\%$ ,  $p > 0,05$ ) en comparaison à la locomotion sans stimulation. Une stimulation ayant un train de 100 ms permettait d'augmenter la hauteur du pas et réduire le traînement significativement (hauteur :  $5,41 \pm 0,72$  cm,  $p < 0,0001$ ; traînement :  $13,71 \pm 3,01\%$ ,  $p < 0,01$ ) en comparaison à la locomotion sans stimulation. L'augmentation de la durée à 200 ms ne permettait pas de gain significatif pour l'augmentation de la hauteur du pas ( $6,18 \pm 0,82$  cm,  $p > 0,05$ ) et la réduction du traînement du pied ( $13,21 \pm 2,28\%$ ,  $p > 0,05$ ), en comparaison à une stimulation de 100 ms. La figure 11L montre que suivant la contusion une durée de 200 ms prolongeait la durée de la phase de balancement ( $0,46 \pm 0,01$  sec,  $p < 0,01$ ) de façon significative sans prolonger significativement la durée totale du cycle ( $1,11 \pm 0,03$  sec,  $p > 0,05$ ) et ou réduire celle de la phase d'appui ( $0,65 \pm 0,03$  sec,  $p > 0,05$ ), en comparaison à la marche sans stimulation (balancement :  $0,41 \pm 0,01$  sec, appui :  $0,69 \pm 0,04$  sec, cycle :  $1,10 \pm 0,02$  sec). La durée du cycle, de la phase de balancement et de la phase d'appui n'étaient pas significativement augmentée lorsque le train de stimulation était de 200 ms en comparaison à un train de 100 ms ( $p > 0,05$ ). Ces résultats montrent qu'après la contusion l'augmentation de la durée du train de stimulation passé 100 ms n'avait pas d'effet sur la hauteur du pas et la réduction des déficits, mais avait un faible effet sur la structure du cycle de marche. Ceci illustre le peu de contrôle sur la réponse motrice qu'offrait la modulation de ce paramètre de stimulation. Un train de stimulation de 100 ms offrait un effet maximal sur la réduction des déficits.

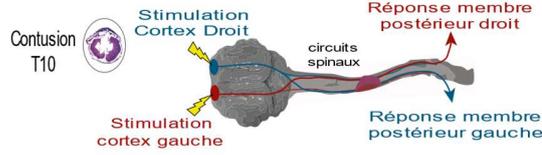
## **6. Une stimulation bi-corticale permet de moduler spécifiquement la cinématique des membres postérieurs de façon alternée suivant la contusion**

Suivant une contusion spinale, des phénomènes de plasticité et de réorganisation surviennent aux niveaux spinal et cortical. Ce type de lésion médullaire peut causer des lésions asymétriques et épargner du tissu. Cette asymétrie peut mener à un déséquilibre dans les connexions résiduelles reliant les circuits spinaux et le cortex moteur. Nous voulions donc nous assurer que la stimulation d'un cortex ne faisait pas entrave à la stimulation du deuxième cortex et à son effet sur le membre postérieur. Afin de répondre à cette question et d'établir s'il était possible de moduler la réponse motrice évoquée à l'aide d'une stimulation bi-corticale alternée nous avons testé différentes combinaisons d'amplitudes de stimulation délivrée dans chaque cortex. Tout comme avec la stimulation unilatérale, la stimulation électrique d'un cortex moteur avait un effet seulement sur son membre postérieur controlatéral, et ce, même si les deux cortex moteurs étaient stimulés de façon alternée durant l'épisode locomoteur.

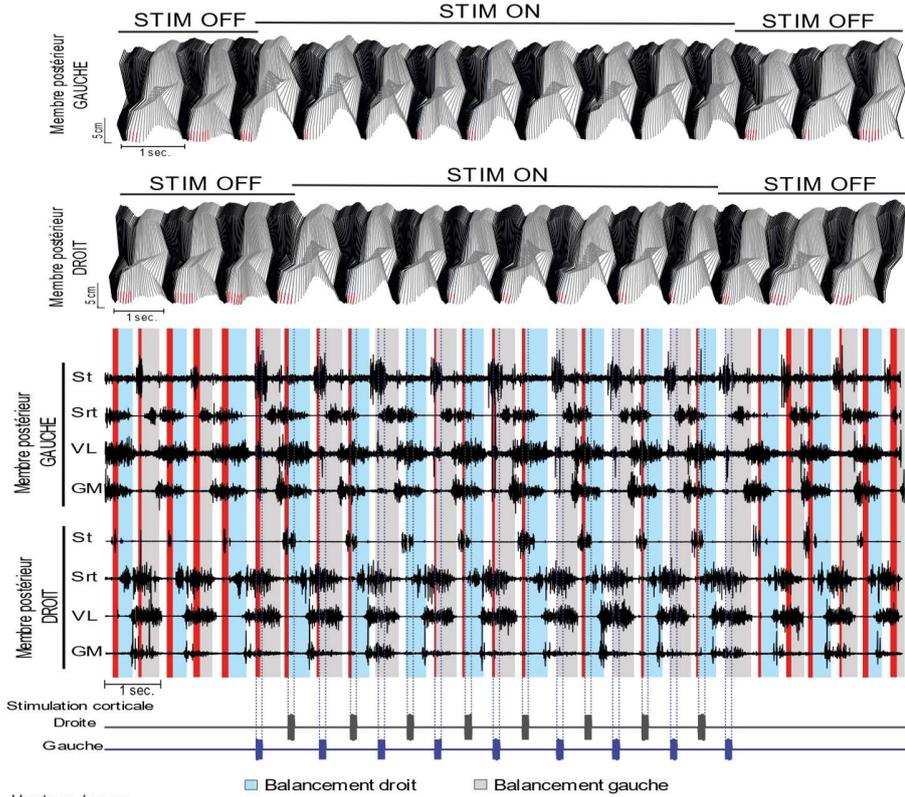
Tel qu'illustré dans la figure 14I, lorsqu'une stimulation d'amplitude maximale était délivrée dans le cortex droit et aucune stimulation dans le cortex gauche la hauteur du pas du membre gauche était de  $5,37 \pm 2,25$  cm. Si le cortex droit recevait une stimulation maximale et le cortex gauche une stimulation moyenne la hauteur du pas à gauche était de  $5,39 \pm 1,55$  cm. Si le cortex droit recevait une stimulation maximale et le cortex gauche une stimulation maximale la hauteur du pas à gauche était de  $5,17 \pm 1,45$  cm. Ces trois hauteurs n'étaient pas significativement différentes ( $p > 0,05$ ) démontrant que la hauteur du pas du membre postérieur gauche était influencée seulement par l'amplitude de la stimulation dans le cortex droit, peu importe l'amplitude de la stimulation délivrée au cortex gauche. L'étude du membre droit (données non présentées) a montré que la hauteur du membre postérieur droit était modulé par l'amplitude de la stimulation du cortex gauche. La hauteur atteinte n'était pas significativement différente lorsque l'amplitude dans le cortex gauche était constante et ce même si l'amplitude dans le cortex droit changeait. Ceci met l'accent sur le fait que la stimulation d'un cortex moteur avait un effet sur la réponse motrice évoquée du membre postérieur controlatéral seulement.

A 2 semaines post-contusion

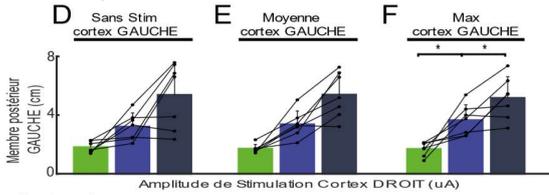
Stimulation corticale bilatérale altérée cohérente à la locomotion



B



Hauteur du pas



Hauteur du pas

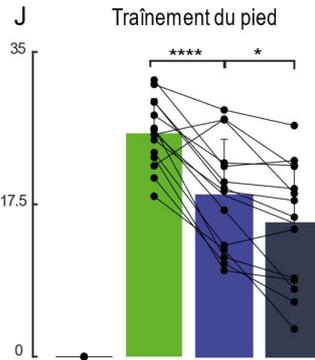
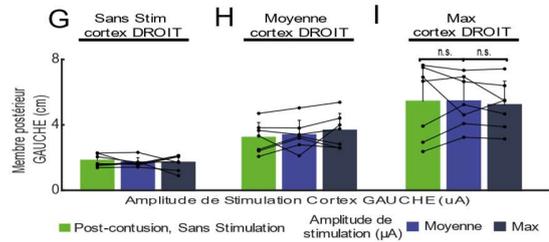


Figure 14. **La stimulation bi-corticale alternée permettait de moduler la cinématique de la marche et produisait un effet spécifique au membre postérieur controlatéral au cortex stimulé suivant la contusion spinale.** (A) Représentation schématique de la neurostimulation bi-corticale. Les cortex droit et gauche étaient stimulés de façon cohérente et alternée durant la locomotion. Une stimulation du cortex droit produisait une réponse dans le membre postérieur gauche. Une stimulation du cortex gauche produisait une réponse dans le membre postérieur droit. Cet effet était médié par des fibres descendantes épargnées par la contusion spinale. (B) Diagramme en bâton et activité EMG des membres postérieurs durant la marche sans stimulation (stim OFF), avec stimulation bi-corticale (stim ON) et à nouveau sans stimulation (stim OFF) durant un même épisode locomoteur. (C-E) Hauteur du pas du membre postérieur gauche lorsque l'amplitude de la stimulation dans le cortex droit était modulée et qu'elle était combinée à différentes amplitudes de stimulation du cortex gauche : (C) sans stimulation, (D) moyenne et (E) maximale (n=7 combinaisons de sites, 3 chats). (F-H) Hauteur du pas du membre postérieur gauche lorsque l'amplitude de la stimulation dans le cortex gauche était modulée et qu'elle était combinée à différentes amplitudes de stimulation du cortex droit : (F) sans stimulation, (G) moyenne et (H) maximale (n=7 combinaisons de sites, 3 chats). (I) Des amplitudes de stimulation croissantes lors de stimulation bi-corticale alternée permettaient de réduire les déficits de traînement du pied. p : \* < 0,05; n.s : non-significatif.

Un autre aspect important de la stimulation bi-corticale alternée était de pouvoir moduler la réponse motrice évoquée et la réduction des déficits suivant une contusion spinale. Tel qu'illustré dans la figure 14F, lorsqu'une stimulation d'amplitude maximale était délivrée dans le cortex gauche et aucune stimulation dans le cortex droit la hauteur du pas du membre postérieur gauche était de  $1,69 \pm 0,48$  cm. Lorsque le cortex gauche recevait une stimulation maximale et le cortex droit une stimulation moyenne la hauteur du pas à gauche était significativement augmentée à  $3,65 \pm 1,05$  cm ( $p < 0,05$ ), en comparaison à la marche sans stimulation du cortex droit et une stimulation maximale du cortex gauche. Lorsque le cortex gauche recevait une stimulation maximale et le cortex droit une stimulation maximale la hauteur du pas à gauche était augmentée significativement à  $5,17 \pm 1,45$  cm ( $p < 0,05$ ) en comparaison à la marche avec une stimulation moyenne du cortex droit et maximale du cortex gauche. Lors de la marche sans stimulation, pour les deux cortex (voir figure 14J), les deux membres postérieurs présentaient en moyenne  $25,66 \pm 4,0\%$  de traînement du pied. Une stimulation d'amplitude moyenne dans chaque cortex moteur permettait de réduire significativement le traînement des deux membres à  $18,53 \pm 6,43\%$  ( $p < 0,0001$ ). Le fait d'augmenter l'amplitude à une amplitude maximale permettait de réduire significativement le traînement à  $15,33 \pm 7,18\%$  ( $p < 0,05$ ), en comparaison à une amplitude moyenne. Ces résultats montrent notre capacité à contrôler la réponse motrice évoquée, en augmentant la hauteur du pas, et à réduire le traînement de chaque membre postérieur de façon séparée. Dans le contexte de contusions spinales bilatérales, pouvant causer des déficits asymétriques et faire en sorte que les besoins de chaque

membre soient différents, il est important de pouvoir agir sur chaque membre postérieur de façon distincte.

## **7. La neuroprothèse bi-corticale permet un certain niveau de précision de la synchronisation de la stimulation dans diverses situations**

Lors de l'étude de l'effet des différents paramètres de stimulation (amplitude et durée du train) sur la réponse motrice évoquée, excluant l'étude des effets de la synchronisation, à l'état intact et suivant une contusion spinale, le délai entre la détection du début de l'activité musculaire du GM ipsilatéral au cortex stimulé et le début de la stimulation était manuellement déterminé. Le délai choisi semblait produire une réponse motrice optimale. Nous avons étudié la précision à laquelle notre méthode de stimulation permettait de délivrer une stimulation durant la phase du cycle de marche produisant un effet optimal, dans un sous-ensemble des épisodes locomoteurs durant la stimulation unilatérale, à l'état intact (n=50 épisodes, n=476 stimulations) et post-contusion (n=40 épisodes, n=373 stimulations), et lors de stimulation bilatérale, à l'état intact (n=50 épisodes, n=581 stimulations) et post-contusion (n=40 épisodes, n=419 stimulations). Il a été observé qu'une stimulation délivrée dans une fenêtre (intervalle de confiance) correspondant à 20% du cycle, tant avant qu'après la contusion, produisait une réponse motrice optimale, en se basant sur les paramètres cinématiques. À l'état intact, cette fenêtre dans le cycle de marche correspondait à un intervalle de phase allant de 0,01 à 0,21 (voir figure 6D-E). Lors de stimulations unilatérales 83,40% de toutes les stimulations étaient délivrées à l'intérieur de cette fenêtre, tandis que 97,60% l'étaient lors de stimulations bilatérales alternées, à l'état intact (voir figure 15A-B). Après la contusion cette fenêtre temporelle était modifiée. Puisqu'une synchronisation trop tôt avant le lever semblait induire plus de traînement du pied que lors de la marche sans stimulation, l'intervalle de phase accepté était de 0,06 à 0,26 (voir figure 11D-E), représentant encore une fenêtre de 20% du cycle de marche. Lors de stimulations unilatérales 88,20% de toutes les stimulations étaient délivrées dans cette fenêtre, tandis que 98,09% l'étaient lors de stimulations bilatérales alternées (voir figure 15C-D). Ces résultats montrent que notre protocole de stimulation, tant lors de

stimulations unilatérales que bilatérales, offrait une bonne précision et fiabilité de la synchronisation de la stimulation tant avant qu'après la contusion.

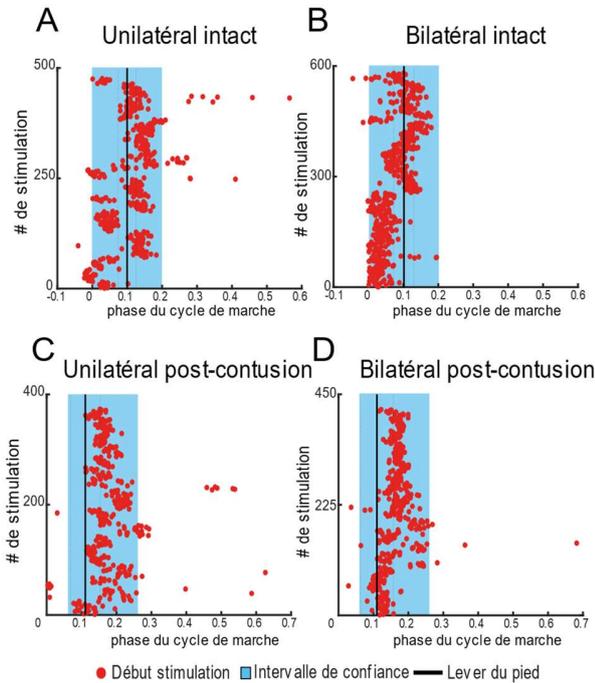


Figure 15. **Précision de la neuroprothèse à reconnaître le patron d'activité EMG correspondant au moment optimal du cycle de marche où délivrer la stimulation chez le chat intact et suivant une contusion spinale bilatérale.** Phase du cycle de marche dans laquelle le début de la stimulation survient lors de stimulations (A) unilatérales et (B) bilatérales à l'état intact. Phase du cycle de marche dans laquelle le début de la stimulation survient lors de stimulations (C) unilatérales et (D) bilatérales suivant une contusion spinale.

## 8. Évaluation de l'étendue du dommage tissulaire provoqué par la contusion

Bien que les 3 chats aient subi une contusion selon le même protocole, le dommage provoqué aux tissus spinaux variait d'un animal à l'autre. Chez le chat #1, la cavité cystique débutait plus tôt du côté droit que gauche et s'y terminait plus tard. Toutefois, à l'épicentre de la lésion la cavité était symétrique. Chez le chat #2, la cavité était symétrique tout au long de la lésion. Chez le chat #3, elle était asymétrique tout au long et plus importante à droite qu'à gauche. Chez les 3 chats, la cavité s'étendait sur une longueur totale d'environ 7,92 mm (chat#1), 4,92 mm (chat#2) et 7,92 mm (chat#3). La cavité débutait de façon caudale à la racine dorsale T9 (chat #1 :4mm; chat #2 :6 mm; chat #3 :3,36mm) et se terminait à la même hauteur (chat #2 et #3) ou caudal (chat #1 :1,08 mm) à la racine T10. Chez les 3 chats, la cavité n'était pas restreinte à l'épicentre et s'étendait de manière rostrale (chat #1 : 2,88 mm; chat #2 : 2,52 mm; chat #3 :3,60 mm) et caudale (chat #1 : 4,68 mm; chat #2 : 2,16 mm; chat #3 :4,32 mm) à l'épicentre. L'aire totale de la moelle étant couverte par la cavité, à l'épicentre de la lésion, variait chez chacun des chats. Le chat #1 présentait une aire totale d'environ 10,11% (voir figure 16A), le chat #2 de 20,35% (voir figure 16B) et le chat #3 de 30,89% (voir figure 16C). Une certaine partie de la matière blanche était donc encore

physiquement intègre. Dans la matière blanche, un faisceau important pour le contrôle volontaire du mouvement, le faisceau cortico-spinal (FCS) croisé était encore physiquement intact, mais en proportion différentes, chez chaque chat. Le FCS croisé était encore complètement intact à gauche et 85% à droite chez le chat #1, 85% à gauche et 90% à droite chez le chat #2 et 57% à gauche et 29% à droite chez le chat #3. Chez les 3 chats du côté droit et gauche de la moelle une certaine quantité du FCS non-croisé et des différents faisceaux réticulo-spinaux croisés et non-croisés et vestibulo-spinaux étaient toujours présents.

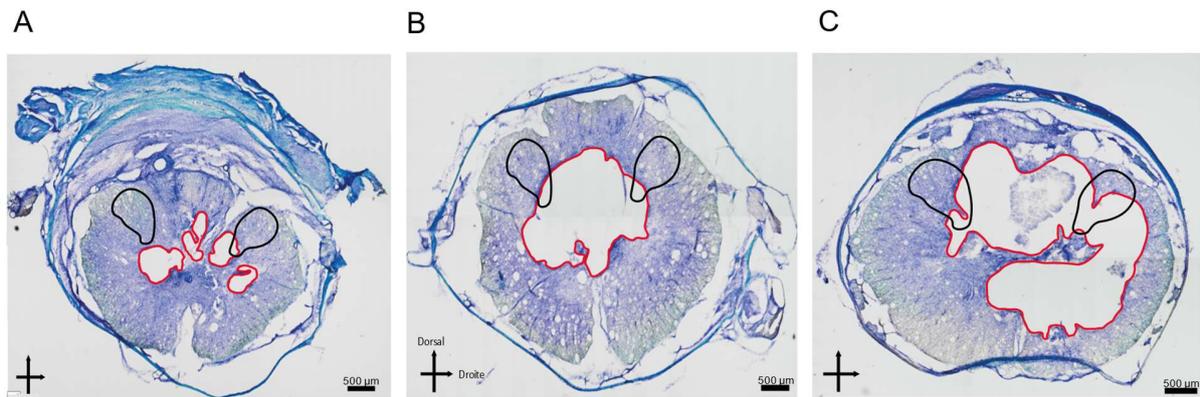


Figure 16. **Étendue de la cavité et du dommage tissulaire à l'épicentre de la contusion chez les 3 chats.** Les moelles lésées ont été colorées au Luxol Fast Blue et Violet de crésyl afin de marquer la substance blanche et les corps cellulaires, respectivement. Des photos de la coupe montrant l'épicentre de la contusion ont été prises à un grossissement de 4X pour (A) le chat #1, (B) le chat #2 et (C) le chat #3. Échelle : 500 µm. Rouge : cavité. Noire : projection du CST sain.

## **Chapitre 4 - Discussion**

La présente étude avait comme premier objectif d'étudier les effets sur le patron locomoteur d'une neuroprothèse utilisant une stimulation bi-corticale cohérente à la marche chez le chat à l'état intact et suivant une contusion spinale thoracique bilatérale. Le second objectif était d'évaluer le niveau de contrôle sur l'activité locomotrice permis par la stimulation bi-corticale alternée chez le chat intact et après la contusion, en faisant varier différents paramètres de stimulation (site, synchronisation, amplitude, durée). Nous avons montré que, tant à l'état intact que dès les premières semaines suivant la contusion bilatérale, notre méthode de stimulation bi-corticale était efficace pour augmenter la réponse motrice et réduire les déficits de traînement du pied. De plus, le niveau d'augmentation de la réponse ainsi que de la réduction du traînement était contrôlable grâce à la modulation des paramètres de stimulation.

### **1. Pourquoi cibler le cortex moteur**

Le cortex moteur est une structure importante dans le contrôle volontaire du mouvement (16) et le dommage dans ses connexions avec les circuits spinaux passant par le faisceau cortico-spinal est impliqué dans l'apparition du pied tombant (167). Il s'agit donc d'une cible de choix pour la stimulation électrique dans le but de potentialiser les phénomènes de plasticité post-lésionnelle afin de favoriser la récupération de la locomotion volontaire et la réduction des déficits locomoteurs suivant une lésion médullaire. De plus, tel qu'observé chez le rat (10), une neuroprothèse utilisant la stimulation du cortex moteur permet une récupération locomotrice plus globale et non spécifique à une tâche. En ciblant le cortex moteur nous cherchons à reproduire, de façon naturelle, les commandes motrices de haut niveau, impliquées dans le contrôle volontaire de mouvement. Nous avons donc décidé d'étudier les effets immédiats de la neuroprothèse bi-corticale, afin d'évaluer le potentiel du cortex moteur pour contrôler la réponse motrice et réduire les déficits locomoteurs suivant une contusion thoracique bilatérale.

### **2. Importance d'une stimulation délivrée en phase avec la marche**

Il existe une réelle valeur ajoutée à utiliser une stimulation phasique en cohérence avec la tâche effectuée en comparaison à une stimulation délivrée de manière continue durant la tâche (10, 124). Dans le cas de stimulations spinales, il a été démontré que l'utilisation de stimulations spatio-temporelles produit un effet nettement supérieur sur la récupération qu'une stimulation en continue

(9). Lors de la marche, une stimulation phasique, provoquant un mouvement de flexion, s'intègre de façon naturelle et produit une réponse motrice ainsi qu'une récupération optimale lorsqu'elle est délivrée près du moment du lever du pied (124, 128). C'est pourquoi nous avons choisi d'utiliser une stimulation phasique en cohérence avec la marche. Tel qu'observé précédemment (10) notre stimulation corticale produisait un effet optimal sur la réponse motrice, tant à l'état intact que suivant la contusion, lorsque le moment de synchronisation choisi se trouvait près du lever du pied (voir figures 6D-E et 11D-E). Le type de stimulation utilisé induisait une flexion du membre postérieur, un type de mouvement se produisant naturellement au début de la phase de balancement (17). Lorsque la stimulation était délivrée près du début de la phase de balancement, celle-ci pouvait donc amplifier le mouvement naturellement produit et ainsi produire un effet optimal sur la réponse motrice. De plus, suivant la contusion, la réduction du traînement a été étudiée afin de déterminer si la réponse motrice produite était optimale ou non. Par définition, le traînement du pied débute au même moment que la phase de balancement. C'est pourquoi nous voyions un effet maximal sur la réduction du traînement lorsque la synchronisation choisie se rapprochait du début de cette phase. Lorsque la synchronisation choisie correspondait à un moment où le chat n'avait pas encore naturellement débuté sa phase de balancement, aucune réduction des déficits de traînement n'était observée. Dans ce cas, la stimulation était non-cohérente puisqu'elle était envoyée à un moment où le membre postérieur était en contact avec le sol et produisait majoritairement un mouvement d'extension. Elle n'aidait donc pas le mouvement naturellement produit. Le but ultime du développement de cette neuroprothèse bi-corticale est de pouvoir l'utiliser en tant qu'outil d'aide au mouvement lors de la réhabilitation. Après une lésion de la moelle épinière, certains phénomènes locomoteurs indésirables peuvent survenir lors de la réhabilitation et s'accompagner de rétroaction sensorielle non-cohérente (92-94) lorsque la locomotion est déficitaire, ce que l'on cherche à éviter. Pour ce faire, il est donc nécessaire de permettre la production d'un patron de marche le plus rapproché de l'état intact possible lors de la rééducation. Par l'utilisation de la neuroprothèse nous cherchons à reproduire les patrons d'activations naturels du système nerveux pour aider la réhabilitation.

### **3. Contribution différentielle de chaque paramètre de stimulation à l'efficacité du contrôle de la réponse motrice**

L'étude de l'impact des différents paramètres de stimulation sur la réponse motrice évoquée nous a montré que certains paramètres ont une influence supérieure sur le contrôle de la réponse motrice.

À l'état intact, le site de stimulation choisi dans la matrice d'électrodes avait une influence sur la trajectoire et le type de mouvement produit. Différents types de mouvements, allant de la flexion à l'extension, pouvaient être évoqués selon le site de stimulation choisi. Ceci influençait l'intégration naturelle du mouvement dans le cycle de marche de l'animal. Toutefois, cette variété était perdue suivant la contusion. Puisque chaque site de la matrice produisait le même mouvement, le site choisi jouait un rôle inférieur dans la production d'un mouvement pouvant s'intégrer naturellement au cycle de marche. Suivant une lésion de la moelle épinière, une certaine réorganisation et plasticité corticale peut être observée (55, 57). De plus, les aires corticales permettant la production de mouvements distaux et complexes sont diminuées (56, 57). De façon anecdotique, à 6 semaines post-contusion chez le chat #1 le seul site produisant un mouvement de flexion avec une composante d'abduction à l'état intact, mais pas 2 semaines post-contusion, recommençait à produire une légère abduction durant la flexion lorsqu'il était stimulé. Il se pourrait donc que, suivant la contusion, la variété de mouvements soit perdue, car elle n'est pas nécessaire à la récupération et que les connexions restantes ne peuvent pas permettre un contrôle fin du mouvement, mais que celle-ci pourrait revenir graduellement lors de la récupération.

Tel que mentionné plus haut, la synchronisation est très importante, avant et après la lésion, afin d'obtenir une réponse motrice augmentée et à l'allure naturelle. La synchronisation joue aussi un rôle important dans la réduction du traînement après la contusion. Le moment de synchronisation optimal observé était le début de la phase de balancement, puisqu'il produisait une réduction maximale du traînement et une augmentation maximale de la hauteur du pas. La synchronisation de la stimulation n'avait pas d'effet sur la spécificité de celle-ci. La phase d'appui du membre controlatéral correspond à la phase de balancement du membre ipsilatéral au cortex stimulé. Une stimulation corticale délivrée durant la phase d'appui du membre controlatéral n'avait pas d'effet sur le membre ipsilatéral, pré- et post-contusion. Ceci montre la spécificité unilatérale de l'effet de la stimulation corticale. Bretzner et Drew (3) ont montré, chez le chat intact, cet effet membre-

spécifique de la stimulation corticale peu importe la synchronisation de la stimulation dans le cycle de marche.

Il a été montré, chez le rat, que l'amplitude de la stimulation intra-corticale joue un rôle dans l'augmentation de certains paramètres cinématiques, soit la hauteur du pas et la vitesse de flexion, et la réduction du traînement du pied (10). C'est un phénomène que nous avons aussi observé. Tant avant qu'après la contusion, les paramètres cinématiques, tels que la hauteur du pas et la vitesse de flexion augmentaient proportionnellement à l'augmentation de l'amplitude (voir figure 6H-I et 11G-I). Le traînement du pied était réduit, de façon proportionnellement inverse, à l'augmentation de l'amplitude (voir figure 11H). Il s'agit donc d'un paramètre important permettant de moduler la réponse motrice. La modulation de l'amplitude permettrait d'ajuster la stimulation aux besoins de l'utilisateur selon le niveau de déficits qu'il présente.

La durée du train de la stimulation est un paramètre un peu moins important pour le contrôle de la réponse motrice. La littérature rapporte plusieurs différences entre l'utilisation d'un train de stimulation de longue durée en comparaison à un train de courte durée. Un train de longue durée permet de produire une réponse motrice fonctionnelle tandis qu'un train de courte durée provoque des réponses courtes et simples (47, 147, 148). L'intervalle de durées de train évalué ici incluait un train de courte durée (50 ms) et plusieurs trains de longue durée (100, 150 et 200 ms). Tel qu'attendu un train de stimulation de courte durée produisait une réponse motrice inférieure aux trains de longue durée, tel qu'observé par la hauteur du pas et la vitesse de flexion à l'état intact et après la contusion (voir figures 6J-K et 11J-K). Le train de courte durée ne produisant pas une réponse motrice optimale, il s'agissait donc de voir lequel des trains de longue durée était le plus approprié et produisait le mouvement le plus naturel possible. Une stimulation d'une durée de 100 ms augmentait la hauteur du pas et la vitesse de flexion, en comparaison à 50 ms. Toutefois, passé 100 ms, augmenter la durée du train de stimulation n'améliorait pas ses effets sur la hauteur, la vitesse de flexion et le traînement, cela ne faisait que prolonger la durée du mouvement (voir figures 6L et 11L). Dans le but de créer un mouvement le plus naturel possible il est donc important de ne pas stimuler trop longtemps afin de ne pas prolonger artificiellement la durée du mouvement.

La synchronisation de la stimulation et la durée du train de stimulation choisies sont donc des paramètres importants, suivant la lésion, pour permettre la production d'un mouvement naturel et

la réduction maximale du traînement du pied. L'amplitude de la stimulation, quant à elle, permet de moduler la réponse produite et d'adapter la stimulation aux besoins de l'utilisateur.

#### **4. Faisabilité de l'implémentation d'une neuroprothèse de stimulation bi-corticale**

Une partie importante de l'étude était la mise en place de la stimulation bi-corticale à l'aide de la neuroprothèse. En clinique, il est possible que les deux membres inférieurs soient atteints. La majorité des lésions découlent de contusions spinales, un type de lésion pouvant provoquer des déficits locomoteurs asymétriques (2). Dans ce contexte, il est donc nécessaire de pouvoir stimuler de façon bilatérale, mais indépendante, c'est-à-dire que la stimulation d'un cortex produise une réponse spécifique au membre visé (membre-spécifique). Cette spécificité est d'autant plus importante si chaque membre présente un niveau de déficits distinct, puisque certains paramètres de stimulation utilisés ne seront pas les mêmes. C'est pourquoi nous avons étudié la spécificité ainsi que la contrôlabilité de la réponse motrice induite par la stimulation bi-corticale alternée.

Nous avons montré qu'il était possible, à l'état intact et après la lésion, d'implémenter un protocole permettant la stimulation alternée des deux cortex moteur (voir figure 9B et 14B). De plus, nous avons montré que ce protocole permettait de contrôler la réponse motrice et, après la contusion, de réduire le traînement des deux membres postérieurs durant un même épisode locomoteur, grâce à la modulation de l'amplitude de la stimulation. Bien que nous ayons montré qu'une stimulation unilatérale pouvait elle aussi contrôler la réponse motrice et réduire le traînement, celle-ci le faisait pour un seul membre postérieur durant un même épisode locomoteur. Il y avait donc seulement un membre dont la performance était améliorée à l'aide d'une stimulation unilatérale en comparaison aux deux membres lors d'une stimulation bilatérale alternée. La stimulation bilatérale alternée, par la modulation de son amplitude de stimulation, nous permettait un contrôle de la réponse motrice similaire à ce que nous avons observé lors de stimulations unilatérales et ce qui a été observé précédemment lors de stimulations corticales unilatérales à l'état intact chez le chat (3) et chez le rat hémi-lésé (10).

Suivant des lésions partielles de type hémi-lésion, chez le rat, l'apparition de mouvements bilatéraux provoqués par une stimulation uni-corticale a été observée (10, 58). Puisque nous stimulions les deux cortex de façon alternée et que plusieurs contingents de fibres non-croisées étaient toujours présents suivant la contusion, il était important de s'assurer que nous produisions un effet membre-spécifique, soit sur un seul membre à la fois. Après la lésion, nous avons montré

qu'il n'y avait pas d'interaction entre les stimulations et que lors d'une stimulation alternée une stimulation ne nuisait pas à l'effet de la suivante (voir figure 14I). De plus, le fait que seulement la modulation de l'amplitude du cortex droit avait un effet sur la hauteur du pas du membre postérieur gauche (voir figure 14F) montre un effet spécifique de la stimulation corticale au membre postérieur controlatéral au cortex stimulé, lors de la stimulation bi-corticale alternée. Cette spécificité est comparable à celle observée lors de stimulations corticales unilatérales chez le chat à l'état intact (3). Le fait de stimuler un seul cortex et d'obtenir une réponse bilatérale est un effet indésirable pour notre neuroprothèse, car elle rendrait l'intervention et l'optimisation de la stimulation plus complexe. Les contusions, observées le plus souvent en clinique (1), peuvent causer des lésions bilatérales et asymétriques, chaque membre inférieur pourrait donc présenter un niveau différent de déficits. Il faut donc pouvoir assister chaque membre de manière individuelle durant l'entraînement. Le fait d'avoir une stimulation membre-spécifique permet d'assister les deux membres de manière alternée et distincte durant un même épisode locomoteur. La contrôlabilité de la réponse par l'amplitude de stimulation quant à elle permet d'ajuster la stimulation aux besoins du patient. Cet effet de la contrôlabilité de la réponse motrice par l'amplitude de stimulation a été mis en évidence précédemment au travers de diverses études. Il a été montré qu'une augmentation de l'amplitude d'une stimulation spinale épidurale provoquait une augmentation de la réponse motrice, observée par l'augmentation de la hauteur du pas et de l'activité EMG, suivant une contusion sévère (124) ou une lésion complète (9) chez le rat.

## **5. Précision de la reconnaissance des patrons EMG pour détecter le moment optimal où délivrer la stimulation intra-corticale**

La neuroprothèse présentée dans cette étude utilise l'activité EMG afin de prédire le moment opportun pour déclencher la stimulation. Cette technique permet une haute précision de reconnaissance des patrons d'activité musculaire, tant à l'état intact qu'après la contusion. À l'état intact la précision de la stimulation était de 83% lors de stimulations unilatérales et 97% lors de stimulations bilatérales. Suivant la contusion, il n'y avait pas de perte dans la précision de la stimulation. Celle-ci était de 88% lors de stimulations unilatérales et 98% lors de stimulations bilatérales. Tant à l'état intact qu'après la contusion une différence de la précision était présente entre les stimulations unilatérales et bilatérales. Lors de stimulation unilatérale une certaine asymétrie s'installe entre le membre postérieur controlatéral au cortex stimulé et le membre

postérieur ipsilatéral. Tandis que lorsque les deux membres postérieurs sont affectés par la stimulation la locomotion est plus symétrique et régulière. Ceci montre qu'il est plus facile de détecter précisément le lever du pied lorsque la marche est symétrique et régulière et pourrait expliquer la différence de précision entre les stimulations uni- et bilatérales.

Dans le cas de lésions et de stimulations unilatérales chez le rat, la même méthode d'utilisation du patron d'activité EMG pour déclencher la stimulation avait une précision de plus de 95% tant à l'état intact que suivant la lésion (10). La précision plus faible de la reconnaissance des patrons EMG lors de stimulation unilatérale chez le chat, en comparaison aux données chez le rat, ainsi que le plus haut niveau de précision pour la stimulation bilatérale en comparaison à la stimulation unilatérale après la lésion montre l'importance de compenser pour les déficits de deux membres postérieurs dans le contexte de lésions bilatérales. Il est aussi possible d'utiliser l'activité corticale (124, 128), enregistrée à l'aide d'électrodes intra-corticales, afin de détecter le moment du lever du pied, avec une précision d'environ 90-95%, et délivrer une stimulation spinale. Dans la présente étude, les matrices d'électrodes utilisées ne permettaient pas d'enregistrer l'activité corticale et de stimuler lors d'un même épisode locomoteur. Une méthode de détection du moment de stimulation opportun consiste à analyser en temps-réel la trajectoire des membres postérieurs (9). Cette technique permet une détection d'environ 97% du moment de stimulation optimal. L'utilisation de la reconnaissance des patrons EMGs afin de déclencher la stimulation au moment opportun du cycle de marche permet une haute précision, plus de 95%, qui est comparable à d'autres méthodes, telles que l'analyse de l'activité corticale et la détection en temps-réel de la trajectoire de la marche. Il s'agit donc d'une méthode fiable et efficace pour déclencher la stimulation.

## **6. Faisceaux descendants relayant la stimulation aux circuits spinaux**

Le fait que la stimulation soit membre-spécifique soulève des interrogations quant à savoir quelles voies descendantes relaient notre stimulation intra-corticale aux circuits spinaux. Une voie descendante majeure entre le cortex moteur et les circuits spinaux est le FSC croisé, un faisceau cheminant dans la matière blanche dorsolatérale et contactant la moelle contralatérale (65, 66), et le FSC non-croisé cheminant dans la matière blanche ventro-médiane et contactant la moelle ipsilatérale (67). Chez les trois chats, à l'épicentre de la lésion, 30 à 100 % du FSC croisé était conservé, tant du côté droit que gauche (voir figure 16A-B-C). De plus, d'autres faisceaux

descendants, réticulo-spinaux et rubro-spinaux, étaient encore en partie intacts à l'épicentre de la lésion et pourraient médier les effets de la stimulation.

La stimulation modifiait spécifiquement la réponse motrice du membre postérieur controlatéral au cortex stimulé et ce peu importe l'amplitude utilisée et la synchronisation choisie. Il est donc raisonnable d'émettre l'hypothèse que l'effet de notre neuroprothèse passe par les fibres descendantes croisées. De plus, il se pourrait que l'effet de la stimulation fût médié par des fibres provenant de faisceaux non-croisées au départ, ayant pour origine les centres supra-spinaux ipsilatéraux, et qui croisent la ligne médiane dans la moelle épinière de façon rostrale ou caudale à la lésion ou même au niveau de la lésion. Par exemple, certaines fibres du contingent non-croisé du FCS croise la ligne médiane une fois rendues dans la moelle épinière (169), plutôt que de décuquer au niveau du bulbe comme le FCS croisé.

Il n'est pas possible de dire précisément quel faisceau médie les effets de la stimulation entre le cortex moteur et la moelle épinière. Il se pourrait aussi qu'il ne s'agisse pas d'un faisceau unique, mais que l'effet soit diffus au niveau des voies descendantes. Dans le cas présent, les faisceaux importants pour le contrôle locomoteur étant encore physiquement intègres au niveau de l'épicentre de la lésion sont le FCS croisé et non-croisé, les faisceaux réticulo-spinaux croisés et non-croisés (pontique et médullaire) et le faisceau rubrospinal (uniquement croisé). Dans le cas de lésions partielles, il a été montré que les fibres du FCS du côté non-lésé peuvent croiser la ligne médiane pour aller innover la moelle sous-lésionnelle du côté lésé et aider à la récupération des fonctions motrices (114, 170). Toutefois, il a été montré chez le rat qu'une stimulation du cortex moteur droit peut tout de même avoir un effet lorsque toutes les fibres du FCS croisé de l'hémi-moelle gauche sont lésées (10). Bonizzato et Martinez (10) postulent qu'en l'absence du FCS croisé l'effet de la stimulation serait médié par la plasticité activité-dépendante dans le réseau cortico-réticulo-spinal. Malgré le fait que le FCS croisé soit toujours en partie présent dans notre modèle lésionnel, il serait possible que l'effet de la stimulation dépende de la transmission cortico-réticulo-spinal. Bien que peu étudié pour les membres postérieurs, il a été démontré pour les membres antérieurs le faisceau rubro-spinal peut à lui seul reprendre le rôle de contrôle fin et volontaire du mouvement lorsqu'il y a lésion complète du FCS (171, 172). Le faisceau rubrospinal étant en partie intègre à l'épicentre lésionnel, il pourrait jouer un rôle dans la transmission de la stimulation corticale.

## 7. Limitations

La présente étude se veut comme une preuve de concept de la neuroprothèse bi-corticale. Nous avons donc étudié et caractérisé les effets immédiats de la neuroprothèse et des différents paramètres de stimulation sur la réponse motrice des membres postérieurs. Une des limitations du type d'implant utilisé est son degré d'invasivité. Ces travaux ayant une visée translationnelle, il est important de se questionner sur le compromis possible entre l'efficacité de la neuroprothèse et son caractère invasif. L'utilisation d'électrodes intra-corticales permet un niveau élevé de contrôle sur la réponse motrice évoquée, tant chez le chat intact que contus. Nous avons récemment établi un protocole de stimulation par neuroprothèse bi-corticale chez le chat utilisant des électrodes corticales épidurales. Des données préliminaires chez le chat intact et chez le rat spino-lésé montrent qu'une stimulation corticale délivrée à l'aide de la neuroprothèse épidurale, en cohérence avec la marche, permet aussi de moduler la cinématique de la marche, bien que le degré de spécificité de la stimulation épidurale soit inférieure à la stimulation intra-corticale. Toutefois, plus de données seront nécessaire afin d'établir l'effet de la neuroprothèse bi-corticale épidurale sur la réponse motrice suivant une contusion bilatérale.

La stimulation magnétique transcrânienne est actuellement utilisée pour cibler les membres inférieurs chez l'humain, au repos et durant l'exécution de mouvements simples (4, 6). Nous utilisons l'activité EMG, enregistrée à l'aide d'électrodes intra-musculaires chroniques, pour détecter le lever du membre postérieur et déclencher la stimulation. Afin de diminuer le caractère invasif de la technique, ce type d'électrodes pourrait être remplacé par des électrodes de surface. De plus, tout comme lors de stimulations électriques fonctionnelles il serait possible d'utiliser un accéléromètre ou un capteur d'inclinaison pour détecter le lever du pied. Il serait donc envisageable d'utiliser cette technique de stimulation non-invasive conjointement à notre type de stimulation cohérente à la marche afin de transposer le protocole de neuroprothèse bi-corticale chez l'humain.

Malgré le caractère invasif de la technique, nous n'avons observé aucun déficit moteur suivant l'implantation intra-corticale ou tout autre effet secondaire, tel que la douleur. De plus, cette technique n'est pas plus invasive que la stimulation cérébrale profonde, utilisée depuis des décennies et considérée sécuritaire pour atténuer les tremblements associés à la maladie de Parkinson (173, 174). Des essais cliniques sont présentement en cours pour tester l'utilisation de

la stimulation cérébrale profonde chez des humains souffrant des lésions de la moelle épinière (clinicaltrials.gov ID NCT03053791).

Dans une visée translationnelle, le choix du modèle utilisé peut paraître, en partie, limitant puisque les chats sont quadrupèdes et les humains bipèdes. Toutefois, le modèle animal choisi ici est un modèle pré-clinique. De façon anatomique, les chats et les humains se ressemblent. En effet chez les deux espèces le cortex moteur se situe dans un sillon, précentral chez l'humain (175) et cruciforme chez le chat (176, 177) et la disposition des faisceaux dans la matière blanche est similaire (20, 45, 64). Toutefois au niveau anatomique, en ce qui a trait au FCS, l'humain présente plus de connexions directes des neurones du cortex moteur aux motoneurons spinaux, tandis que le chat présente majoritairement des connexions indirectes via des interneurons spinaux (70-72). Chez plusieurs mammifères, tant quadrupèdes que bipèdes, la locomotion est contrôlée par un système tripartite. Tout comme chez le chat (25, 26), certaines évidences chez l'humain ont montré la présence et le rôle de GPCs pour la locomotion (40) passant par la production de patrons rythmiques de bases. Ces patrons rythmiques sont modulés par les centres supra-spinaux (15, 16) et la rétroaction sensorielle et proprioceptive (86, 87). Les déficits moteurs présents chez le chat, suivant une lésion spinale s'apparentent à ceux observés chez l'humain. Ils sont toutefois moins importants et les chats peuvent récupérer des capacités locomotrices spontanément (93, 109). Bien qu'il ne soit pas bipède, le chat est donc un choix pour modéliser, de façon pré-clinique, les lésions spinales et la récupération motrice.

Une autre limitation de la présente étude est le fait de ne pas pouvoir étudier l'effet de la neuroprothèse sur la récupération locomotrice post-lésionnelle. Puisqu'il s'agit d'une étude exploratoire sur les effets de la neuroprothèse, chaque chat n'a pas reçu exactement le même temps de stimulation chaque semaine et n'a pas reçu la stimulation de manière quotidienne suivant la contusion. C'est pourquoi il est possible de parler des effets immédiats de la stimulation, mais pas des effets de la stimulation sur la récupération locomotrice. Une étude de récupération chronique sera donc nécessaire et importante pour révéler les effets de la neuroprothèse bi-corticale sur la récupération locomotrice (marche sur tapis roulant et évitement d'obstacles), suivant une contusion thoracique bilatérale en comparaison à l'entraînement à la marche seul. Cette étude débutera à l'été.

## **8. Conclusion**

En conclusion, cette étude a permis de développer une neuroprothèse de stimulation bi-corticale cohérente à la marche dans un modèle animal pré-clinique. Nous avons démontré que notre neuroprothèse permettait d'augmenter et de contrôler la réponse motrice des membres postérieurs tant chez le chat intact que de façon aiguë suivant une contusion thoracique bilatérale. Suivant la lésion, la stimulation délivrée par la neuroprothèse permettait une réduction immédiate des déficits locomoteurs, tel que le traînement du pied. Cette réduction est importante dans le but d'utiliser la neuroprothèse en tant qu'outils d'aide au mouvement.

La neuroprothèse bi-corticale cohérente à la marche a été développée ici pour les lésions thoraciques. Toutefois, le même type de neuroprothèse pourrait être applicable dans le cas de lésions cervicales. Il a été montré qu'une stimulation corticale potentialise les phénomènes de plasticité observé durant la récupération motrice et promeut la récupération des compétences motrices complexes suivant une pyramidotomie unilatérale chez le rat (178-180).

Chaque lésion est différente et les déficits en découlant aussi. C'est pourquoi la rééducation doit être personnalisée à chaque patient. Les neuroprothèses sont des outils pouvant permettre une optimisation et une personnalisation plus facile du traitement. Ce type de neuroprothèse a le potentiel de devenir un outil versatile dans la rééducation motrice suivant divers troubles moteurs, tels que les lésions cervicales, thoraciques et les accidents cardio-vasculaire.

## Références

1. RHI RHI-. Registre Rick Hansen sur les lésions médullaires - Un aperçu des lésions médullaires traumatiques au Canada en 2016. Vancouver, BC: 2017.
2. AANS AAoNS-. Spinal Cord Injury : 2020 [modifié le 2020; 2020]. Disponible: <https://www.aans.org/en/Patients/Neurosurgical-Conditions-and-Treatments/Spinal-Cord-Injury>
3. Bretzner F, Drew T. Contribution of the motor cortex to the structure and the timing of hindlimb locomotion in the cat: a microstimulation study. *Journal of neurophysiology*. 2005;94(1):657-72. Epub 2005/03/25.
4. Jo HJ, Perez MA. Corticospinal-motor neuronal plasticity promotes exercise-mediated recovery in humans with spinal cord injury. *Brain : a journal of neurology*. 2020;143(5):1368-82. Epub 2020/05/02.
5. Christiansen L, Perez MA. Targeted-Plasticity in the Corticospinal Tract After Human Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2018;15(3):618-27. Epub 2018/06/28.
6. Dixon L, Ibrahim MM, Santora D, Knikou M. Paired associative transspinal and transcortical stimulation produces plasticity in human cortical and spinal neuronal circuits. *Journal of neurophysiology*. 2016;116(2):904-16. Epub 2016/06/10.
7. Bavishi S, Rosenthal J, Bockbrader M. Chapter 17 - Neuroprosthetics. Dans: Eapen BC, Cifu DX, rédacteurs. *Rehabilitation After Traumatic Brain Injury*: Elsevier; 2019. p. 241-53.
8. Wilson BS, Dorman MF. Cochlear implants: a remarkable past and a brilliant future. *Hear Res*. 2008;242(1-2):3-21. Epub 2008/07/12.
9. Wenger N, Moraud EM, Gandar J, Musienko P, Capogrosso M, Baud L, et al. Spatiotemporal neuromodulation therapies engaging muscle synergies improve motor control after spinal cord injury. *Nature medicine*. 2016;22(2):138-45. Epub 2016/01/19.
10. Bonizzato M, Martinez M. An intracortical neuroprosthesis immediately alleviates walking deficits and improves recovery of leg control after spinal cord injury. *Science Translational Medicine*. 2021;13(586):eabb4422.
11. Kiehn O. Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annual review of neuroscience*. 2006;29:279-306. Epub 2006/06/17.
12. Kiehn O. Decoding the organization of spinal circuits that control locomotion. *Nature reviews Neuroscience*. 2016;17(4):224-38. Epub 2016/03/05.
13. Grillner S, Wallen P. Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates. *Annual review of neuroscience*. 1985;8:233-61. Epub 1985/01/01.
14. Grillner S. The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. *Nature reviews Neuroscience*. 2003;4(7):573-86. Epub 2003/07/03.
15. Jordan LM, Liu J, Hedlund PB, Akay T, Pearson KG. Descending command systems for the initiation of locomotion in mammals. *Brain research reviews*. 2008;57(1):183-91. Epub 2007/10/12.
16. Drew T, Jiang W, Widajewicz W. Contributions of the motor cortex to the control of the hindlimbs during locomotion in the cat. *Brain research Brain research reviews*. 2002;40(1-3):178-91. Epub 2003/02/19.
17. Philippson M. L'autonomie et la centralisation dans le système nerveux des animaux: étude de physiologie expérimentale et comparée: Falk; 1905.

18. Engberg I, Lundberg A. An electromyographic analysis of muscular activity in the hindlimb of the cat during unrestrained locomotion. *Acta Physiol Scand.* 1969;75(4):614-30. Epub 1969/04/01.
19. Pearson K. The control of walking. *Sci Am.* 1976;235(6):72-4, 9-82, 3-6. Epub 1976/12/01.
20. Kandel ER, Mack S, Jessell TM, Schwartz JH, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. *Principles of Neural Science, Fifth Edition*: McGraw-Hill Education; 2013.
21. Pratt CA, Loeb GE. Functionally complex muscles of the cat hindlimb. I. Patterns of activation across sartorius. *Exp Brain Res.* 1991;85(2):243-56. Epub 1991/01/01.
22. English AW, Weeks OI. An anatomical and functional analysis of cat biceps femoris and semitendinosus muscles. *J Morphol.* 1987;191(2):161-75. Epub 1987/02/01.
23. Grillner S, Zangger P. On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Exp Brain Res.* 1979;34(2):241-61. Epub 1979/01/15.
24. Alluin O, Delivet-Mongrain H, Rossignol S. Inducing hindlimb locomotor recovery in adult rat after complete thoracic spinal cord section using repeated treadmill training with perineal stimulation only. *Journal of neurophysiology.* 2015;114(3):1931-46. Epub 2015/07/24.
25. Barbeau H, Rossignol S. Enhancement of locomotor recovery following spinal cord injury. *Current opinion in neurology.* 1994;7(6):517-24. Epub 1994/12/01.
26. Barbeau H, Rossignol S. Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain research.* 1987;412(1):84-95. Epub 1987/05/26.
27. Barbeau H, Chau C, Rossignol S. Noradrenergic agonists and locomotor training affect locomotor recovery after cord transection in adult cats. *Brain Res Bull.* 1993;30(3-4):387-93. Epub 1993/01/01.
28. Chau C, Barbeau H, Rossignol S. Early locomotor training with clonidine in spinal cats. *Journal of neurophysiology.* 1998;79(1):392-409. Epub 1998/02/21.
29. Bellingham MC. Driving respiration: the respiratory central pattern generator. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25(10):847-56. Epub 1998/10/24.
30. Lund JP, Kolta A. Brainstem circuits that control mastication: do they have anything to say during speech? *J Commun Disord.* 2006;39(5):381-90. Epub 2006/08/04.
31. Frigon A, Desrochers É, Thibaudier Y, Hurteau MF, Dambreville C. Left-right coordination from simple to extreme conditions during split-belt locomotion in the chronic spinal adult cat. *The Journal of physiology.* 2017;595(1):341-61. Epub 2016/07/19.
32. D'Angelo G, Thibaudier Y, Telonio A, Hurteau MF, Kuczynski V, Dambreville C, et al. Modulation of phase durations, phase variations, and temporal coordination of the four limbs during quadrupedal split-belt locomotion in intact adult cats. *Journal of neurophysiology.* 2014;112(8):1825-37. Epub 2014/07/18.
33. Forssberg H, Grillner S, Halbertsma J, Rossignol S. The locomotion of the low spinal cat. II. Interlimb coordination. *Acta Physiol Scand.* 1980;108(3):283-95. Epub 1980/03/01.
34. Thibaudier Y, Frigon A. Spatiotemporal control of interlimb coordination during transverse split-belt locomotion with 1:1 or 2:1 coupling patterns in intact adult cats. *Journal of neurophysiology.* 2014;112(8):2006-18. Epub 2014/07/25.
35. Frigon A, Thibaudier Y, Hurteau MF. Modulation of forelimb and hindlimb muscle activity during quadrupedal tied-belt and split-belt locomotion in intact cats. *Neuroscience.* 2015;290:266-78. Epub 2015/02/04.
36. Danner SM, Wilshin SD, Shevtsova NA, Rybak IA. Central control of interlimb coordination and speed-dependent gait expression in quadrupeds. *The Journal of physiology.* 2016;594(23):6947-67. Epub 2016/09/17.

37. Gerasimenko YP, Makarovskii AN, Nikitin OA. Control of locomotor activity in humans and animals in the absence of supraspinal influences. *Neurosci Behav Physiol.* 2002;32(4):417-23. Epub 2002/09/24.
38. Duysens J, Van de Crommert HW. Neural control of locomotion; The central pattern generator from cats to humans. *Gait Posture.* 1998;7(2):131-41. Epub 1999/04/14.
39. Calancie B, Needham-Shropshire B, Jacobs P, Willer K, Zych G, Green BA. Involuntary stepping after chronic spinal cord injury. Evidence for a central rhythm generator for locomotion in man. *Brain : a journal of neurology.* 1994;117 ( Pt 5):1143-59. Epub 1994/10/01.
40. Nadeau S, Jacquemin G, Fournier C, Lamarre Y, Rossignol S. Spontaneous motor rhythms of the back and legs in a patient with a complete spinal cord transection. *Neurorehabilitation and neural repair.* 2010;24(4):377-83. Epub 2009/12/19.
41. Dimitrijevic MR, Gerasimenko Y, Pinter MM. Evidence for a spinal central pattern generator in humans. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;860:360-76. Epub 1999/02/03.
42. Jilge B, Minassian K, Rattay F, Pinter MM, Gerstenbrand F, Binder H, et al. Initiating extension of the lower limbs in subjects with complete spinal cord injury by epidural lumbar cord stimulation. *Exp Brain Res.* 2004;154(3):308-26. Epub 2003/10/31.
43. Minassian K, Persy I, Rattay F, Pinter MM, Kern H, Dimitrijevic MR. Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity. *Hum Mov Sci.* 2007;26(2):275-95. Epub 2007/03/09.
44. Penfield W. Mechanisms of voluntary movement. *Brain : a journal of neurology.* 1954;77(1):1-17. Epub 1954/01/01.
45. Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D, Hall WCPD, LaMantia A-S, White LE, et al. *Neurosciences.* 5e édition. éd. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur; 2015.
46. Barinaga M. Remapping the motor cortex. *Science (New York, NY).* 1995;268(5218):1696-8. Epub 1995/06/23.
47. Graziano MS, Aflalo TN, Cooke DF. Arm movements evoked by electrical stimulation in the motor cortex of monkeys. *Journal of neurophysiology.* 2005;94(6):4209-23. Epub 2005/08/27.
48. Brown AR, Teskey GC. Motor cortex is functionally organized as a set of spatially distinct representations for complex movements. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2014;34(41):13574-85. Epub 2014/10/10.
49. Kleim JA, Barbay S, Nudo RJ. Functional reorganization of the rat motor cortex following motor skill learning. *Journal of neurophysiology.* 1998;80(6):3321-5. Epub 1998/12/24.
50. Plautz EJ, Milliken GW, Nudo RJ. Effects of repetitive motor training on movement representations in adult squirrel monkeys: role of use versus learning. *Neurobiol Learn Mem.* 2000;74(1):27-55. Epub 2000/06/30.
51. Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 1996;16(2):785-807. Epub 1996/01/15.
52. Cohen LG, Bandinelli S, Topka HR, Fuhr P, Roth BJ, Hallett M. Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1991;43:36-50. Epub 1991/01/01.
53. Cohen LG, Bandinelli S, Findley TW, Hallett M. Motor reorganization after upper limb amputation in man. A study with focal magnetic stimulation. *Brain : a journal of neurology.* 1991;114 ( Pt 1B):615-27. Epub 1991/02/01.

54. Wu CW, Kaas JH. Reorganization in primary motor cortex of primates with long-standing therapeutic amputations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1999;19(17):7679-97. Epub 1999/08/25.
55. Topka H, Cohen LG, Cole RA, Hallett M. Reorganization of corticospinal pathways following spinal cord injury. *Neurology*. 1991;41(8):1276-83. Epub 1991/08/01.
56. Freund P, Rothwell J, Craggs M, Thompson AJ, Bestmann S. Corticomotor representation to a human forearm muscle changes following cervical spinal cord injury. *The European journal of neuroscience*. 2011;34(11):1839-46. Epub 2011/11/16.
57. Levy WJ, Jr., Amassian VE, Traad M, Cadwell J. Focal magnetic coil stimulation reveals motor cortical system reorganized in humans after traumatic quadriplegia. *Brain research*. 1990;510(1):130-4. Epub 1990/02/26.
58. Brown AR, Martinez M. Ipsilesional Motor Cortex Plasticity Participates in Spontaneous Hindlimb Recovery after Lateral Hemisection of the Thoracic Spinal Cord in the Rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2018;38(46):9977-88. Epub 2018/10/12.
59. Brown A, Martinez M. Chronic inactivation of the contralesional hindlimb motor cortex after thoracic spinal cord hemisection impedes locomotor recovery in the rat. *Experimental Neurology Submitted*.
60. Jiang W, Drew T. 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*. 1996;76(2):849-66. Epub 1996/08/01.
61. Schucht P, Raineteau O, Schwab ME, Fouad K. Anatomical correlates of locomotor recovery following dorsal and ventral lesions of the rat spinal cord. *Experimental neurology*. 2002;176(1):143-53. Epub 2002/07/03.
62. Miller MW. The origin of corticospinal projection neurons in rat. *Exp Brain Res*. 1987;67(2):339-51. Epub 1987/01/01.
63. Armand J, Kuypers HG. Cells of origin of crossed and uncrossed corticospinal fibers in the cat: a quantitative horseradish peroxidase study. *Exp Brain Res*. 1980;40(1):23-34. Epub 1980/01/01.
64. Armand J. The origin, course and terminations of corticospinal fibers in various mammals. *Progress in brain research*. 1982;57:329-60. Epub 1982/01/01.
65. Nudo RJ, Masterton RB. Descending pathways to the spinal cord: a comparative study of 22 mammals. *The Journal of comparative neurology*. 1988;277(1):53-79. Epub 1988/11/01.
66. Nathan PW, Smith MC, Deacon P. The corticospinal tracts in man. Course and location of fibres at different segmental levels. *Brain : a journal of neurology*. 1990;113 ( Pt 2):303-24. Epub 1990/04/01.
67. Kuypers H. *Anatomy of the Descending Pathways*. 1981.
68. Brösamle C, Schwab ME. Cells of origin, course, and termination patterns of the ventral, uncrossed component of the mature rat corticospinal tract. *The Journal of comparative neurology*. 1997;386(2):293-303. Epub 1997/09/19.
69. Petras JM. Cortical, tectal and tegmental fiber connections in the spinal cord of the cat. *Brain research*. 1967;6(2):275-324. Epub 1967/10/01.
70. Lemon RN. Descending pathways in motor control. *Annual review of neuroscience*. 2008;31:195-218. Epub 2008/06/19.
71. Lemon RN, Kirkwood PA, Maier MA, Nakajima K, Nathan P. Direct and indirect pathways for corticospinal control of upper limb motoneurons in the primate. *Progress in brain research*. 2004;143:263-79. Epub 2003/12/05.

72. Hudson HM, Griffin DM, Belhaj-Saïf A, Cheney PD. Properties of primary motor cortex output to hindlimb muscles in the macaque monkey. *Journal of neurophysiology*. 2015;113(3):937-49. Epub 2014/11/21.
73. Nyberg-Hansen R, Brodal A. SITES AND MODE OF TERMINATION OF RUBROSPINAL FIBRES IN THE CAT. AN EXPERIMENTAL STUDY WITH SILVER IMPREGNATION METHODS. *J Anat*. 1964;98(Pt 2):235-53. Epub 1964/04/01.
74. Holstege G, Kuypers HG. The anatomy of brain stem pathways to the spinal cord in cat. A labeled amino acid tracing study. *Progress in brain research*. 1982;57:145-75. Epub 1982/01/01.
75. Rinvik E, Walberg F. Demonstration of a somatotopically arranged cortico-rubral projection in the cat. An experimental study with silver methods. *The Journal of comparative neurology*. 1963;120:393-407. Epub 1963/06/01.
76. Sasaki K, Namikawa A, Hashiramoto S. The effect of midbrain stimulation upon alpha motoneurons in lumbar spinal cord of the cat. *Jpn J Physiol*. 1960;10:303-16. Epub 1960/06/29.
77. Rothwell JC. Chapter 1 - Motor control. Dans: Stokes M, rédacteur. *Physical Management in Neurological Rehabilitation (Second Edition)*. Oxford: Mosby; 2004. p. 3-19.
78. Drew T, Dubuc R, Rossignol S. Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *Journal of neurophysiology*. 1986;55(2):375-401. Epub 1986/02/01.
79. Nyberg-Hansen R. SITES AND MODE OF TERMINATION OF RETICULO-SPINAL FIBERS IN THE CAT. AN EXPERIMENTAL STUDY WITH SILVER IMPREGNATION METHODS. *The Journal of comparative neurology*. 1965;124:71-99. Epub 1965/02/01.
80. Nyberg-Hansen R, Mascitti TA. SITES AND MODE OF TERMINATION OF FIBERS OF THE VESTIBULOSPINAL TRACT IN THE CAT. AN EXPERIMENTAL STUDY WITH SILVER IMPREGNATION METHODS. *The Journal of comparative neurology*. 1964;122:369-83. Epub 1964/06/01.
81. Grillner S, Rossignol S. On the initiation of the swing phase of locomotion in chronic spinal cats. *Brain research*. 1978;146(2):269-77. Epub 1978/05/12.
82. Hiebert GW, Whelan PJ, Prochazka A, Pearson KG. Contribution of hind limb flexor muscle afferents to the timing of phase transitions in the cat step cycle. *Journal of neurophysiology*. 1996;75(3):1126-37. Epub 1996/03/01.
83. McVea DA, Donelan JM, Tachibana A, Pearson KG. A role for hip position in initiating the swing-to-stance transition in walking cats. *Journal of neurophysiology*. 2005;94(5):3497-508. Epub 2005/08/12.
84. Whelan PJ, Hiebert GW, Pearson KG. Stimulation of the group I extensor afferents prolongs the stance phase in walking cats. *Exp Brain Res*. 1995;103(1):20-30. Epub 1995/01/01.
85. Akay T, Tourtellotte WG, Arber S, Jessell TM. Degradation of mouse locomotor pattern in the absence of proprioceptive sensory feedback. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111(47):16877-82. Epub 2014/11/13.
86. Forssberg H. Stumbling corrective reaction: a phase-dependent compensatory reaction during locomotion. *Journal of neurophysiology*. 1979;42(4):936-53. Epub 1979/07/01.
87. Latash ML. 11 - Exemplary behaviors. Dans: Latash ML, rédacteur. *Fundamentals of Motor Control*. San Diego: Academic Press; 2012. p. 211-59.
88. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Druschel C, Curt A, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17018. Epub 2017/04/28.
89. Pineau I, Lacroix S. Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved. *The Journal of comparative neurology*. 2007;500(2):267-85. Epub 2006/11/18.

90. Smith PM, Jeffery ND. Spinal shock--comparative aspects and clinical relevance. *J Vet Intern Med.* 2005;19(6):788-93. Epub 2005/12/17.
91. Atkinson PP, Atkinson JL. Spinal shock. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(4):384-9. Epub 1996/04/01.
92. Ghosh A, Sydekum E, Haiss F, Peduzzi S, Zorner B, Schneider R, et al. Functional and anatomical reorganization of the sensory-motor cortex after incomplete spinal cord injury in adult rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2009;29(39):12210-9. Epub 2009/10/02.
93. Li LS, Yu H, Raynald R, Wang XD, Dai GH, Cheng HB, et al. Anatomical mechanism of spontaneous recovery in regions caudal to thoracic spinal cord injury lesions in rats. *PeerJ.* 2017;5:e2865. Epub 2017/01/18.
94. Kuhtz-Buschbeck JP, Boczek-Funcke A, Mautes A, Nacimiento W, Weinhardt C. Recovery of locomotion after spinal cord hemisection: an X-ray study of the cat hindlimb. *Experimental neurology.* 1996;137(2):212-24. Epub 1996/02/01.
95. Delivet-Mongrain H, Dea M, Gossard JP, Rossignol S. Recovery of locomotion in cats after severe contusion of the low thoracic spinal cord. *Journal of neurophysiology.* 2020;123(4):1504-25. Epub 2020/02/27.
96. Brustein E, Rossignol S. Recovery of locomotion after ventral and ventrolateral spinal lesions in the cat. I. Deficits and adaptive mechanisms. *Journal of neurophysiology.* 1998;80(3):1245-67. Epub 1998/09/24.
97. Eidelberg E, Story JL, Walden JG, Meyer BL. Anatomical correlates of return of locomotor function after partial spinal cord lesions in cats. *Exp Brain Res.* 1981;42(1):81-8. Epub 1981/01/01.
98. Steeves JD, Jordan LM. Localization of a descending pathway in the spinal cord which is necessary for controlled treadmill locomotion. *Neurosci Lett.* 1980;20(3):283-8. Epub 1980/12/01.
99. Bachmann LC, Matis A, Lindau NT, Felder P, Gullo M, Schwab ME. Deep brain stimulation of the midbrain locomotor region improves paretic hindlimb function after spinal cord injury in rats. *Sci Transl Med.* 2013;5(208):208ra146. Epub 2013/10/25.
100. Shik ML, Severin FV, Orlovsky GN. Control of walking and running by means of electrical stimulation of the mesencephalon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1969;26(5):549. Epub 1969/05/01.
101. Melzack R, Bridges JA. Dorsal column contributions to motor behavior. *Experimental neurology.* 1971;33(1):53-68. Epub 1971/10/01.
102. Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection. *Experimental neurology.* 1996;139(2):244-56. Epub 1996/06/01.
103. Eidelberg E, Staten E, Watkins JC, McGraw D, McFadden C. A model of spinal cord injury. *Surg Neurol.* 1976;6(1):35-8. Epub 1976/07/01.
104. Scheff SW, Rabchevsky AG, Fugaccia I, Main JA, Lumpp JE, Jr. Experimental modeling of spinal cord injury: characterization of a force-defined injury device. *Journal of neurotrauma.* 2003;20(2):179-93. Epub 2003/04/05.
105. Rahimi-Movaghar V, Sayyah MK, Akbari H, Khorramirouz R, Rasouli MR, Moradi-Lakeh M, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in developing countries: a systematic review. *Neuroepidemiology.* 2013;41(2):65-85. Epub 2013/06/19.
106. Sharif-Alhoseini M, Rahimi-Movaghar V. *Animal Models in Traumatic Spinal Cord Injury.* *Topics in Paraplegia: IntechOpen;* 2014. p. 209-28.

107. de Leon RD, Hodgson JA, Roy RR, Edgerton VR. Locomotor capacity attributable to step training versus spontaneous recovery after spinalization in adult cats. *Journal of neurophysiology*. 1998;79(3):1329-40. Epub 1998/05/02.
108. Rossignol S, Drew T, Brustein E, Jiang W. Locomotor performance and adaptation after partial or complete spinal cord lesions in the cat. *Progress in brain research*. 1999;123:349-65. Epub 2000/01/15.
109. Martinez M, Delivet-Mongrain H, Leblond H, Rossignol S. Recovery of hindlimb locomotion after incomplete spinal cord injury in the cat involves spontaneous compensatory changes within the spinal locomotor circuitry. *Journal of neurophysiology*. 2011;106(4):1969-84. Epub 2011/07/22.
110. Lovely RG, Gregor RJ, Roy RR, Edgerton VR. Effects of training on the recovery of full-weight-bearing stepping in the adult spinal cat. *Experimental neurology*. 1986;92(2):421-35. Epub 1986/05/01.
111. Martinez M, Delivet-Mongrain H, Rossignol S. Treadmill training promotes spinal changes leading to locomotor recovery after partial spinal cord injury in cats. *Journal of neurophysiology*. 2013;109(12):2909-22. Epub 2013/04/05.
112. Dietz V, Harkema SJ. Locomotor activity in spinal cord-injured persons. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(5):1954-60. Epub 2004/04/13.
113. Wirz M, Colombo G, Dietz V. Long term effects of locomotor training in spinal humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(1):93-6. Epub 2001/06/20.
114. Raineteau O, Schwab ME. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nature reviews Neuroscience*. 2001;2(4):263-73. Epub 2001/04/03.
115. Barrière G, Frigon A, Leblond H, Provencher J, Rossignol S. Dual spinal lesion paradigm in the cat: evolution of the kinematic locomotor pattern. *Journal of neurophysiology*. 2010;104(2):1119-33. Epub 2010/06/25.
116. Deliagina TG, Orlovsky GN, Pavlova GA. The capacity for generation of rhythmic oscillations is distributed in the lumbosacral spinal cord of the cat. *Exp Brain Res*. 1983;53(1):81-90. Epub 1983/01/01.
117. Martinez M, Delivet-Mongrain H, Leblond H, Rossignol S. Incomplete spinal cord injury promotes durable functional changes within the spinal locomotor circuitry. *Journal of neurophysiology*. 2012;108(1):124-34. Epub 2012/04/12.
118. Rosenzweig ES, Courtine G, Jindrich DL, Brock JH, Ferguson AR, Strand SC, et al. Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury. *Nature neuroscience*. 2010;13(12):1505-10. Epub 2010/11/16.
119. Rosenzweig ES, Brock JH, Culbertson MD, Lu P, Moseanko R, Edgerton VR, et al. Extensive spinal decussation and bilateral termination of cervical corticospinal projections in rhesus monkeys. *The Journal of comparative neurology*. 2009;513(2):151-63. Epub 2009/01/07.
120. Bareyre FM, Kerschensteiner M, Raineteau O, Mettenleiter TC, Weinmann O, Schwab ME. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nature neuroscience*. 2004;7(3):269-77. Epub 2004/02/18.
121. Ballermann M, Fouad K. Spontaneous locomotor recovery in spinal cord injured rats is accompanied by anatomical plasticity of reticulospinal fibers. *The European journal of neuroscience*. 2006;23(8):1988-96. Epub 2006/04/25.
122. Rossignol S, Martinez M, Escalona M, Kundu A, Delivet-Mongrain H, Alluin O, et al. The "beneficial" effects of locomotor training after various types of spinal lesions in cats and rats. *Progress in brain research*. 2015;218:173-98. Epub 2015/04/19.

123. Frost SB, Dunham CL, Barbay S, Krizsan-Agbas D, Winter MK, Guggenmos DJ, et al. Output Properties of the Cortical Hindlimb Motor Area in Spinal Cord-Injured Rats. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(21):1666-73. Epub 2015/09/26.
124. Bonizzato M, Pidpruzhnykova G, DiGiovanna J, Shkorbatova P, Pavlova N, Micera S, et al. Brain-controlled modulation of spinal circuits improves recovery from spinal cord injury. *Nature communications*. 2018;9(1):3015. Epub 2018/08/03.
125. Gerasimenko YP, Lu DC, Modaber M, Zdunowski S, Gad P, Sayenko DG, et al. Noninvasive Reactivation of Motor Descending Control after Paralysis. *Journal of neurotrauma*. 2015;32(24):1968-80. Epub 2015/06/17.
126. Minassian K, Gilge B, Rattay F, Pinter MM, Binder H, Gerstenbrand F, et al. Stepping-like movements in humans with complete spinal cord injury induced by epidural stimulation of the lumbar cord: electromyographic study of compound muscle action potentials. *Spinal Cord*. 2004;42(7):401-16. Epub 2004/05/05.
127. Angeli CA, Edgerton VR, Gerasimenko YP, Harkema SJ. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 5):1394-409. Epub 2014/04/10.
128. Capogrosso M, Milekovic T, Borton D, Wagner F, Moraud EM, Mignardot JB, et al. A brain-spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature*. 2016;539(7628):284-8. Epub 2016/11/11.
129. Su CF, Haghighi SS, Oro JJ, Gaines RW. "Backfiring" in spinal cord monitoring. High thoracic spinal cord stimulation evokes sciatic response by antidromic sensory pathway conduction, not motor tract conduction. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1992;17(5):504-8. Epub 1992/05/01.
130. Mayr W, Krenn M, Dimitrijevic MR. Epidural and transcutaneous spinal electrical stimulation for restoration of movement after incomplete and complete spinal cord injury. *Current opinion in neurology*. 2016;29(6):721-6. Epub 2016/11/03.
131. Skinner RD, Garcia-Rill E. The mesencephalic locomotor region (MLR) in the rat. *Brain research*. 1984;323(2):385-9. Epub 1984/12/10.
132. Garcia-Rill E, Skinner RD. The mesencephalic locomotor region. II. Projections to reticulospinal neurons. *Brain research*. 1987;411(1):13-20. Epub 1987/05/12.
133. Mori S, Matsuyama K, Kohyama J, Kobayashi Y, Takakusaki K. Neuronal constituents of postural and locomotor control systems and their interactions in cats. *Brain Dev*. 1992;14 Suppl:S109-20. Epub 1992/05/01.
134. Degnan GG, Wind TC, Jones EV, Edlich R. A Review on Functional Electrical Stimulation in Tetraplegic Patients to Restore Hand Function. *J Long Term Eff Med Implants*. 2017;27(2-4):293-306. Epub 2017/01/01.
135. Rupp R, Gerner HJ. Neuroprosthetics of the upper extremity--clinical application in spinal cord injury and challenges for the future. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(Pt 1):419-26. Epub 2007/08/19.
136. Weber DJ, Stein RB, Chan KM, Loeb G, Richmond F, Rolf R, et al. BIONic WalkAide for correcting foot drop. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2005;13(2):242-6. Epub 2005/07/12.
137. Weber DJ, Stein RB, Chan KM, Loeb GE, Richmond FJ, Rolf R, et al. Functional electrical stimulation using microstimulators to correct foot drop: a case study. *Can J Physiol Pharmacol*. 2004;82(8-9):784-92. Epub 2004/11/04.
138. Dai R, Stein RB, Andrews BJ, James KB, Wieler M. Application of tilt sensors in functional electrical stimulation. *IEEE Trans Rehabil Eng*. 1996;4(2):63-72. Epub 1996/06/01.

139. Thrasher TA, Flett HM, Popovic MR. Gait training regimen for incomplete spinal cord injury using functional electrical stimulation. *Spinal Cord*. 2006;44(6):357-61. Epub 2005/10/27.
140. Kapadia N, Masani K, Catharine Craven B, Giangregorio LM, Hitzig SL, Richards K, et al. A randomized trial of functional electrical stimulation for walking in incomplete spinal cord injury: Effects on walking competency. *J Spinal Cord Med*. 2014;37(5):511-24. Epub 2014/09/18.
141. Marquez-Chin C, Popovic MR. Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: a review. *Biomed Eng Online*. 2020;19(1):34. Epub 2020/05/26.
142. Song W, Amer A, Ryan D, Martin JH. Combined motor cortex and spinal cord neuromodulation promotes corticospinal system functional and structural plasticity and motor function after injury. *Experimental neurology*. 2016;277:46-57. Epub 2015/12/29.
143. Hess CW, Ludin HP. [Transcranial cortex stimulation with magnetic field pulses: methodologic and physiologic principles]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb*. 1988;19(4):209-15. Epub 1988/12/01. Die transkranielle Kortexstimulation mit Magnetfeldpulsen: methodische und physiologische Grundlagen.
144. Danner SM, Hofstoetter US, Freundl B, Binder H, Mayr W, Rattay F, et al. Human spinal locomotor control is based on flexibly organized burst generators. *Brain : a journal of neurology*. 2015;138(Pt 3):577-88. Epub 2015/01/15.
145. Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, Musienko P, Beauparlant J, Bassi Luciani L, et al. A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013;33(49):19326-40. Epub 2013/12/07.
146. Penfield W, Boldrey E. Somatic Motor and Sensory Representation in the Cerebral Cortex of Man as Studied by Electrical Stimulation. *Brain : a journal of neurology*. 1937;60(4):389-443.
147. Donoghue JP, Leibovic S, Sanes JN. Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles. *Exp Brain Res*. 1992;89(1):1-19. Epub 1992/01/01.
148. Donoghue JP, Wise SP. The motor cortex of the rat: Cytoarchitecture and microstimulation mapping. *Journal of Comparative Neurology*. 1982;212(1):76-88.
149. Young NA, Vuong J, Flynn C, Teskey GC. Optimal parameters for microstimulation derived forelimb movement thresholds and motor maps in rats and mice. *Journal of neuroscience methods*. 2011;196(1):60-9. Epub 2011/01/12.
150. Bonazzi L, Viaro R, Lodi E, Canto R, Bonifazzi C, Franchi G. Complex movement topography and extrinsic space representation in the rat forelimb motor cortex as defined by long-duration intracortical microstimulation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2013;33(5):2097-107. Epub 2013/02/01.
151. Harrison TC, Ayling OG, Murphy TH. Distinct cortical circuit mechanisms for complex forelimb movement and motor map topography. *Neuron*. 2012;74(2):397-409. Epub 2012/05/01.
152. Dimitrijevic MR, Danner SM, Mayr W. Neurocontrol of Movement in Humans With Spinal Cord Injury. *Artif Organs*. 2015;39(10):823-33. Epub 2015/10/17.
153. Ethier C, Brizzi L, Darling WG, Capaday C. Linear summation of cat motor cortex outputs. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(20):5574-81. Epub 2006/05/19.
154. Foffani G, Priori A, Egidi M, Rampini P, Tamma F, Caputo E, et al. 300-Hz subthalamic oscillations in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology*. 2003;126(Pt 10):2153-63. Epub 2003/08/26.

155. Moroz A. Rééducation d'autres troubles [Online manual]. : Merck and Co. Inc.; 2017 [modifié le July 2017]. Disponible: <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/sujets-sp%C3%A9ciaux/r%C3%A9%C3%A9ducation/r%C3%A9%C3%A9ducation-autres-troubles>
156. Ackermann M, Gros J, Lister K. La prise en charge interdisciplinaire des blessés médullaires. HES- Faculté de médecine de Genève 2007. p. 47.
157. Casey A, Azhar H, Grzes M, Sakel M. BCI controlled robotic arm as assistance to the rehabilitation of neurologically disabled patients. *Disabil Rehabil Assist Technol*. 2019;1-13. Epub 2019/11/13.
158. Hochberg LR, Bacher D, Jarosiewicz B, Masse NY, Simeral JD, Vogel J, et al. Reach and grasp by people with tetraplegia using a neurally controlled robotic arm. *Nature*. 2012;485(7398):372-5. Epub 2012/05/19.
159. Collinger JL, Boninger ML, Bruns TM, Curley K, Wang W, Weber DJ. Functional priorities, assistive technology, and brain-computer interfaces after spinal cord injury. *J Rehabil Res Dev*. 2013;50(2):145-60. Epub 2013/06/14.
160. Graupe D, Davis R, Kordylewski H, Kohn KH. Ambulation by traumatic T4-12 paraplegics using functional neuromuscular stimulation. *Crit Rev Neurosurg*. 1998;8(4):221-31. Epub 1998/12/16.
161. Racz GB, McCarron RF, Talboys P. Percutaneous dorsal column stimulator for chronic pain control. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1989;14(1):1-4. Epub 1989/01/01.
162. Costantini A, Buchser E, Van Buyten JP. Spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain in patients with lumbar spinal stenosis. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2010;13(4):275-9; discussion 9-80. Epub 2011/10/14.
163. Huang H, He J, Herman R, Carhart MR. Modulation effects of epidural spinal cord stimulation on muscle activities during walking. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2006;14(1):14-23. Epub 2006/03/28.
164. Carhart MR, He J, Herman R, D'Luzansky S, Willis WT. Epidural spinal-cord stimulation facilitates recovery of functional walking following incomplete spinal-cord injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2004;12(1):32-42. Epub 2004/04/08.
165. Herman R, He J, D'Luzansky S, Willis W, Dilli S. Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured. *Spinal Cord*. 2002;40(2):65-8. Epub 2002/04/03.
166. Nudo RJ, Frost SB. 3.28 - The Evolution of Motor Cortex and Motor Systems. Dans: Kaas JH, rédacteur. *Evolution of Nervous Systems*. Oxford: Academic Press; 2007. p. 373-95.
167. Barthélemy D, Willerslev-Olsen M, Lundell H, Conway BA, Knudsen H, Biering-Sørensen F, et al. Impaired transmission in the corticospinal tract and gait disability in spinal cord injured persons. *Journal of neurophysiology*. 2010;104(2):1167-76. Epub 2010/06/18.
168. Martinez M, Delivet-Mongrain H, Leblond H, Rossignol S. Effect of locomotor training in completely spinalized cats previously submitted to a spinal hemisection. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2012;32(32):10961-70. Epub 2012/08/10.
169. Felten DL, O'Banion MK, Maida MS. 15 - Motor Systems. Dans: Felten DL, O'Banion MK, Maida MS, rédacteurs. *Netter's Atlas of Neuroscience (Third Edition)*. Philadelphia: Elsevier; 2016. p. 391-420.
170. Aoki M, Fujito Y, Satomi H, Kurosawa Y, Kasaba T. The possible role of collateral sprouting in the functional restitution of corticospinal connections after spinal hemisection. *Neurosci Res*. 1986;3(6):617-27. Epub 1986/09/01.

171. Pettersson LG, Blagovechtchenski E, Perfiliev S, Krasnochokova E, Lundberg A. Recovery of food-taking in cats after lesions of the corticospinal (complete) and rubrospinal (complete and incomplete) tracts. *Neurosci Res.* 2000;38(1):109-12. Epub 2000/09/21.
172. Alstermark B, Lundberg A, Pettersson LG, Tantisira B, Walkowska M. Motor recovery after serial spinal cord lesions of defined descending pathways in cats. *Neurosci Res.* 1987;5(1):68-73. Epub 1987/10/01.
173. Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, et al. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology.* 2007;130(Pt 6):1596-607. Epub 2007/01/26.
174. Liu HG, Zhang K, Yang AC, Zhang JG. Deep brain stimulation of the subthalamic and pedunculopontine nucleus in a patient with Parkinson's disease. *J Korean Neurosurg Soc.* 2015;57(4):303-6. Epub 2015/05/02.
175. Brodmann K. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues.* Leipzig: Barth; 1909.
176. Ghosh S. Identification of motor areas of the cat cerebral cortex based on studies of cortical stimulation and corticospinal connections. *The Journal of comparative neurology.* 1997;380(2):191-214. Epub 1997/04/07.
177. Nieoullon A, Rispal-Padel L. Somatotopic localization in cat motor cortex. *Brain research.* 1976;105(3):405-22. Epub 1976/04/09.
178. Carmel JB, Kimura H, Martin JH. Electrical stimulation of motor cortex in the uninjured hemisphere after chronic unilateral injury promotes recovery of skilled locomotion through ipsilateral control. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2014;34(2):462-6. Epub 2014/01/10.
179. Carmel JB, Kimura H, Berrol LJ, Martin JH. Motor cortex electrical stimulation promotes axon outgrowth to brain stem and spinal targets that control the forelimb impaired by unilateral corticospinal injury. *The European journal of neuroscience.* 2013;37(7):1090-102. Epub 2013/01/31.
180. Carmel JB, Berrol LJ, Brus-Ramer M, Martin JH. Chronic electrical stimulation of the intact corticospinal system after unilateral injury restores skilled locomotor control and promotes spinal axon outgrowth. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience.* 2010;30(32):10918-26. Epub 2010/08/13.