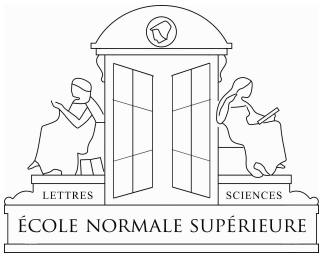


Thèse de doctorat de l'École Normale Supérieure

École Doctorale n°474 Frontières du Vivant

Présentée par

Pierre-Jean Arduin[1]

Pour obtenir le grade de

Docteur de l'École Normale Supérieure

Conditionnement opérant de neurones dans le cortex moteur du rat pour un contrôle gradué de prothèse

Operant conditioning of neurons in the rat motor cortex for a graded control of a prosthetic device

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette le 5 décembre 2011 devant le jury composé de :

Dr. Boris Barbour	(École Normale Supérieure, Paris)	*président du jury*
Dr. Olivier Bertrand	(Centre de Recherche en Neurosciences, CNRS Lyon)	*examinateur*
Pr. Yves Frégnac	(UNIC[1], CNRS Gif-sur-Yvette)	*directeur de thèse*
Pr. Marc Maier	(Université Paris Diderot, CNRS Paris)	*rapporteur*
Dr Daniel E. Shulz	(UNIC[1], CNRS Gif-sur-Yvette)	*directeur de thèse*
Dr. Sidney Wiener	(Collège de France, CNRS Paris)	*rapporteur*

[1] Unité de Neurosciences, Information et Complexité, CNRS UPR-3293,
1 Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette, France.

REMERCIEMENTS

A Yves qui m'a le premier orienté vers son laboratoire, et à Daniel qui m'a accueilli dans son groupe.

A Daniel et Yves, qui ont cru en ce projet, et m'ont soutenu à tous les niveaux, et particulièrement à Daniel pour sa patience infinie.

A Valérie, qui fut toujours plus que disponible, enthousiaste et positive, et pour ses conseils très précieux.

A mes deux rapporteurs, Sidney Wiener et Marc Maier pour le temps qu'ils ont passé à leur tâche.

A tous les membres de mon jury pour leur participation à la lecture du manuscript et l'évaluation de mon travail.

A Jean-Marc Edeline et Sidney Wiener pour avoir participé à mes évaluations annuelles.

A Aurélie, pour son entrain et son aide bienvenue.

A Guillaume, pour les histologies.

A Yue, pour son travail et son sérieux durant son stage.

Aux autres de ce laboratoire et du précédent, qui se reconnaîtront, pour des raisons professionnelles et extra-professionnelles.

A Daniela Popa, Clément Léna et Laurent Bourdieu, pour m'avoir largement assisté dans la réalisation des tétrodes.

A Patrick Parra et Jean-Yves Tiercelin pour leur humeur, leur travail consciencieux et les nombreuses heures qu'ils ont consacrées à la partie technique de ce projet.

A Jacques Giovanola, Kossi Agbeviade et Mathieu Benoît pour leur sympathie et leur implication dans le développement du bras robotisé.

A mes amis, et surtout ma famille pour son soutien indéfectible.

SOMMAIRE

Remerciements 1

Résumé de la thèse 7

Abréviations principales 8

Introduction générale 11

Partie I. La commande motrice 13

1. Codage de la sortie motrice 13

1.1. Le cortex moteur 13

1.1.i Subdivisions générales 13

1.1.ii Couches, projections et fonctions 14

1.1.iii Somatotopie 17

1.1.iv Interneurones et cellules pyramidales 18

1.2. Codage des paramètres moteurs 19

1.2.i Par les neurones de M1 19

1.2.ii Par les neurones unitaires de M2 21

1.2.iii Par vecteur de population 22

1.2.iv Spécificité des connexions corticoneuronales motrices 24

1.3. Modifications et limitations des règles de codage 25

1.3.i Variabilité de la décharge 25

1.3.ii Non-stationnarité des relations de codage 27

1.3.iii Dépendance à l'environnement extérieur 27

1.4. Controverses en cours 28

1.4.i Codage fréquentiel ou temporel 28

1.4.ii Synergies et contrôle optimal asservi 31

2. Par-delà le cortex moteur 32

2.1. Le muscle 32

2.1.i Architecture et fonctionnement 32

2.1.ii Proprioception 33

2.1.iii Tirer profit du muscle 34

2.1.iv Enregistrement et stimulation 35

2.2. Interactions spinales 36

2.2.i Organisation de la colonne vertébrale 36

2.2.ii Chemins efférents 37

2.2.iii Chemins afférents 38

2.2.iv Réflexes 39

2.2.v Programmes moteurs automatiques 39
2.2.vi Rôle propre et adaptation 41
2.3. Autres zones cérébrales d'intérêt 42
2.3.i Le cervelet 42
2.3.ii Les ganglions de la base 43
2.3.iii Le cortex pariétal 45
3. Désordres moteurs 46
3.1. Dommages du système nerveux central et périphérique 46
3.1.i Au niveau cérébral 46
3.1.ii Au niveau spinal ou médullaire 47
3.1.iii Au niveau musculaire 49
3.2. Réorganisation du système nerveux central 49
3.2.i Plasticité cérébrale 50
3.2.ii Réparation de la moelle épinière 51
Partie II. Conditionnement opérant de neurones 55
1. Conditionnement opérant 55
1.1. Principe 55
1.1.i Ivan Pavlov et le conditionnement classique 55
1.1.ii Thorndike, Skinner et le conditionnement opérant 55
1.2. Conditionnement opérant de neurones 56
1.2.i Historique, avant les interfaces cerveau-machine 56
1.2.ii Régions appropriées 58
2. Matériels et méthodes 60
2.1. Idées sous-jacentes 60
2.1.i Objectifs 60
2.1.ii La modulation de décharge 60
2.1.iii Actuateur continu en une dimension 61
2.2. Dispositif comportemental 61
2.2.i Entraînement 61
2.2.ii Restriction 62
2.2.iii Fixation de la tête 62
2.2.iv Actuateur moteur 63
2.3. Phases expérimentales 64
2.3.i Automatique 64
2.3.ii Acclimatation à la restriction 64
2.3.iii Contrôle unidirectionnel 64
2.3.iv Contrôle bidirectionnel 66

2.4. Logiciels 66
2.4.i Classification des potentiels d'action 66
2.4.ii Traitement en temps réel 68
2.4.iii Analyse en temps réel et post-expérience 69
2.5. Méthodes et critères d'analyse 69
2.5.i Critère de conditionnement 69
2.5.ii Analyse des latences et rang d'activation 70
2.5.iii Variabilité 72
2.5.iv Type d'unités 73
3. Résultats (contrôle unidirectionnel) 74
3.1. Performance 74
3.1.i Modulation du taux de décharge 74
3.1.ii Temps de réaction par essai 76
3.1.iii Conditionnement de motifs temporels 78
3.1.iv Avec plusieurs neurones 79
3.2. Conséquences sur le signal de commande moteur 79
3.2.i Activation et temps de réaction des neurones environnants 80
3.2.i Variabilité 81
Publication 1 85
Partie III. Interfaces cerveau-machine 115
1. Avant-propos 115
1.1. Objectifs 115
1.1.i Terminologie 115
1.1.ii Défis 116
1.2. Méthodes non-invasives 117
1.2.i Electroencéphalographie 117
1.2.ii Electrocorticographie 118
1.2.iii Autres techniques 119
2. Décodage contre adaptation 119
2.1. Paradigme des « grands ensembles » 120
2.1.i Principe 120
2.1.ii Paramètres de décodage 121
2.1.iii Algorithmes de décodage 122
2.1.iv Performances et limitations 123
2.2. Paradigme des « petits ensembles » 124
2.2.i Principe 124
2.2.ii Performances et limitations 125

2.3. Propriétés communes ... 126
2.3.i Coadaptation ... 126
2.3.ii Déclenchement du mouvement ... 128
2.3.iii Aide au mouvement ... 128
2.3.iv A propos de l'information mutuelle ... 129
3. Fermer la boucle ... 131
3.1. Stimulation intracorticale ... 131
3.1.i Techniques ... 131
3.1.ii Intégration du retour sensoriel ... 133
3.2. Appropriation proprioceptive ... 134
3.2.i Utilisation d'outils ... 134
3.2.ii Perception et sensation ... 135
4. Résultats (contrôle bidirectionnel) ... 137
4.1. Mouvement de l'actuateur ... 137
4.1.i Neurones sélectionnés ... 137
4.1.ii Reconstruction bilatérale ... 138
4.1.iii Trajectoires ... 138
4.2. Corrélats neuronaux ... 143
Discussion ... 145
1. Discussion des résultats ... 145
1.1. Spécificité du neurone conditionné ... 145
1.1.i Vitesse de modulation ... 145
1.1.ii Rang d'activation du neurone conditionné ... 146
1.1.iii Variabilité localisée ... 147
1.2. Neurone unique et interface cerveau-machine ... 148
1.2.i Faisabilité du contrôle ... 148
1.2.ii Atouts ... 149
1.2.iii Critère d'évaluation ... 150
2. Futur des interfaces cerveau-machine ... 151
2.1. Techniques ... 151
2.1.i Enregistrements ... 151
2.1.ii Stimulation ... 152
Annexes ... 155
Bibliographie ... 163

RESUME DE LA THESE

Résumé en français :

Les traumatismes médullaires, ainsi que les myopathies, les accidents vasculaires cérébraux ou les amputations peuvent entraîner de très lourds handicaps où la commande motrice ne peut plus être exécutée correctement. Les interfaces cerveau-machine ont été développées pour contrecarrer ces déficits. La plupart des groupes de recherche travaillant dans le domaine ont conçu des interfaces qui tentent de reconstruire un mouvement à partir de l'activité neuronale du cerveau. Dans notre cas, nous attaquons le problème différemment en conditionnant un neurone ou un petit nombre d'entre eux dans le cortex moteur de rats éveillés afin qu'ils contrôlent la vitesse d'un actuateur en une dimension en augmentant ou en diminuant leur taux de décharge. Dans ce protocole, connaître l'espace initial de codage des neurones conditionnés n'était pas un prérequis. Nous avons observé que l'activité de la plupart des neurones pouvait être modulée par conditionnement opérant, et pouvaient contrôler en temps réel et pendant plusieurs secondes la position d'une bouteille contenant une récompense liquide située en face de l'animal. De plus, pendant la période d'attente, les neurones conditionnés ont affiché des propriétés spéciales comparées aux autres neurones non conditionnés, en termes de variabilité du taux de décharge, de latence de la réponse et de force de la modulation. Cela constitue la première démonstration d'un outil externe contrôlé en temps réel par des neurones conditionnés devant ajuster leur activité selon des objectifs constamment redéfinis.

Résumé en anglais :

Spinal cord injuries, along with myopathies, strokes or amputations can lead to very severe conditions where motor commands cannot be executed as intended. To cope with these deficits, brain-machine interfaces have been developed. Most research groups working in this field have conceived interfaces that try to reconstruct a movement from neuronal activity in the brain. Here, we tackle the problem differently by conditioning one or a few neurons in the motor cortex of awake rats to control the speed of a one dimensional actuator by increasing or decreasing their firing rate. In this protocol, knowing the initial coding space of the conditioned neurons was not a prerequisite. We observed that most neurons' activity could be modulated through operant conditioning, and could control the position of a bottle with water reward in front of the animal in real-time and for several seconds. Moreover, during the learning period, the conditioned neurons exhibited special properties compared to other non-conditioned neurons, in terms of their firing rate variability, latency of response and strength of rate modulation. This is the first demonstration of an external device controlled in real-time by conditioned neurons that adjust their activity to constantly changing demands.

ABREVIATIONS PRINCIPALES

AMS : aire motrice supplémentaire

AVC : accident vasculaire cérébral

bps : bits par seconde / bauds par seconde

C1-C7 : vertèbres cervicales

DEL : diode électroluminescente

ECoG : électrocorticographie

EEG : électroencéphalographie

EMG : électromyogramme

GABA : acide γ-aminobutyrique

HPE : histogramme péri-évènement

ICM : interface cerveau-machine

ICO : interface cerveau-ordinateur

IEP : intervalles entre potentiels

IRM : imagerie par résonance magnétique

L1-L5 : vertèbres lombaires

M1 : cortex moteur primaire

M2 : cortex prémoteur

MEG : magnétoencéphalographie

NC : neurone conditionné

PA : potentiel d'action

PMA : programme moteur automatique

PMd : cortex prémoteur dorsal

PMv : cortex prémoteur ventral

PRR : *parietal reach region*

S1 : cortex somatosensoriel primaire

T1-T13 : vertèbres thoraciques

V1 : cortex visuel primaire

INTRODUCTION GENERALE

Les traumatismes médullaires, mais aussi les accidents vasculaires cérébraux ou les maladies neuro- ou musculo-dégénératives plongent les patients qui en souffrent dans une dépendance plus ou moins sévère. En particulier, malgré la panoplie de désagréments qu'ils subissent, la perte ou la détérioration de la commande motrice figure en tête de liste de leurs soucis, notamment chez les tétraplégiques. Pour les patients les plus lésés, comme les victimes du syndrome d'enfermement, l'absence de parole et d'expression faciale les rendent totalement dépendants. Depuis l'époque d'Alexandre Dumas(Dumas, 1844), des systèmes de communication plus perfectionnés que le dictionnaire et les clignements d'yeux ont vu le jour, mais demandent encore de nombreuses améliorations. Le nombre de personnes nécessiteuses d'interfaces pour restaurer leur fonction motrice ou traduire leurs intentions se porte à plusieurs dizaines de millions dans le monde. Cette problématique s'attache tout à la fois à répondre à des besoins profondément humains, physiques et émotionnels des patients et de leurs familles, et à limiter le fardeau économique qu'il constitue pour de nombreux Etats.

Plusieurs approches ont pu être envisagées, suivant les cas, parmi lesquelles des approches génétiques, des tentatives de restauration de la moelle épinière, des techniques de réhabilitation ou des extensions de parties corporelles encore fonctionnelles. Les interfaces cerveau-machine (ICM) proposent quant à elles d'établir une connexion artificielle entre l'activité cérébrale et les effecteurs liés à la fonction perdue. Une dichotomie marquée sépare les techniques non-invasives qui enregistrent cette activité depuis l'extérieur du cerveau, de manière plus ou moins diffuse mais sans pénétration d'un corps étranger dans le tissu cérébral, aux techniques invasives qui fournissent des informations précises au niveau d'une population plus restreinte de neurones à travers les potentiels de champs, ou du neurone seul à travers ses potentiels d'actions.

Le choix pour cette double approche dépend fortement de l'ICM désirée. Pour les prothèses corporelles, si l'on met de côté les défis propres aux branches mécaniques, électroniques, robotiques et chirurgicales, deux critères majeurs sous-tendent leur conception : 1) la prothèse doit simuler un membre dans sa complexité (la main et le bras comporte des dizaines de degrés de liberté) 2) elle doit approcher les performances de l'organe remplacé, en termes de vitesse, précision mais surtout sécurité. Un membre robotisé, aussi performant soit-il, qui ne traduirait bien la volonté du patient que dans 95 % des cas lui ferait renverser son bol une fois par semaine, ou le ferait choir une fois par jour pour un membre inférieur. Le critère de complexité nous a poussés à rejeter les ICM non-invasives ainsi que les potentiels de champ, car le nombre de neurones qu'ils enregistrent à la fois diminue d'autant la possibilité de dissocier plusieurs signaux indépendants.

La majorité des groupes de recherche misent sur la reproductibilité des corrélats neuronaux déterminant nos actions, et notre capacité à les décoder. Leur efficacité repose également en partie sur l'adaptation et l'apprentissage du maniement de la prothèse. A l'heure actuelle, cette méthode produit les résultats les plus probants. Cependant la sécurité du contrôle semble limitée par les aléas du code neuronal. Quelques laboratoires s'appuient au contraire uniquement sur la plasticité du cerveau et la capacité d'apprentissage. Dans le travail présenté, un neurone est entrainé par conditionnement opérant à moduler son taux de décharge en fonction des besoins de l'animal ou de la volonté du sujet, sans a priori sur son rôle fonctionnel originel d'avant conditionnement. Il convient alors, et c'est l'objectif à long terme du travail que nous avons entrepris, de construire, à partir de quelques neurones conditionnés, des règles de contrôle internalisées par le cerveau qui rendent à la fois reproductible, rapide et stable le guidage d'une prothèse à une dimension (1D). Chacun de ces petits groupes de neurones conditionnés serait ensuite assigné à contrôler une partie de la prothèse. Pourvu que le contrôle de chaque groupe puisse être effectué indépendamment, cela permettrait de construire une interface d'autant plus complexe. Il nous faut par contre dès lors concéder que la prothèse de performance maximale ne pourra se contenter d'un mécanisme de commande seul, mais devra nécessairement intégrer un retour sensoriel, utile pour la proprioception, la sensation et l'appropriation corporelle, et devra générer seule certains mécanismes réflexes.

La première partie de ce mémoire introduit tout d'abord les mécanismes cérébraux responsables de la commande motrice dont nous avons connaissance, spécifiquement au niveau du cortex moteur. Cela inclut les schémas macroscopiques d'attribution des rôles en fonction des régions du cerveau, de l'implication des neurones individuels, ainsi que des façons concurrentes de décrypter la commande motrice. Nous présenterons ensuite les niveaux intermédiaire et final de la fonction motrice que sont la moelle épinière et les muscles, ainsi que d'autres zones cérébrales participant activement à la production de mouvement. Nous ferons ensuite l'inventaire des causes possibles et des symptômes pour lesquels les patients pourraient envisager l'utilisation d'un ICM, que les dégâts surviennent au niveau du cerveau, de la moelle épinière, des nerfs ou des muscles. Nous verrons enfin les moyens dont dispose le système nerveux central pour gérer au mieux ou réparer un handicap.

La deuxième section concerne les facultés d'apprentissage à l'échelle du neurone seul. Depuis le début du XX^{e} siècle, les chercheurs ont conçu des techniques pour favoriser l'apprentissage comportemental puis directement des circuits cérébraux par conditionnement, que la réaction soit automatique ou volontairement déclenchée. Après cet historique, nous expliciterons notre protocole comportemental et son évolution, ainsi que l'ensemble des méthodes de chirurgie et d'enregistrement contingentes. Cela nous amènera à présenter les résultats obtenus durant la première phase de notre conditionnement : le contrôle unilatéral d'un actuateur en 1D à partir du taux de décharge d'un neurone, par conditionnement opérant. Ces analyses ont donné lieu à un premier manuscrit, soumis à publication, et exposé à la fin de cette partie du manuscrit.

La troisième partie traite spécifiquement des ICM. Nous avons choisi de la dissocier de la partie sur le conditionnement de neurones puisque ces deux domaines sont à l'origine distincts et que nos résultats ont suivi deux phases s'apparentant à chacun d'eux (modulation binaire non graduée unidirectionnelle / modulation graduée bidirectionnelle en temps réel). Nous présenterons les différentes approches non-invasives ou semi-invasives et leurs performances actuelles. Nous confronterons ensuite les deux paradigmes liés aux interfaces invasives, leurs frontières, leurs propriétés communes, les succès de chacun ainsi que leur potentiel propre. Suivront les résultats que nous avons obtenus dans le cadre de la seconde partie de notre protocole de conditionnement : le contrôle bilatéral et en temps réel du même actuateur 1D, toujours à partir du taux de décharge du seul neurone conditionné. Les performances de chaque neurone ont été regroupées dans une section résultat. Enfin, pour conclure cette troisième partie, nous mettrons en avant les différentes techniques disponibles pour créer un retour sensoriel et proprioceptif dans une ICM, et les quelques connaissances théoriques et pratiques sur l'efficacité de cette fermeture de la boucle d'interaction entre l'homme et la prothèse.

La discussion générale sera l'occasion de mettre en relief nos résultats parmi l'état actuel de la recherche sur les ICM. Nous conclurons en présentant les évolutions techniques à venir, les nombreuses applications envisageables, mais aussi les considérables questions que pose ce domaine qui ouvre des perspectives à la fois réjouissantes et hasardeuses.

Partie I. LA COMMANDE MOTRICE

Pour pallier les dysfonctionnements moteurs par le biais d'interfaces cerveau-machine (ICM), comprendre le fonctionnement de la commande motrice chez les sujets sains revêt un intérêt primordial. Nous étudierons dans un premier temps la manière dont est codée l'information motrice, en particulier dans la structure principale qu'est le cortex moteur où nous réaliserons par la suite nos enregistrements. Nous analyserons ensuite l'implication des autres éléments du système nerveux central impliqués dans l'exécution du mouvement, ainsi que celle des muscles. Nous dresserons pour terminer l'inventaire des désordres moteurs connus, et de la façon dont le système nerveux central parvient quand il le peut à générer des solutions réparatrices.

N.B. : si le but final des ICM se trouve être l'application humaine, plusieurs modèles animaux seront utilisés par la suite : le primate, animal dont la proximité anatomique avec l'homme est la plus grande et qui permet un degré de sophistication d'expérience plus élevé ; le rat qui a été utilisé pour nos expériences ; plus rarement la souris dont la taille et l'épaisseur du cerveau permettent une étude plus précise du cerveau. Cependant, de grandes similitudes limitent les descriptions conflictuelles, et sauf précision, les schémas globaux présentés dans cette partie valent pour toutes ces espèces.

1. CODAGE DE LA SORTIE MOTRICE

Le cerveau est une structure hiérarchisée dont les différents sous-ensembles, bien que communiquant entre eux, ont un rôle propre le plus souvent bien défini. De même que l'hippocampe joue un rôle central dans la navigation et la mémoire, de même que le cortex auditif s'attribue une fonction de décryptage et de représentation des sons extérieurs, le cortex moteur possède une place déterminante dans le contrôle de la commande motrice. Bien que d'autres zones cérébrales – cervelet, thalamus, cortex somatosensoriel, cortex pariétal, striatum – ou spinales soient essentielles pour un fonctionnement moteur optimal, il nous revient d'étudier en premier lieu celle qui figure au centre de ces interactions : le cortex moteur.

1.1. LE CORTEX MOTEUR

1.1.i Subdivisions générales

La couche externe du cerveau constitue le néocortex, et s'est développée phylogéniquement de manière tardive. Cette structure est impliquée dans des mécanismes cognitifs supérieurs. Elle est présente à l'état d'ébauche chez les reptiles ou chez les oiseaux, mais a connu une expansion remarquable chez les mammifères, bien qu'à des degrés divers (O'Leary et al., 2007): elle représente 20 % du poids d'un cerveau de musaraigne, et 80 % de celui d'un humain. D'autres espèces, comme les primates, mais aussi les éléphants (Hart et al., 2008) ou plus encore les dauphins (Hof et al., 2005), possèdent un cortex étonnamment volumineux et complexifié. Au cours de son évolution, en commençant par les carnivores, l'écorce cérébrale a subi une compression sous forme de circonvolutions sinueuses, ou gyrus, afin d'optimiser sa surface à volume donné.

Le néocortex se décompose chez le primate en 4 lobes (pas véritablement présents chez le rat) aux fonctions spécifiques, séparés anatomiquement par les fissures de ces circonvolutions appelées sillons : ce sont les lobes occipital, temporal, pariétal et frontal. Ce dernier se divise en deux : le cortex préfrontal et le cortex moteur. Le cortex préfrontal, que l'on retrouve aussi chez le rat à un degré de différenciation moindre (Uylings et al., 2003), est spécialement développé chez l'homme et le primate (Bush & Allman, 2004). Cette partie du cerveau qui couvre chez l'homme adulte quasiment un tiers du néocortex, connaît une maturation tardive tant en ontogénèse qu'en phylogénèse (Fuster, 2002). Elle est associée à l'élaboration de processus cognitifs complexes, affectifs et émotionnels et est impliquée dans l'auto-génération des comportements (Fuster, 2002; Halford et al., 2010). Bien qu'elle soit indirectement liée au mouvement – mémoire de travail, contrôle de

l'inhibition, préparation du mouvement - c'est la partie du lobe frontal dont la stimulation n'évoque pas de mouvements, par opposition à son complémentaire, le cortex moteur.

Le cortex moteur fait figure de tour de contrôle de la commande motrice : en communication constante avec d'autres régions corticales ou extra-corticales comme le cervelet ou les ganglions de la base (Groenewegen, 2003), il envoie l'information motrice prépondérante aux organes efférents par l'intermédiaire des faisceaux pyramidal et extrapyramidal (voir 1.1.ii ci-dessous). Il se subdivise à son tour en 3 parties distinctes (voir Figure 1) : le cortex moteur primaire (M1, ou aire 4 de Brodmann), l'aire prémotrice, et l'aire motrice supplémentaire (AMS), formant à eux deux le cortex moteur secondaire (M2, ou aire 6 de Brodmann), qui peut être défini comme la région du cortex frontal projetant directement sur M1 chez les primates (Dum & Strick, 2002).

M1 commande directement l'exécution des mouvements, et regroupe une grande partie des informations motrices avant de les envoyer aux muscles par voie spinale, bien que d'autres zones comme le cortex préfrontal, le cortex pariétal ou le cervelet aient également des projections spinales (voir 2.3 ci-dessous) et sont impliqués dans la sélection de l'action et la commande motrice. L'aire prémotrice aide à l'organisation et à la planification du mouvement, en particulier en présence d'indices visuels spatiaux, et module son activité au cours d'un apprentissage ou de l'observation d'un mouvement (Chouinard & Paus, 2006). L'AMS coordonne et planifie les gestes complexes impliquant une séquence de mouvements ou la coordination de plusieurs membres (Bremmer, 2005). Cette vue est toutefois simpliste (Dum & Strick, 2002; Lu & Ashe, 2005; Nachev et al., 2008). Comme dans le cas des distinctions précédentes, cette partition se conçoit autant par des considérations architectoniques, cytoarchitectoniques que fonctionnelles (Fulton, 1935), et nous allons en préciser la découpe.

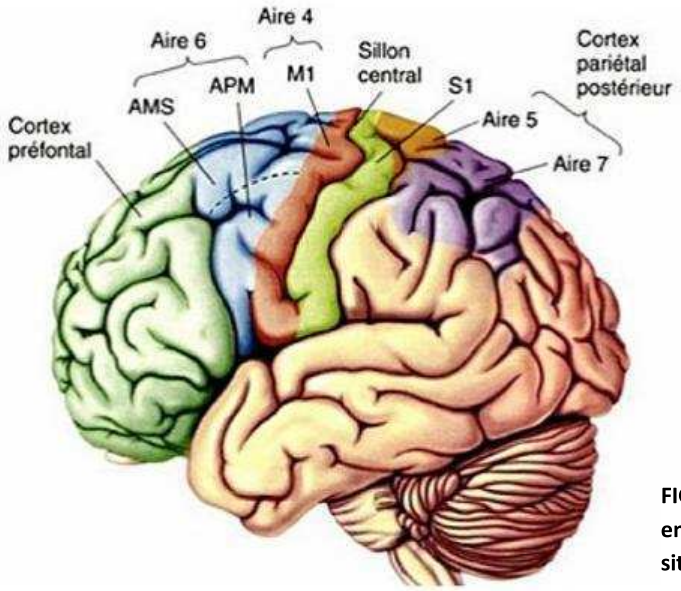


FIGURE 1 : Le cortex moteur et les zones environnantes dans le cerveau humain (tiré du site www.delapsychologie.com).

1.1.ii Couches, projections et fonctions

Tout le cortex présente une grande reproductibilité de la structure en couche : il possède le plus souvent six couches, principalement afférentes pour les couches moyennes et supérieures, efférentes pour les couches infragranulaires, en particulier la couche V (Jones & Wise, 1977; Wise & Jones, 1977). La connectivité intracorticale se fait au niveau des couches à la fois supérieures et inférieures (Shipp, 2005; Weiler et al., 2008). Alors que la nature holistique ou localisée des fonctions cérébrales était encore débattue (Zilles & Amunts, 2010), le chercheur allemand Korbinian Brodmann présenta en 1909 un travail exhaustif de classification des zones du cortex par classes architectoniques (Brodmann, 1909), en accord avec les conclusions de Campbell (Campbell, 1905). Il s'appuya entre autres sur la distribution des corps cellulaires, la formation et le nombre de

couches corticales, la présence de types cellulaires particuliers et l'arrangement des cellules en clusters et colonnes pour dresser une liste de 43 aires distinctes pour l'homme, et autour de 30 pour les grands singes. Inspiré par le darwinisme, une analyse intégrant des données phylogéniques lui permit, dans la mesure du possible, de mettre en relation ces aires chez différents mammifères.

En particulier il mit en évidence une séparation au sein du cortex moteur agranulaire entre l'aire 4 et l'aire 6, la première postérieure à l'autre et possédant une plus forte densité de cellules de Betz (Brodmann, 1909). Celles-ci se caractérisent par une forme pyramidale et par un très grand diamètre d'environ 70um (Betz, 1874; Geyer et al., 2000) et projettent comme toute cellule pyramidale directement sur la moelle épinière, principalement vers les membres inférieurs. Si elles sont au final relativement rares, ne couvrant que 3 % des neurones pyramidaux, elles transmettent l'information à la moelle épinière à la vitesse très élevée de 70 $m.s^{-1}$. Elles se situent sur la cinquième des six couches du cortex moteur. L'ensemble du cortex moteur présente une couche III plus fine et une couche IV quasiment inexistante, ce qui confine son rôle à l'instruction directe ou la commande plus que l'analyse (Shipp, 2005). Si la composition laminaire de M1 est relativement homogène, l'hétérogénéité de celle de M2 a poussé les neuroscientifiques à établir une hiérarchie plus précise du cortex non-primaire (Barbas & Pandya, 1987; Matelli et al., 1985; Rizzolatti et al., 1998), au fur et à mesure des évolutions techniques. Nous en dressons ci-après l'organisation élémentaire, bien que nous reviendrons plus bas sur leur implication spécifique dans le codage de l'information motrice (voir 1.2 ci-dessous).

- *Cortex moteur primaire M1 :*

La première des caractéristiques de M1 est la présence de cellules pyramidales géantes regroupées et situées en couche V, bien que la densité de celles-ci n'ait une frontière clairement définie mais présente plutôt un gradient antéro-postérieur positif, variable selon les individus (Weinrich & Wise, 1982). On note par ailleurs une faible densité cellulaire et une stratification pauvre (Belmalih et al., 2007). C'est la région la plus postérieure du cortex frontal.

Il reçoit des afférences de tout M2, à l'exception de PMdr (Barbas & Pandya, 1987), des aires sensorielles et frontales, mais aucune en provenance des lobes pariétaux et temporaux. Si les projections corticospinales se trouvent être légèrement plus nombreuses dans le cortex non-primaire (Dum & Strick, 2002), quatre cellules corticospinales larges sur cinq proviennent de M1. Elles sont particulièrement importantes pour le contrôle indépendant des mouvements distaux, et les singes pauvres en de telles connexions souffrent d'une habileté moindre aux tâches de saisies (Chouinard & Paus, 2006). Ces cellules corticomotoneuronales se situent en couche V (Rathelot & Strick, 2006). M1 ne se confine pas à un rôle effecteur strict, et engage des connexions réciproques avec M2 et avec un grand nombre de structures sous-corticales, comme le mésencéphale, les ganglions de la base ou le collicule supérieur, mais également pontines, thalamiques et cérébelleuses (voir 2.3 ci-dessous).

Il peut exister des différences minimes entre espèces, notamment la présence d'une couche IV chez le rat (Skoglund et al., 1997) alors qu'elle semble absente chez la souris (Kaetzel et al., 2011). Certaines sont bien plus significatives, par exemple l'existence d'un cerveau moteur primaire ancestral et d'une partie phylogéniquement plus récente et présente seulement chez les primates supérieurs, permettant par le truchement de neurones corticomotoneuronaux d'exercer une commande individuelle des différents doigts (Rathelot & Strick, 2009).

- *Cortex prémoteur dorsolatéral PMd :*

Antérieurement et latéralement à M1 se trouve PMd. Il convient d'en distinguer la partie caudale et la partie rostrale (Rizzolatti et al., 1998). Comme M1, PMdc est pauvrement stratifié ; il inclut quelques cellules de Betz, plus rares et plus dispersées que dans M1 (Belmalih et al., 2007). D'autres cellules pyramidales se situent en couche III et dessinent ainsi une frontière nette avec M1 (von Economo & Koskinas, 1925). La couche V est plus

dense que dans M1, alors que les couches III et V le sont moins que dans AMS. La partie rostrale PMdr est plus fortement stratifiée, présente une couche V plus saillante, une couche IV naissante et une couche VI divisée en deux.

Comme toutes les autres aires prémotrices, elle établit quelques connexions, réciproques et injectives, avec le cortex pariétal (Cavada & Goldman-Rakic, 1989; Markowitsch et al., 1987). La proximité de PMdr et PMdc au cortex respectivement préfrontal et moteur primaire leur fournit des interconnexions plus fortes (Barbas & Pandya, 1987), donnant une plus grande influence à la partie caudale sur la génération de mouvements et à la partie rostrale sur la sélection de réponse en fonction d'indices contextuels et spatiaux. Il tient un rôle cognitif de degré intermédiaire à ceux de M1 et PMv, et aide à la préparation d'une action future, en intégrant des informations sur le bras à utiliser ou la cible à atteindre (Churchland et al., 2006b; Hoshi & Tanji, 2004).

- *Cortex prémoteur ventrolatéral PMv :*

Il présente un aspect transitionnel entre le cortex agranulaire et le cortex granulaire frontal, une couche V proéminente, et un contenu relativement peu myélinisé. La partie rostrale montre une tendance laminaire plus forte que la partie caudale. Des subdivisions plus précises sont également admises, la partie rostrale pouvant être découpée en deux ou trois sur des bases architectoniques et fonctionnelles (Belmalih et al., 2007; Belmalih et al., 2009; Gerbella et al., 2011).

Cette partie du cortex est préférentiellement connectée à M1 (Barbas & Pandya, 1987), et agit plus par ce biais que de façon directe vers la moelle épinière (Shimazu et al., 2004). On y trouve pourtant une représentation de toutes les parties du corps exceptés les membres inférieurs, PMvc et PMvr s'attribuant respectivement les mouvements proximaux et distaux (Gentilucci et al., 1988). Son implication motrice d'un niveau cognitif élevé se manifeste surtout dans l'intégration visuomotrice en 3 dimensions (Fogassi et al., 2001), ainsi que dans la compréhension des actions observées (Rizzolatti & Luppino, 2001), leur but fonctionnel et les mouvements complexes associés pour y parvenir (Fogassi et al., 2001; Rizzolatti et al., 1988). Sa dépendance frontale reste toutefois indirecte, et l'aire motrice pré-supplémentaire joue un rôle important de relais (Rizzolatti & Luppino, 2001). Les afférences visuelles et intrapariétales sous-tendent ce rôle intégratif (Gentilucci et al., 1988; Rizzolatti et al., 1998), confirmé par la suite par les corrélats sensoriels, mnémoniques et décisionnels de PMv (Lemus et al., 2009).

- *Aire motrice supplémentaire propre AMS :*

A l'instar de M1, l'AMS, située antérieurement à celui-ci, est faiblement stratifiée. L'AMS se distingue par une haute densité cellulaire dans la couche III et Va. Quelques cellules de Betz peuvent être observées, en particulier dans sa partie caudale (Belmalih et al., 2007).

Cette aire reçoit des afférences pariétales depuis l'aire supplémentaire sensorielle, et en nombre bien plus faible depuis les aires visuelles (Rizzolatti et al., 1998). L'AMS intègre une somatotopie complète des mouvements du corps (Luppino et al., 1991), bien que son seuil d'excitabilité dépasse celui de M1, et qu'une stimulation évoque des mouvements plus complexes (Graziano & Aflalo, 2007). Elle est impliquée dans la planification et l'initiation du mouvement, et sa stimulation déclenche un besoin pressant de bouger ou l'anticipation d'un mouvement extérieur (Fried et al., 1991). Plusieurs études ont suggéré son rôle dans les séquences d'action (Mushiake et al., 1990), la coordination bi-manuelle (Brinkman, 1981) et la représentation interne d'un mouvement (Graziano & Aflalo, 2007; Mushiake et al., 1990). Elle comprend malgré tout plus de 10 % des cellules corticospinales à lui seul (Dum & Strick, 1991; Nachev et al., 2008). Elle est impliquée comme pré-AMS dans l'apprentissage de séquences motrices, mais dans une mesure bien moindre (Hikosaka et al., 1999).

- *Aire motrice pré-supplémentaire pré-AMS :*

Poursuivant dans la direction antérieure se trouve pré-AMS. Contrairement à M1 et l'AMS, cette aire présente une couche V marquée, des couches III et VI moins denses, et une couche IV naissante (Belmalih et al., 2007).

Avec PMdr, elle forme ce que l'on appelle les aires préfronto-dépendantes, les autres étant nommées pariéto-dépendantes. Les premières ne projettent pas plus sur M1 que sur la moelle épinière, et exercent plutôt une fonction de contrôle de haut niveau cognitif (Nachev et al., 2008; Rizzolatti et al., 1990), grâce à leurs entrées en provenance du cortex préfontal ; elles projettent par ailleurs vers le corps via le tronc cérébral (Rizzolatti & Luppino, 2001). Elle intervient dans les décisions de libre choix et moins dans le mouvement réel que lors de l'intention de le produire, et elle s'active avant AMS (Lau et al., 2004). Pré-AMS module son activité en fonction de l'occurrence temporelle d'évènements moteurs dans une séquence de mouvements multiples (Shima & Tanji, 2000), en particulier lors de l'apprentissage de séquences (Hikosaka et al., 1999). Cette région pourrait jouer une fonction régulatrice des zones pariéto-dépendantes, en permettant ou non le déclenchement du mouvement (Nachev et al., 2008; Rizzolatti et al., 1990; Rizzolatti & Luppino, 2001). Par ses projections basales, elle agit proactivement dans la sélection et la commutation motrices (Hikosaka & Isoda, 2010).

Les zones de M2 engagent à l'instar de M1 des connexions vers d'autres régions cérébrales, comme les ganglions de la base, le cervelet, le mésencéphale, l'amygdale, les noyaux thalamiques et hypothalamiques (Markowitsch et al., 1987) ou des connexions spinales (Dum & Strick, 1991). Notons que chez le rat les séparations sont bien plus ardues à établir avec certitude : M2 ne semble former qu'une seule et même région, et le cortex cingulaire, au vu de son rôle dans l'évocation des mouvements à basse stimulation fait partie du cortex moteur (Brecht et al., 2004a).

1.1.iii Somatotopie

Nous avons vu que la plupart des zones du cortex moteur avaient un lien direct avec la genèse du mouvement, en particulier M1 et AMS. Cela ne nous dit rien quant à l'organisation interne de la représentation des mouvements. La cartographie du cerveau moteur a commencé à la fin du XIX^{e} siècle, et les premières expériences furent conduites en Allemagne sur des chiens non anesthésiés, au domicile des chercheurs n'ayant pas l'autorisation de leur université. Fritsch et Hitzig montrèrent en 1870 que stimuler la partie du cerveau rostrale à la scissure de Rolando, nommée cortex précentral (M1) entraînait le mouvement de leurs membres. Fritsch l'avait d'ailleurs déjà expérimenté plus tôt lorsqu'il soignait des soldats prussiens. En 1917, les Anglais Leyton et Sherrington mirent en évidence un lien entre la région stimulée et le membre réactif, sur des primates. C'est outre-Atlantique que Wilder Penfield et ses collaborateurs furent les premiers à établir une véritable cartographie de cerveau moteur de patients humains au cours d'opérations neurochirurgicales (Rasmussen & Penfield, 1947; Rasmussen & Penfield, 1948) chez des sujets épileptiques, établissant ainsi la cartographie des fameux homoncules sensorimoteurs et moteurs en miroir autour du sillon central (scissure de Rolando) .

Grâce à une nouvelle technique, la microstimulation intracorticale, des chercheurs de New-York appliquèrent sur des chats et des singes ce procédé électrique pour la première fois en profondeur et non plus en surface, et purent sonder les différentes couches cérébrales. Ils notèrent que l'intensité requise pour l'évocation des mouvements était de deux ordres de grandeur inférieure à celle de stimulation de surface, que la couche V avait le seuil d'évocation le plus bas, et ils avancèrent même l'hypothèse d'une structure somatotopique en colonnes, d'environ 1mm de diamètre et perpendiculaires à la surface (Asanuma & Rosen, 1972b; Asanuma et al., 1968). Contrairement aux couches qui affichent des différences histologiques évidentes, l'organisation en colonne dans le cortex moteur se dévoile plutôt de façons connectique et fonctionnelle (Mountcastle, 1997). Hall effectua des stimulations similaires sur le rat, en remarquant comme ses prédécesseurs un chevauchement des zones de spécialisation, ainsi que la taille étonnante de la représentation vibrissale couvrant 20 % du cortex moteur de ces rongeurs (Hall & Lindhom, 1974). Les époux Ralston ont montré chez le primate qu'approximativement 75 % des neurones corticospinaux décussent dans les pyramides, 15 % dans la moelle

épinière et les 10 % restants ne se croisent pas ; la représentation est donc essentiellement controlatérale (Ralston & Ralston, 1985).

Aux difficultés liées à l'imbrication des locus spécialisés s'ajoutent celles liées au protocole, en particulier au type et au degré d'anesthésie utilisés au cours de la stimulation. En effet l'intensité du mouvement évoqué ainsi que les cartes elles-mêmes varient grandement lorsque la dose d'anesthésique varie, et ce pour un même animal (Kawaguchi et al., 1996; Tandon et al., 2008). Heureusement, de nouvelles techniques permettent de s'affranchir de ce problème. L'imagerie magnétique et le traçage antérograde par virus ont pu confirmer ce défaut d'ordre spatial dans la représentation des muscles inhérent à M1 ; des cellules corticomotoneuronales des doigts se trouvent ainsi mêlées à celles du coude ou de l'épaule (Rathelot & Strick, 2006). Les muscles de la tête montrent toutefois un agencement mieux séparé (Meier et al., 2008). Il existe également des tendances de regroupement de neurones ayant un rôle similaire : elles résulteraient d'un souci d'économie d'énergie en attribuant une distance connectique proche aux neurones impliqués dans une même tâche (Dombeck et al., 2009). Ces zones monofonctionnelles seraient agencées entre elles selon un mécanisme d'optimisation de la continuité des couches corticales en 2 dimensions contraintes à l'exercice d'un répertoire de mouvements ; selon le laboratoire de Graziano, la somatotopie serait donc plus fonctionnelle que corporelle (Graziano & Aflalo, 2007). M1 présente une représentation somatotopique plus nettement définie que AMS, PMd et PMv, dont les zones empiètent les unes sur les autres ; ces dernières régions joueraient un rôle dans l'ajustement de la posture et la coordination corporelle (Byblow et al., 2007). Nous verrons par la suite que le rôle d'un neurone ne se définit pas uniquement par sa somatotopie et le ou les muscles sur lesquels il influe, mais également par les paramètres cinématiques pour lesquels il code – vitesse, position, direction du mouvement. Là encore, des chercheurs ont récemment constaté une forme d'organisation spatiale plus ou moins définie pour les paramètres codés (Georgopoulos et al., 2007; Stark et al., 2009). Le futur promet d'être fécond en découvertes grâce à l'analyse systématique et ciblée des neurones par manipulation génétique et photo-stimulation différenciée, même si pour l'instant des cartographies précises n'ont pu être dessinées que sur la souris et son cerveau peu épais (Ayling et al., 2009).

1.1.iv Interneurones et cellules pyramidales

Au départ, c'est-à-dire il y a cinq quarts de siècle, les neurones d'une couche corticale étaient caractérisés au regard de leur taille, de leur forme, et de leurs branchements dendritiques révélés au moyen de la coloration de Golgi (Golgi, 1873; Lorente de No, 1949; Ramon y Cajal, 1909). La terminologie employée a survécu et l'on distingue, outre les cellules gliales dont le mode de communication (sans potentiel d'action) et le rôle dans la transmission de l'information (transport d'ions, capture et relargage de neuromodulateurs et transmetteurs) semblent infiniment plus gradués et lents, des cellules pyramidales, étoilées et granulaires. Cependant des méthodes plus fiables de traçage ont mis en exergue la connectivité en tant que paramètre de classification supplémentaire pertinent. Le cortex moteur se partage essentiellement en deux grandes classes de neurones : les interneurones, principalement inhibiteurs et GABA (acide γ- aminobutyrique)-ergiques, ayant un domaine d'influence local (Wonders & Anderson, 2006) et le plus souvent intralaminaire (Kaetzel et al., 2011), et les cellules de projection, plus volumineuses, excitatrices et dont les ramifications sont plus étendues (Molyneaux et al., 2007). Pour les discriminer en électrophysiologie *in vivo*, le calcul ou simplement l'allure de la forme du potentiel (Sakata & Harris, 2009) ou le motif de décharge peut se révéler suffisant, sans garantie toutefois de certitude totale (Steriade et al., 2001). Le ratio est largement favorable aux cellules excitatrices qui sont six fois plus nombreuses, la balance du niveau d'activité du réseau étant assurée par des neurones inhibiteurs au taux de décharge plus élevé, à la transmission de neurotransmetteurs plus sûre, et aux potentiels post-synaptiques plus marqués (discussion dans (Shadlen & Newsome, 1994)). Ces deux classes laissent néanmoins apparaître chacune en leur sein une grande hétérogénéité en termes de morphologie, de physiologie, de connexions et d'expression génétique, et partant, un intérêt des chercheurs à les différencier (Ascoli et al., 2008; Markram et al., 2004; Sakata & Harris, 2009).

Les cellules de projection, ou pyramidales de l'adjectif associé à la forme de leur soma, se divisent en trois groupes, respectivement associatif, commissural ou corticofugal, selon que leur axone cible 1) le cortex et striatum ipsilatéraux, 2) le cortex et le striatum controlatéraux, ou 3) les régions sous-corticales comme le thalamus et la moelle épinière, avec des projections collatérales secondaires aux striatum, pont, collicules supérieurs, médulla et noyau rouge. Cette dernière catégorie, appelée de type I, regroupe des neurones de grande taille présents pour la plupart en couches V et VI pour les projections thalamiques, et couche V profonde pour les projections sous-thalamiques (Molnar & Cheung, 2006; Molyneaux et al., 2007), nécessaires à l'élaboration du mouvement. L'arborisation de leurs dendrites apicales est touffue, ils ont une période réfractaire courte, une haute résistance d'entrée, et génèrent des trains de potentiels d'action, ce qui les discrimine ainsi de plusieurs manières des neurones des deux premières catégories, ou de type II (Kasper et al., 1994). Concernant les cellules corticomotoneuronales, elles ne présentent pas nécessairement les mêmes dispositions de décharge : durant une tâche de tenue prolongée, les PA peuvent être présents durant toute la tâche (tonique), au début avec un pic (phasique-tonique), possiblement de manière monotone croissante (rampe, phasique rampe) (Cheney & Fetz, 1980).

La variabilité au sein des interneurones dépasse encore celle des cellules de projections, et inclut des phénotypes morphologiques, physiologiques, neurochimiques et génétiques très divers (Wonders & Anderson, 2006), pouvant mener à des classifications contradictoires. Un groupe de 40 chercheurs s'est spécialement réuni sous la conduite de Rafa Yuste pour s'accorder sur une nomenclature dynamique à adopter pour la suite, sans pour autant la figer (Ascoli et al., 2008). Si les circuits excitateurs corticaux ont été bien plus largement mis à nu, la photo-stimulation a, cette année seulement, donné une vision plus globale des connexions inhibitrices et mis en évidence certaines tendances. Elles s'étendent la plupart du temps horizontalement, et ces liaisons couvrent une région d'environ 3 tonneaux (500 µm) dans M1, S1 et V1 ; les connexions translaminaires vers les couches II/III et Vb présentes dans le cortex visuel primaire (V1) sont absentes dans M1 (Kaetzel et al., 2011). Les interneurones ont été décrits comme régulateurs de la transmission synaptique, ayant une plasticité distincte de celle des circuits excitateurs, générateurs et modérateurs de larges oscillations synchrones dans le cerveau (Mott & Dingledine, 2003).

N.B. : L'on nomme également interneurones spinaux les neurones situés dans la moelle épinière qui ne communiquent pas directement avec les muscles, et feront l'objet d'une étude ultérieure (voir 2.2 ci-dessous).

1.2. Codage des parametres moteurs

Notre souci de suppléer un membre déficient par une interface cérébrale présuppose que l'on puisse extraire de l'activité neuronale des informations susceptibles de guider la prothèse de manière adéquate. Notre intérêt spécifique pour le cortex moteur n'y est pas étranger, et la spécialisation de celui-ci en zones de somatotopie, de connectivité et en zones impliquées dans différents types d'activités cognitives s'annonce utile. Mais pour autant, à quoi peut-on s'attendre quand la seule sortie disponible à l'interface est l'activité d'une somme limitée de neurones enregistrés dans le cortex, dont le type et la fonction, fût-elle clairement définie à l'échelle du neurone, sont inconnus a priori ? On peut toutefois profiter du fait que les électrodes destinées à pénétrer le cerveau peuvent être placées dans une zone et dans une couche corticale avec une précision acceptable, et que le nombre et la taille des neurones pyramidaux les prédestinent à l'enregistrement par rapport aux interneurones.

1.2.i Par les neurones de M1

Que la microstimulation intracorticale produise des mouvements simples ou complexes chez le mammifère à l'étude ne préfigure pas le degré avec lequel un neurone simple peut coder les mouvements exécutés en situation normale. Peu après que l'enregistrement extracellulaire par le biais d'électrodes intracorticales fut mis au point (Albe-Fessard & Buser, 1952; Albe-Fessard & Buser, 1953; Cordeau et al., 1960; Hubel, 1957), Edward Evarts s'en servit pour mettre en corrélation les mouvements du bras du singe avec l'activité de neurones pyramidaux enregistrés dans M1 controlatéral au cours de mouvements ou postures divers (Evarts,

1965; Evarts, 1966; Evarts, 1968; Evarts, 1969). Il posa sans tarder les bases de la question fondamentale qui allait occuper les chercheurs de nombreuses années, à savoir si les neurones codaient des paramètres intrinsèques liés à la posture, à la force musculaire, à la dynamique des mouvements (codage de bas niveau) ou des paramètres extrinsèques liés au déplacement, à la vitesse, à la cinématique des mouvements (codage de plus haut niveau). En étudiant l'activité pyramidale au cours de mouvements effectués avec ou sans charge, il constata, contre son intuition initiale, que la majorité des neurones étaient corrélés avec la force ou la variation de la force, et que les quelques cellules pyramidales liées au déplacement l'étaient de manière moins nette (Evarts, 1968).

En une seule série d'expériences au protocole similaire, Donald Humphrey tenta de répondre à la même interrogation, tout en apportant trois avancées majeures, ouvrant par là-même les bases des ICM et leurs problématiques futures : premièrement, plusieurs neurones étaient enregistrés *simultanément* au cours de la tâche ; ensuite, plutôt que de conclure de manière binaire si ceux-ci étaient ou non corrélés aux paramètres moteurs, il s'appliqua à reconstruire le mouvement à partir des taux de décharge, et à le comparer au mouvement réel ; enfin, il compara les diverses méthodes de reconstruction, pour les divers paramètres moteurs, et cela en fonction du nombre de neurones employés. Il conclut que des modèles plus complexes de reconstruction ne surpassaient pas la simple régression linéaire, que 5 neurones permettaient un coefficient de corrélation entre mouvement observé et mouvement reconstruit allant jusqu'à r = 0.84, qu'il ne pouvait déterminer avec assurance quel paramètre moteur était le mieux codé, et que la décharge des cellules non pyramidales permettait aussi une bonne estimation du mouvement (Humphrey et al., 1970).

La technologie des électrodes multiples a évolué depuis lors et a permis de sonder un nombre croissant de neurones en même temps, sur un temps de plus en plus long (Oliveira & Dimitrov, 2008). La qualité des reconstructions a suivi la même tendance haussière, validant le codage effectif de pratiquement tous les autres paramètres testés : accélération (Flament & Hore, 1988), couples articulaires (Herter et al., 2007), vitesse (Moran & Schwartz, 1999), angles articulaires finaux (Aflalo & Graziano, 2006b) et leurs variations (Reina et al., 2001). Si quelques groupes ont tenté de montrer la prépondérance d'un codage cinématique à l'échelle du neurone unitaire (Georgopoulos et al., 1982; Kakei et al., 1999), c'est par l'efficacité d'algorithmes de décodage que le paradigme du codage extrinsèque reprit de la vigueur, en particulier grâce au codage par vecteur de population (voir 1.2.iii ci-dessous). Mussa-Ivaldi a néanmoins rapidement mis en relief une des limitations clé de ce débat, en montrant qu'un codage des variables d'état des muscles pouvait tout autant rendre compte des résultats obtenus par Georgopoulos et ses collaborateurs (Mussa-Ivaldi, 1988). En effet, la nature corrélative de toutes ces variables de mouvements, intrinsèques ou extrinsèques, peut mener à des interprétations différentes autant que valides de données identiques (Aflalo & Graziano, 2007), et qui mériteraient pour certains d'être synthétisées sous une théorie unifiée (Todorov, 2000). Par ailleurs, le vecteur de population appliqué aux muscles donne pour une majorité de neurones de M1 des résultats encore meilleurs que dans un référentiel basé sur la main, moins dépendants de la tâche et plus stables au cours du temps (Morrow et al., 2007).

Nonobstant, d'autres groupes ont plus récemment tenté de s'extraire de toutes sortes de biais expérimentaux, a fortiori de ces biais corrélatifs. Par exemple, il est possible de se départir de l'interdépendance temporelle entre position vitesse et accélération en analysant la relation décharge / mouvement tout en faisant varier un retard de convolution (*lag*) pour chacune des trois variables cinématiques (Stark et al., 2006; Stark et al., 2009). Stark et ses collaborateurs ont ainsi dévoilé le ou les paramètres primitifs du codage, et trouvé que les unités multi-neuronales de M1 et PMd codaient mieux que les neurones unitaires, et préférentiellement la vitesse, pour 65 % des cas (Stark et al., 2009). Par ailleurs, il est clair que les expériences menées en majorité sur des primates non humains nécessitent de pouvoir suivre l'activité motrice ou musculaire, et restreignent grandement la liberté de mouvement d'un animal en comportement normal ; les contextes expérimentaux sont souvent peu réalistes, stéréotypées, et coïncident parfois avec un sur-apprentissage. C'est dans ce contexte qu'Aflalo et Graziano ont recréé un environnement semi-naturel, avec des mouvements aussi libres

que possible et ne nécessitant aucun entraînement, tout en enregistrant la position du bras du singe par diodes électroluminescentes (DEL). La variance des paramètres moteurs expliquée par le taux de décharge dans ce cadre beaucoup plus général s'en trouve largement diminuée, de manière attendue. Mais celle de la vitesse tombe à un niveau extrêmement bas de 1 % alors que c'est la position des articulations à la fin du mouvement, paramètre dont la pertinence est suggérée par des études de stimulation telles que celles du groupe de Graziano (Graziano et al., 2005), qui est la mieux expliquée, à 36 % de la variance (Aflalo & Graziano, 2007). Néanmoins cette valeur reste somme toute assez faible dans le cadre d'une ICM efficace. Une étude quasiment concomitante mais moins générale, destinée à s'affranchir des limites de bruit imposées par l'électromyogramme (EMG) et par la difficulté de visualiser des angles en plusieurs dimensions, conclut de manière similaire à un codage préférentiellement dynamique, à des ajustements spatiaux du codage (*tuning*) locaux plus que globaux, tout en quantifiant avec peu de paramètres la modification de ces ajustements (Ajemian et al., 2008). Remarquons que la question des paramètres codés ne s'en trouve pas circonscrite pour autant, car des études récentes ont aussi montré que les neurones pouvaient être représentatifs de fragments temporels de trajectoire (Hatsopoulos et al., 2007) ou même de valeurs visuelles comme la couleur, si celle-ci était pertinente à l'exécution de la tâche, confirmant ainsi les afférences sensorielles dans M1 et M2 (Zach et al., 2008). La direction des influences entre M1 et la commande motrice reste toutefois à définir proprement, puisqu'une étude a montré de manière étonnante que les neurones unitaires de M1 contenaient autant d'information au cours d'un mouvement exécuté qu'au cours d'un mouvement passif guidé par un bras lui conférant un retour proprioceptif en plus du retour visuel (Suminski et al., 2009). En ce qui concerne la localisation précise des neurones les mieux adaptés pour diriger une ICM, des électrodes placées verticalement dans M1 ont mis en évidence, malgré un pourcentage identique de modulation générale au mouvement, une préférence pour les couches inférieures V et VI sur les couches supérieures II-III car elles sont plus susceptibles de coder la direction du mouvement. Par ailleurs, elles informent tout autant sur les mouvements contro- et ipsilatéraux (Parikh et al., 2009).

La classe des neurones dynamiques devrait logiquement être représentée plus massivement dans les régions à forte densité cortico-spinale, comme M1 (Shipp, 2005). Selon ce raisonnement, les neurones des zones moins riches ou plus éloignées de ces projections, comme M2, diminueront leur propension à coder des variables musculaires, comme la force (Riehle & Requin, 1995), pour offrir un contrôle de niveau cognitif plus élevé.

1.2.ii Par les neurones unitaires de M2

Sans prétendre décrire de manière détaillée l'encodage de chacune des régions du cortex prémoteur et de l'AMS, nous pouvons en présenter quelques tendances remarquables. On distingue dans M2, qui n'est ni totalement sensoriel ni totalement moteur, des modulations liées à des stimulus sensoriels, à la préparation ou l'exécution du mouvement, ainsi qu'à des phénomènes plus cognitifs comme l'apprentissage ou l'attention.

Si la fonction de codage qui nous intéresse reste essentiellement motrice, il est juste de noter ici qu'une proportion non négligeable des neurones de PMd et PMv module son activité en fonction de stimulus visuels, sensoriels (Rizzolatti et al., 1988), et en moindre proportion auditifs (Weinrich & Wise, 1982). Toutefois, ces trois modalités sensorielles n'apparaissent qu'à condition que les stimulus soient localisés dans un espace péri-personnel (Graziano et al., 1999) ou qu'elles fassent figure d'indices pour la réalisation de la tâche demandée par l'expérimentateur (Kurata & Tanji, 1986; Lemus et al., 2009; Vaadia, 1989). Une majorité des neurones de PMv présente des réponses pour au moins une modalité, la plupart étant bi- ou trimodaux (Graziano et al., 1999).

L'implication de PMd se situe plutôt dans la préparation et/ou l'exécution du mouvement. On retrouve d'ailleurs une quantification du degré de préparation à travers la seule mesure de la diminution de variabilité des neurones du PMd (Churchland et al., 2006b). Ses neurones intègrent dans leur décharge une multitude de paramètres cinématiques du mouvement produit ou en attente, tels que la position de la cible (Santhanam et al., 2006), la direction du mouvement (Georgopoulos et al., 1982), sa distance (Fu et al., 1993), son

amplitude (Kurata, 1993), son accélération (Weinrich et al., 1984), les forces statique ou dynamique en jeu (Bauswein et al., 1991) ou les positions des articulations et les couples de tensions appliqués (Werner et al., 1991). La plupart de ces neurones codent pour plusieurs paramètres à la fois, et selon un ordre séquentiel autour du déclenchement du mouvement (Fu et al., 1995). Il existe néanmoins déjà une préférence pour le codage extrinsèque dans cette partie du cortex moteur (Shen & Alexander, 1997). Contrairement à M1, leur participation au codage se fait de manière beaucoup plus phasique et leur relation au mouvement présente moins de constance (Crammond & Kalaska, 1996). Le codage de la position statique du bras dans l'espace (Werner et al., 1991) et les délais très courts similaires à ceux observés dans M1 (15 à 50 ms) en réponse à des changements corporels (Bauswein et al., 1991) suggèrent l'utilisation des afférences proprioceptives dans le cadre du codage directionnel du mouvement.

L'implication de PMv se situe plutôt dans l'exécution du mouvement que dans sa préparation (Kurata, 1993), mais à un niveau cognitif plus élevé que dans M1. Par exemple, 80 % des neurones de PMv codant pour la direction du mouvement ne changent pas leur motif d'activité quelle que soit la posture initiale (Shipp, 2005). De même les neurones étudiés au cours d'une tâche de saisie avec tenaille réagissent tous selon le but, ici l'ouverture ou la fermeture de la pince, alors que dans M1 une moitié réagit selon le mouvement de la main (Rizzolatti et al., 1988; Umilta et al., 2008).

AMS comme PMd module son activité en fonction de mouvements en préparation ou en exécution, pour plus de la moitié des neurones. La plupart des neurones de cette zone sont sensibles au contexte, avec près de trois quarts d'entre eux répondant contextuellement durant la préparation (Crutcher et al., 2004). Dans cette étude, le codage, contrairement aux autres aires prémotrices, semble dépendre plus de l'activité des membres que des cibles visées. Une étude ultérieure démontre que l'activité d'une majorité de neurones unitaires ou multi-unitaires dans AMS code la vitesse de la main et la direction du mouvement, alors que ce nombre est relativement faible pour pré-AMS. Ils n'ont toutefois pas regardé le lien dynamique de ces neurones. Comme pour PMd et le cortex pariétal, cette découverte suggère que l'on puisse utiliser des ICM directement à partir de l'AMS, puisque celle-ci est engagée très tôt dans le mouvement (Tankus et al., 2009).

1.2.iii Par vecteur de population

La modulation de l'activité des neurones unitaires avait été mise en évidence depuis Evarts, dont les travaux montraient entre autres que les changements d'activité des quelques neurones cinématiques rencontrés avaient souvent un signe opposé pour deux directions de mouvements différentes, mais sans pour autant coder la norme de la vitesse de déplacement (Evarts, 1968). L'expérience de Georgopoulos et collaborateurs n'a pas seulement cherché dans ce contexte à s'assurer de la nature cinématique du codage des neurones, mais elle s'est également appliquée à mettre en relation la direction du mouvement et le taux de décharge de manière quantitative et logique. Elle décrit la variation d'activité de chaque neurone moteur suivant que le singe déplace son bras dans l'une des 8 directions équidistantes sur un cercle (Georgopoulos et al., 1982), voir Figure 2). Pendant le temps de réaction comme au cours du mouvement, on constate une modulation des trois quarts des neurones selon la direction du mouvement. Parmi ceux-ci, trois quarts affichent une variation de type sinusoïdale en fonction de l'angle ; l'angle du pic d'augmentation, valeur essentielle par la suite, sera appelée direction préférée. Le neurone se construit ainsi une dimension moins abstraite que le rôle conféré par les expériences précédentes laissait sous-entendre.

Mais c'est 4 ans plus tard, avec deux autres chercheurs, que Georgopoulos imagina que l'on pût reconstruire le mouvement du bras seulement en fonction de ces directions préférées, et non plus en attribuant selon chaque axe des coefficients à chaque neurone, optimaux pour la reconstruction mais sans signification (ex. (Humphrey et al., 1970)). Dans cette expérience, les neurones à expression directionnelle sinusoïdale (*tuned*) représentaient 80 % du total ; à chacun fut associé une contribution vectorielle en 3D, proportionnelle à la différence entre son taux de décharge instantané et un taux de référence, et orientée vers sa direction préférée. La somme sur l'ensemble des neurones interrogés donne un vecteur fournissant la direction du

vecteur vitesse ainsi que sa norme (Georgopoulos et al., 1986) : c'est le principe du codage par vecteur de population.

Dans ce premier article, l'écart entre la direction calculée et la direction réelle est faible, et les limites de la méthode ne sont pas apparentes. En particulier, Scott et ses collaborateurs montrèrent en 2001 que seul l'emploi d'un ensemble de neurones dont la direction préférée était répartie de manière uniforme et sans couplage entre direction préférée et intensité de sa préférence (*magnitude of tuning*) certifiait la fiabilité de la méthode (Scott et al., 2001). Cependant, dans les conditions réelles, l'agencement des articulations entraîne mécaniquement des anisotropies (Georgopoulos et al., 1986) qui rendent la distribution des directions préférées non-uniforme. Pourtant les primates pointent malgré tout vers la direction voulue, bien que cette dernière diffère de la direction indiquée par le vecteur de population, ce qui contredit en pratique la théorie. S'il est toujours possible de faire fonctionner le vecteur de population en prenant un sous-ensemble de neurones satisfaisant les critères énoncés, ce fait souligne toutefois que le rôle complexe joué par M1 dans le contrôle du mouvement suivant plusieurs articulations ne peut être compris uniquement dans le cadre d'un référentiel centré sur la main (Scott et al., 2001). Une mauvaise classification des PA et les erreurs croissantes des positions par intégration des vitesses estimées rend également la technique imparfaite ; cela peut être pris en compte par un filtre de Kalman (Wu et al., 2004a; Wu et al., 2006).

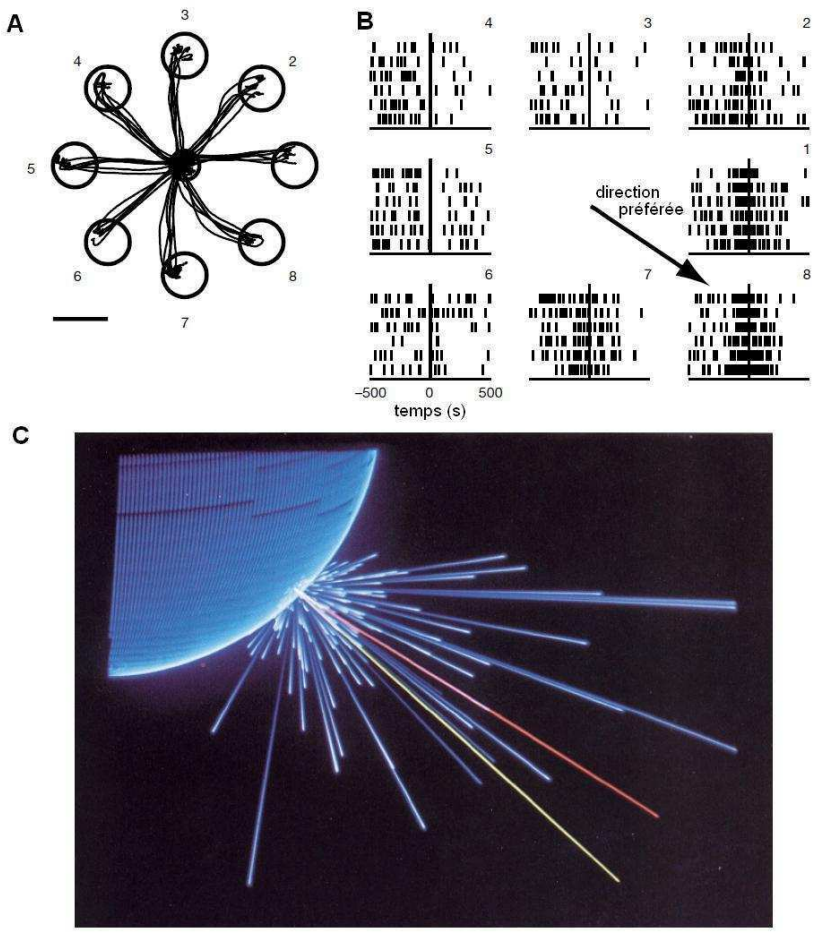


FIGURE 2 : Activité d'une cellule de M1 durant une tâche de saisie. (A) Six trajectoires différentes de la main pour chacune des 8 directions de la cible (trait noir : 3cm). (B) Graphe Raster de l'activité neuronale correspondante. La flèche définit la direction préférée du neurone. (C) Exemple de codage par population de vecteur de la direction du mouvement. La ligne rouge représente la somme des contributions des 475 neurones, et la ligne jaune la direction réelle du mouvement (tiré de Scott et al. 2001 et de Georgopoulos et al. 1988).

En dépit de ces limitations, la puissance de cet outil n'a cessé depuis d'être d'exploitée, hors du cadre des ICM, pour mettre en lumière divers types de phénomènes cognitifs moins susceptibles d'être décryptés sinon (Georgopoulos et al., 1993). Par exemple, en retraçant le vecteur de population entre le signal et le début du mouvement du bras dans une tâche de rotation mentale, la même équipe montra que le singe envisageait la rotation de manière progressive, comme en faisant tourner son image visuelle mentale, et à une vitesse de 732° par seconde (Georgopoulos et al., 1989). Dans le même esprit, on put sur une tâche quelque peu différente de remémoration de contexte prouver qu'au contraire, le processus mental impliqué différait du précédent et consistait en un saut abrupt de moins de 150 ms d'une direction vers l'autre (Pellizzer et al., 1995). Neuf ans plus tard, un des étudiants de Georgopoulos appuya de

fort belle manière la thèse que M1 codait pour le mouvement réel alors que PMv codait son intention – bien que cela eût pu être effectué sans le secours du vecteur de population avec tout autre algorithme de décodage du mouvement. Alors qu'un singe devait de manière répétée reproduire un mouvement constant circulaire, on affichait progressivement à l'écran un mouvement elliptique gagnant en excentricité. Ce changement était assez lent pour que le singe crût dessiner des ellipses. La reconstruction du mouvement basée sur un ensemble de neurones prémoteurs coïncidait exactement avec la courbe elliptique décrite à l'écran, alors que M1 continuait inlassablement à coder pour la courbe circulaire réellement parcourue (Schwartz et al., 2004). Enfin, dans des tâches de mouvements avec cibles équiréparties similaires aux premières expériences utilisant le vecteur de population, un groupe mit en place une méthode qui permettait de distinguer vers quoi l'animal visait : la direction du mouvement observée, la cible visée, ou une direction latente à déterminer qui procèderait d'une intention de viser ailleurs que la cible. Cette dernière se révéla être la meilleure façon d'expliquer le taux de décharge, et ils donnèrent ainsi un moyen d'observer cette variable cachée qu'est la direction intentionnelle du mouvement (Chase et al., 2010), particulièrement utile dans le cas de modifications de l'environnement ou de l'état interne du sujet (voir 1.3.iii ci-dessous). Notons pour terminer que cette méthode permet de quantifier à l'échelle du neurone comme celui de la population quels sont les paramètres moteurs les mieux codés : par exemple, l'encodage de la position finale de la main par les neurones de M1 a pu être mis en avant par le vecteur de population, en partie du moins (Aflalo & Graziano, 2006a).

Ce besoin de recourir à une population uniformément distribuée implique-t-il en pratique de devoir sonder une multitude de neurones corticaux d'une même région ? En pratique, 100 à 150 neurones se révèlent suffisants pour utiliser le vecteur de population de manière satisfaisante, avec une efficacité asymptotique maximale autour de 600 neurones (Georgopoulos et al., 1988). L'on peut même dans le cadre des ICM, et ceci n'est pas valable uniquement pour le vecteur de population, sélectionner 40 à 80 des neurones les plus efficaces pour recréer un mouvement encore plus précis que si l'on avait utilisé la totalité des neurones. Cela nécessite toutefois d'enregistrer au départ un grand nombre de neurones (Sanchez et al., 2004). Plus intéressant encore, dans une reconstruction en circuit fermé grâce un retour visuel direct, et en vertu d'un apprentissage coadaptatif du sujet et de l'algorithme de calcul des directions préférées, le nombre de neurones requis chute par rapport à celui que nécessite un circuit ouvert. L'enregistrement de 18 neurones suffit à contrôler un curseur en 2D en temps réel de manière satisfaisante avec le vecteur de population (Taylor et al., 2002). Par ailleurs, Georgopoulos a mis en évidence une agrégation spatiale suivant la direction préférée, étendue, et suivant des mini-colonnes de 30 µm répétées tous les 240 µm (Georgopoulos et al., 2007).

Comme dans les paragraphes précédents, les relations bien définies entre un neurone et un mouvement deviennent plus confuses au fur et à mesure que l'on complexifie ou généralise la tâche. Ajouter une forte résistance au mouvement fait subir à cette relation des modulations phasiques complexes (Sergio et al., 2005). Dans des conditions générales, même sans encombrement du mouvement, des variations de la direction préférée en fonction du temps et de la vitesse, une non-proportionnalité entre vitesse et intensité du taux de décharge, ainsi qu'une grande hétérogénéité des comportements globaux de chaque neurone ont été constatées, remettant en cause l'idée d'un code canonique du contrôle moteur (Churchland & Shenoy, 2007).

1.2.iv Spécificité des connexions corticoneuronales motrices

Nous avons vu que le cortex moteur primaire assurait un codage de plus bas niveau des données musculaires que M2, tout en présentant plus d'efférences vers les zones sous-corticales. Les neurones dont un axone est directement connecté à un motoneurone (voir 2.2 ci-dessous) de la moelle épinière devraient ainsi être corrélés de manière plus forte aux variables dynamiques, en particulier à celles du muscle affilié à ce motoneurone (Cheney & Fetz, 1980; Evarts, 1968).

Pour commencer, ces neurones affichent un rôle certain dans le contrôle précis de muscles distaux. Des études d'anatomie comparée révèlent qu'au moment où les primates développaient la capacité d'une prise en main (préhension) précise des objets, le faisceau pyramidal augmenta en volume (Heffner & Masterton, 1983; Nudo

et al., 1995), et ceci fut accompagné de l'émergence de terminaisons corticospinales dans la corne ventrale, précisément là où les motoneurones sont localisés (Bortoff & Strick, 1993). Les singes capucins (*Cebus apella*) se servent de l'opposition entre le pouce et l'index pour manipuler avec précision de petits objets, et jouissent de ces terminaisons en abondance. Par contraste, les singes écureuils (*Saimiri sciureus*) ne saisissent qu'avec leur main entière, alors que ces terminaisons sont rares (Chouinard & Paus, 2006). Par ailleurs, les connexions corticospinales chez le macaque se développent après la naissance au cours de la première année, et leur niveau de maturation coïncide avec l'émergence d'un contrôle indépendant des doigts similaire à celui d'un adulte (Armand et al., 1997). Au niveau cellulaire, on observe chez le rat une imprécision similaire à celle observée chez les singes écureuils, qui ne possède pas de faisceau pyramidal monosynaptique (Lemon, 2008). La stimulation intracellulaire d'un neurone seul de la région motrice des vibrisses entraîne un mouvement conjoint global de plusieurs moustaches à la fois, alors que la stimulation extracellulaire déclenche dans un quart des cas le mouvement d'une ou deux d'entre elles seulement (Brecht et al., 2004b). Dans cet exemple à tout le moins, l'évocation d'un mouvement précis nécessite la mise en activation d'un sous-ensemble de neurones plus grand, ce qui complexifie d'autant le rôle de codage de chacun pour des paramètres dynamiques.

Cette relation de plus bas niveau des neurones corticomotoneuronaux avait déjà été confirmée par de nombreuses expériences (Evarts, 1966; Evarts, 1968; Humphrey et al., 1970), bien qu'il ne soit pas rare que le *champ moteur* soit étendu à plusieurs muscles à la fois (Fetz & Finocchio, 1975). Les délais de connexions établies entre le neurone et le muscle par le biais des motoneurones descendent généralement bien en dessous de 10 ms même chez un animal de la taille du singe, et conduisent à une facilitation post-décharge de la contraction musculaire significative, avec un seul potentiel d'action (Fetz & Cheney, 1980). Cela leur confère ainsi une influence directe et rapide sur les activations musculaires.

Malgré ce lien privilégié, il nous faut rester prudent quant à l'immanence d'une telle relation. Bien que des relations claires puissent apparaître au cours d'une phase de comportement, un conditionnement opérant par récompense (voir Partie II.1.2 ci-dessous) peut désorganiser ou réorganiser les corrélations entre un neurone, même pyramidal, et un muscle choisis indépendamment (Fetz & Finocchio, 1971). Un renforcement de ce type est de surcroît susceptible de modifier dans des délais de quelques minutes la facilitation post-décharge d'un couple neurone-motoneurone, ce qui pourrait être expliqué par des interventions subcorticales d'INs pour les liaisons corticospinales multi-synaptiques, mais aussi directement par une reconfiguration des synapses corticomotoneuronales sur le motoneurone visé (Davidson et al., 2007). Un groupe de chercheurs japonais avait d'ailleurs précédemment réalisé que des singes ayant subi une transsection totale du faisceau pyramidal monosynaptique récupéraient leur faculté d'indépendance des doigts et une saisie précise d'un petit objet, cela en partie dès le premier jour après l'opération (Sasaki et al., 2004).

1.3. Modifications et limitations des regles de codage

Aussi, la compréhension du codage en tant que mécanisme précis et figé relève d'une vision erronée de l'implication des neurones dans la commande motrice. D'autres facteurs affaiblissent encore l'idée d'un codage unique et bien défini. Premièrement le neurone seul est sujet à des variations stochastiques qui rendent son taux de décharge intrinsèquement fluctuant. Deuxièmement, il doit se soumettre aux changements de l'environnement extérieur direct, aux changements de contraintes comme la récompense et la punition, aux changements d'états cérébraux ou encore aux effets internes dus par exemple à la fatigue ou l'apprentissage.

1.3.i Variabilité de la décharge

La réponse des neurones à des stimulus identiques au cours d'essais répétés est généralement variable, selon des causes extrinsèques (Arieli et al., 1996) ou intrinsèques au neurone. En effet, le temps écoulé entre deux PA successifs varie le plus souvent de manière apparemment aléatoire, et ceci entre les essais et au cours de l'essai (Kostal & Lansky, 2008; Shadlen & Newsome, 1998). Cette variabilité intra-essais résulte d'un bruit synaptique à la fois au niveau des senseurs, des canaux ioniques, de la membrane et de la synapse, sans

compter le bruit musculaire hors du système nerveux central (Faisal et al., 2008). Pour prendre en compte la variabilité entre essais, de tels trains de potentiels sont souvent caractérisés par leur probabilité instantanée de contenir un PA. En effet depuis que les expériences se servent du secours des ordinateurs, le taux de décharge consécutif à un stimulus se calcule selon une moyenne de plusieurs essais, plutôt qu'un seul (Bialek & Rieke, 1992). Dans un modèle de génération probabilistique appelé processus de Poisson inhomogène (Rieke et al., 1999), la probabilité de décharge à chaque instant dépend non seulement du stimulus, mais aussi de l'historique du train de décharge lui-même. La variabilité de la réponse est ici déterminée par une statistique de Poisson ; en particulier, la variance du décompte du nombre de PA dans un intervalle de temps donné est égale à la moyenne de ce nombre (Berry & Meister, 1998). Les statistiques Poissoniennes sont souvent utilisées pour les processus corticaux (Gerstein & Mandelbrot, 1964; Scaglione et al., 2011), mais certains groupes de chercheurs penchent plutôt pour une activité suivant une tendance plus régulière de type sub-Poissonienne (Gur & Snodderly, 2006; Maimon & Assad, 2009) ou alors plus variable de type supra-Poissonienne, comme dans le cortex visuel (Lee et al., 2010). La reproductibilité dépend toutefois des structures étudiés, et l'on trouve une bien plus grande précision dans les réponses visuelles des cellules ganglionnaires de la rétine que dans d'autres zones cérébrales (Berry et al., 1997), la variabilité croissant au fur et à mesure des stades de traitement de l'information sensorielle depuis la périphérie vers les structures corticales (Carandini, 2004; Kara et al., 2000; Nawrot et al., 2008). Au sein des structures corticales, à l'inverse, le traitement progressif de l'information, du cortex visuel à l'associatif dans le cortex pariétal, peut entraîner une augmentation de la régularité inter-essais des PA (Maimon & Assad, 2009).

Il existe deux manières de calculer la variabilité à l'échelle du neurone, qui prévalent chacune pour des échelles de temps différentes. La première s'attache à l'irrégularité (Softky & Koch, 1993; Stein, 1965; Teich et al., 1997) dans l'apparition temporelle d'une séquence de PA, et s'exprime statistiquement par la déviation standard des intervalles entre potentiels (IEP). Après division par la moyenne des IEP, cette mesure de la variabilité intra-essai est notée CV, comme coefficient de variation. L'autre façon chiffre la variabilité inter-essais en la synchronisant par rapport au début du signal sensoriel ou le temps d'arrivée de l'ordre moteur, et en divisant, pour un même instant de chaque essai et une même durée de comptage (*bin*), la variance par la moyenne ; c'est le facteur de Fano, noté FF (Nawrot et al., 2008), similaire au concept de variance normalisée qui utilise la fréquence filtrée du taux de décharge et non le nombre de PA (Churchland et al., 2006b). Ces deux approches donnent toutefois souvent des résultats comparables (Nawrot et al., 2008). Ajoutons que certains ont aussi proposé de discerner la variabilité du caractère aléatoire – entropie différentielle – de la décharge, car l'allure de la distribution des IEP n'est pas prise en compte par le CV et varie dans de nombreux cas de modèle d'IEP : Pareto, Bernoulli, Gamma, etc. (Kostal & Lansky, 2008; Kostal et al., 2007).

La variabilité prend sa source au cœur de différents phénomènes : elle peut être intrinsèquement stochastique, ou découlant de mécanismes cérébraux plus généraux, associés à diverses constantes de temps. Tout d'abord, l'activité spontanée variable persiste même sans stimulus externe manifeste. Il est généralement accepté que cette variabilité résulte du fait que les neurones possèdent un grand nombre de synapses et plusieurs types d'entrées, ce qui fait qu'en pratique les impulsions excitatrices semblent se produire au hasard (Stein, 1965). Une variation gaussienne du seuil de déclenchement du PA serait également à l'origine d'une amplification de la variabilité dans le cortex, même à partir d'entrées avec faible variabilité (Carandini, 2004). Ensuite, une hausse de la variabilité est supposée faciliter l'apprentissage en favorisant l'exploration de motifs de décharge qui ne sont pas produits d'habitude (Mandelblat-Cerf et al., 2009; Rokni et al., 2007). Ce fait permet d'ailleurs de suivre les zones du cerveau où s'effectue l'apprentissage au fil des jours (Mandelblat-Cerf et al., 2009). La variabilité peut encore résulter d'un manque de préparation dans un mouvement moteur à effectuer, et le temps de réaction lui sera proportionnel (Churchland et al., 2006b), ou de manière similaire d'une incertitude au cours du temps d'attente avant l'arrivée d'un stimulus attendu (Churchland et al., 2010). Enfin elle pourrait être due à la redondance du codage neuronal (Rokni et al., 2007), ce qui expliquerait qu'elle soit maintenue même pendant des tâches hautement répétitives d'exécution de mouvement (Churchland et al., 2006a), quand bien même les mouvements deviennent plus précis et plus rapides (Cohen & Nicolelis, 2004). Très récemment,

l'introduction d'outils plus complexes a permis de séparer la contribution sommatoire de la variabilité assimilable à du bruit neuronal et de celle résultant de processus de prise de décision (Churchland et al., 2011).

1.3.ii Non-stationnarité des relations de codage

Un autre obstacle au décodage de la commande motrice réside dans le fait que le codage dépend du contexte et du temps. Alors que la question du caractère intrinsèque ou extrinsèque de chaque neurone fait encore l'objet d'un débat, un groupe a montré en 2005 en mettant des poids au coude et à l'épaule de singes que la dépendance aux poids de la réponse neuronale peut varier entre deux conditions comme la posture fixe ou le mouvement vers un point, ce qui suggère des mécanismes de contrôle spécialisés pour chacune et non un mécanisme global applicable à toute situation. Non seulement une moitié de neurones de M1 changent entre les deux conditions leur niveau de contrôle de haut-niveau à bas-niveau, et vice-versa, mais ceux dont la décharge est reliée au poids pour les deux conditions, bien que leur direction préférée ne soit pas affectée, changent leur gain de réponse au poids selon un coefficient aléatoire (Kurtzer et al., 2005). La même année, d'autres recherches appuyaient l'idée de redondance du codage en montrant que la force de corrélation entre un neurone et un des paramètres moteurs pour lequel il code évoluait généralement de façon non-stationnaire au cours d'un enregistrement de quelques dizaines de minutes (Carmena et al., 2005). Une étude sus-citée contredit également l'immuabilité du code en constatant une dérive lente des directions préférées, pendant l'apprentissage comme en comportement normal, qui reposerait encore sur l'atout que procure un codage redondant, et en œuvrant par des mécanismes de changements synaptiques locaux rapides et indépendants (Rokni et al., 2007). A la représentation non statique dépendante du temps, apparente même à l'échelle de la seconde entre le signal et le début du mouvement, s'ajoute celle des indices extérieurs pendant la préparation comme pendant l'exécution, constatée dans M1 et PMd (Rickert et al., 2009).

En parallèle de ces travaux, l'hypothèse de stabilité relative n'a pas pour autant été abandonnée : des chercheurs de l'université de Stanford ont enregistré des mouvements hautement répétitifs sur plusieurs jours, avec des séquences continues pouvant dépasser 6h. Ils ont conclu à une certaine immobilité du codage, que ce soit en termes de taux de décharge, de direction préférée, ou de règle de contrôle cinématique. Ils forment l'hypothèse que les conclusions opposées aux leurs pourraient provenir du bruit, de légers changements au cours du mouvement entrepris sur une manette, de la fatigue, de la motivation, de l'apprentissage, ou des couches enregistrées qui compteraient moins de cellules corticomotoneuronales (Chestek et al., 2007). Par ailleurs, la relation des couples neurone-muscle ne varie que modérément en fonction de l'état de l'animal, selon qu'il exécute une tâche répétée ou des mouvements libres. Dans un ICM, il est également possible de forcer cette stabilisation des relations de codage (Ganguly & Carmena, 2009). Pendant le sommeil au contraire, les mouvements deviennent totalement décorrélés des directions préférées calculées durant la journée. La mise en veille des ICM pendant le repos semble pour l'instant être un prérequis à son utilisation continue (Jackson et al., 2007). Le débat sur la stationnarité des relations de codage est d'importance pour savoir quel type d'algorithmes employer, en particulier adaptatif (Carmena et al., 2005) ou non (Musallam et al., 2004; Serruya et al., 2002), pour des ICM destinées à être utilisées au moins sur plusieurs jours.

1.3.iii Dépendance à l'environnement extérieur

En plus des facteurs internes qui semblent relativiser l'existence de relations pérennes entre neurones et sortie motrice, il faut compter sur une modification des règles de codage quand les données extérieures imposées varient.

Soumis à un apprentissage, l'on peut supposer que les neurones exposés à un contexte moteur nouveau peuvent changer leur relation au mouvement. Ganguly et Carmena ont étudié l'évolution journalière des courbes de direction préférée de neurones de M1, et se sont aperçus que celles-ci changeaient durant l'apprentissage et devenaient stables une fois la tâche acquise, en notant une forte corrélation entre la performance durant la tâche et l'instabilité des directions préférées d'un jour à l'autre (Ganguly & Carmena, 2009). De plus, comme noté plus haut, il est possible de modifier la facilitation post-décharge d'un neurone et

d'un muscle, par des contraintes de récompense directe (Davidson et al., 2007) ou par un entraînement précis et prolongé des mouvements des doigts (Schieber, 2002). Dans ce dernier cas, la relation peut soit avoir été renforcée directement soit n'être qu'apparente et due à l'augmentation de la synchronie avec d'autres neurones liés à ce muscle.

Par ailleurs, dans un environnement moteur modifié, les neurones de types dynamique et cinématique sont censés réagir de manière différente. Des membres de l'équipe de Bizzi se sont intéressés aux mouvements directionnels auxquels on superpose une force visqueuse perpendiculaire à la vitesse du bras, possibilité offerte grâce à l'utilisation d'un exosquelette. Les neurones cinématiques ne modifient pas leur comportement au cours des 3 tâches normal / en présence d'un frottement visqueux / normal, comme prévu, tandis que les neurones musculaires modulent leurs statistiques de codage durant l'étape 2, avant de revenir à la normale. Mais de manière étonnante, ces auteurs ont détecté l'existence de cellules à mémoire (*memory cells*) qui après avoir modifié leurs statistiques à l'étape 2, les conservaient à l'étape 3 (Gandolfo et al., 2000; Li et al., 2001; Zach et al., 2008). Les neurones peuvent également développer rapidement puis conserver une sensibilité à des nouvelles modalités sensorielles pour peu que celles-ci soient utiles à la réalisation de la tâche (Zach et al., 2008). Cependant comme nous l'avions vu plus haut, la direction préférée peut être envisagée de trois manières différentes : à partir du mouvement observé, du mouvement idéal pointant directement vers la cible, ou d'un processus latent si le sujet vise ailleurs pour arriver à ses fins (Chase et al., 2010), intentionnellement ou pas (Mandelblat-Cerf et al., 2011). C'est après plusieurs expériences de type exosquelette visqueux qu'ont été calculées les directions préférées de ces trois façons et pendant l'apprentissage. La conclusion qu'en tirent les expérimentateurs est que les directions préférées ne changent pratiquement pas au final, et que les modifications apparentes ne traduisent que l'ajustement de la planification interne du mouvement par le singe (Arce et al., 2010; Mandelblat-Cerf et al., 2011). Les cellules à mémoire n'ont pu être mises en évidence, possiblement parce que l'étape 3 n'avait pas lieu le même jour. Ces conclusions reprennent d'ailleurs des travaux antérieurs où la force visqueuse était appliquée, séparément ou à la fois, au coude et à l'épaule, et qui constataient une relative stabilité des directions préférées et énonçaient l'hypothèse d'adaptation du modèle interne (Gribble & Scott, 2002).

Les ICM se révèlent être un paradigme extrêmement efficace pour suivre la réaction des neurones à un changement extérieur. Comme il est possible d'assigner des règles de codage pour chaque neurone vers la sortie robotisée, cela permet également de simuler de façon précise et contrôlée une modification des règles de codage. Par exemple, et après avoir familiarisé le singe à diriger un bras robotique contrôlé par un algorithme de vecteur de population, on peut perturber la sortie physique en faisant tourner de 90° la direction préférée d'un sous-ensemble aléatoire de neurones, les autres conservant leur direction préférée réelle. Par ce dispositif purent être mises en évidence les stratégies partiellement adoptées par le singe pour se réapproprier le bras robotique, en l'occurrence visée modifiée, modification des directions préférées et de la force de modulation des neurones affectés (Jarosiewicz et al., 2008; Legenstein et al., 2010). Cela nous renseigne également sur la faculté qu'a le cerveau à pouvoir conserver des règles de codage remarquablement stables au cours du temps, et de pouvoir changer instantanément depuis l'une de ses cartes vers une autre, selon que l'on jongle entre contrôle manuel et un contrôle par ICM avec n'importe lequel des décodeurs avec lequel on sera familier (Ganguly & Carmena, 2009; Ganguly et al., 2011). En conclusion, les preuves d'un côté comme de l'autre ne permettent pas encore d'affirmer ou non la nécessité de laisser une flexibilité aux ICM pour que leurs algorithmes s'adaptent aux changements. L'importance de l'adaptation pour conserver un régime de contrôle stable n'informera par contre nullement de la nécessité de recourir à un apprentissage adaptatif à la prise en main de l'ICM pour apprendre à la manier à partir de zéro.

1.4. Controverses en cours

1.4.i Codage fréquentiel ou temporel

L'une des questions les plus intéressantes et les plus essentielles en neurosciences est de savoir la manière dont est transmise l'information entre les neurones. Si la réponse est loin d'être déjà tranchée, la quasi-totalité

des recherches des 60 dernières années s'entreprennent sous deux postulats – à moins justement de vouloir les critiquer – : les neurones détiennent la totalité de l'information utile transitant dans le cerveau, et celle-ci est contenue dans le taux de décharge des neurones, et non dans les motifs temporels des PA. Depuis quelques années, les cellules gliales et en particulier les astrocytes ne sont plus considérées comme un simple ciment entre les neurones leur assurant un bon fonctionnement, mais sont reconnus comme participant à des phénomènes d'apprentissage, de perception, d'intégration consciente, de plasticité, de régulation de l'excitabilité, de mémoire et de contrôle volontaire du comportement (Fellin, 2009; Pereira & Furlan, 2010). Cependant leur constante de temps plus longue et la difficulté de visualiser leur activité laissent accroire, à tort ou à raison, que l'étude des PA neuronaux suffira à décrypter l'information cérébrale, a fortiori les rapides communications sensorimotrices. Concernant le postulat fréquentiel, il repose aussi en partie sur des considérations pratiques, car si le taux de décharge se représente en une seule dimension temporelle, le codage temporel en contient une infinité puisqu'il intègre les relations temporelles avec tous les autres neurones.

L'hypothèse du codage temporel se nourrit pourtant de plusieurs constatations. On sait qu'un neurone post-synaptique donne des réponses différentes à une séquence de PA de même fréquence mais de statistiques différentes (Segundo et al., 1963), ce qui laisse à penser que l'information est transmise par autre chose qu'un codage fréquentiel (Bialek & Rieke, 1992). Cela venait conforter l'observation faite 15 ans plus tôt que l'intensité de la contraction de la pince d'une écrevisse était sensible à l'espacement entre PA successifs lui parvenant (Wakabayashi & Kuroda, 1977b), suivie d'une autre observation sur des nerfs musculaires et des préparations de réflexes spinaux chez des vertébrés (Wakabayashi & Kuroda, 1977a). Etant donné que les mécanismes biophysiques qui sous-tendent l'activité neuronale et sa transmission chez les vertébrés suivent les mêmes principes, cela suggère fortement que les motifs temporels de décharge doivent jouer un rôle important chez les mammifères auxquels nous nous intéressons (

Abeles, ; Richmond, 2009). De plus, la temporalité ne s'inscrit pas seulement dans le cadre de la cellule, mais peut jouer sur plusieurs neurones à la fois, par exemple en cas de synchronie. La théorie des chaînes de neurones, groupes ordonnés qui s'activent temporellement de manière stéréotypée, s'appuie sur l'observation de motifs temporels reproductibles dans de nombreuses zones du cerveau et étaye l'idée d'une synchronisation spontanée de l'information neuronale (Prut et al., 1998; Riehle et al., 1997; Vaadia et al., 1995). Puisque l'on sait que la transmission dans le cerveau, en particulier celle des PA, est hautement non-linéaire, la concomitance de décharge peut se révéler cruciale : deux neurones déchargeant en même temps, s'ils sont connectés à un 3^{e} neurone cible commun, pourraient par exemple faire décharger ce dernier seulement en cas de synchronie. En termes de théorie de l'information, on parle alors de codage synergique, indépendant ou redondant selon que l'information transmise par plusieurs neurones est respectivement supérieure, égale ou inférieure à la somme de l'information de chacun de ces neurones. Le gain apporté par la corrélation entre les décharges neuronales pourrait en fait compenser exactement l'information redondante due à la similitude de réglage de neurones (Montani et al., 2007).

A ces considérations pour la plupart théoriques, les chercheurs favorables à cette hypothèse se sont attachés à prouver que l'information temporelle contenue dans l'activité électrique cérébrale possédait une signification tangible. Ainsi beaucoup des travaux cherchant à renforcer l'hypothèse temporelle tentent de mettre en relation les propriétés d'un ou plusieurs stimulus avec les motifs présents dans le cortex sensoriel correspondant. Un exemple particulièrement frappant associe l'intensité d'un point sur une image d'une salamandre en 2D avec la latence du premier PA arrivant sur la cellule ganglionnaire de la rétine dont le champ récepteur est le point. Avec un code couleur dépendant de la latence, on recrée l'image originale presque à l'identique (Gollisch & Meister, 2008). Par ailleurs, l'ordre d'arrivée relative des PA dans les fibres afférentes du coude cache des informations sur la forme et l'intensité tactile de pression sur un doigt chez l'homme, et on de plus constaté que le taux de décharge ne peut en aucun cas transmettre cette information aussi rapidement (Johansson & Birznieks, 2004). En ce qui concerne la nature du codage de la texture par les vibrisses du rat, une

grande précision dans le temps d'occurrence des PA, de l'ordre de la milliseconde, a été notée dans la première région cérébrale de traitement de l'information tactile, le ganglion trigéminal (Arabzadeh et al., 2006; Arabzadeh et al., 2005). A des niveaux d'intégration plus avancés, la précision temporelle diminue mais reste importante. Des électrodes situées dans le cortex à tonneaux laissent entrevoir une précision et une capacité de codage moindres que celles du ganglion trigéminal (Arabzadeh et al., 2006), mais l'information sur la rugosité de la texture dans le cortex somatosensoriel (S1) dépasse nettement celle inscrite dans la fréquence. Il était déjà connu que chez le rat, les motifs temporels de S1 portent une part importante de l'information sur la structure spatiale de l'environnement, principalement contenue dans le temps du premier PA après le mouvement des vibrisses (Panzeri et al., 2001). Même pour des neurones situés dans des régions séparées du cortex visuel, on trouve des activations en synchronie, synchronisation qui est sensible aux caractéristiques globales du stimulus, comme la continuité, l'orientation ou la cohérence du mouvement (Gray et al., 1989). L'apport du codage temporel par rapport au codage en fréquence a logiquement été recherché dans le cortex moteur primaire, où l'on sait que la synchronie de cellules corticomotoneuronales facilite l'activation des unités motrices (Smith & Fetz, 1989). Il a alors été montré que l'information temporelle pouvait contenir pour certaines paires de neurones une information de codage supplémentaire à celle du taux de décharge, dans ce cas concernant la direction du mouvement (Hatsopoulos et al., 1998). Plus tard, l'importance de temps d'arrivée des PA a été jugée prédominante sur la fréquence et sur les corrélations dans l'AMS des macaques, bien qu'à une résolution temporelle bien inférieure d'environ 50 ms (Averbeck & Lee, 2003). La somme des évidences reste donc plus fermement établie dans les régions pré-cérébrales et pré-corticales où les IEP sont moins variables, comme les nerfs, la rétine ou le ganglion TG que dans le cortex (Quiroga & Panzeri, 2009). Au niveau comportemental enfin, remarquablement, des motifs sonores uniquement temporels dans le cortex auditif peuvent être compris par la chouette (Kojima et al., 1997).

D'un autre côté, le codage fréquentiel ne se doit pas vraiment de faire ses preuves, puisqu'il est la théorie communément acceptée depuis 75 ans, après que fut corrélé le taux de décharge et la contraction de muscles postérieurs du chat (Adrian & Bronk, 1929; Richmond, 2009), et de qu'innombrables travaux ont depuis mis en relation la fréquence de décharge avec de nombreuses entités sensorielles, motrices, cognitives, comportementales mnémoniques, etc. (Berger et al., 2011; Georgopoulos et al., 1982; Georgopoulos et al., 1989; von Heimendahl et al., 2007). Le codage fréquentiel est certes inefficace, puisque toute information possiblement contenue dans la structure temporelle sera perdue, mais hautement robuste quant au bruit inhérent dans la statistique des IEP (Kostal & Lansky, 2008). Nombre d'études visant à renforcer l'idée d'un codage par fréquence – ou à discréditer celui d'un codage temporel – utilisent des concepts théoriques pour circonscrire l'ensemble des possibles. Par exemple, (Shadlen & Newsome, 1994) penche en faveur d'un codage fréquentiel redondant et bruité, car dans le cas inverse les structures cérébrales nécessiteraient des mécanismes de verrouillage et déverrouillage très précis, ce qui ne semble pas être le cas dans la majorité du cortex où un potentiel présynaptique n'a que peu de rapport avec le moment précis de la décharge postsynaptique. La précision temporelle des PA individuels est donc un facteur clé dans la réponse à ce débat (Berry & Meister, 1998). En 2010, une approche différente, accompagnée de vérifications par enregistrements intra- et extracellulaires, s'est concentrée sur l'influence que pourrait avoir un PA à l'origine absent dans le cortex à tonneaux. Ils ont calculé puis constaté que ce PA supplémentaire perturbait de manière notable les potentiels membranaires et le taux de décharge des autres neurones du réseau. Ainsi selon eux une transmission fiable des informations suggérerait un codage en fréquence précis (London et al., 2010). Pour conclure, même s'il est difficile de prouver en quoi le codage temporel est impossible ou minoritaire dans les zones corticales, il reste à clarifier comment celui-ci pourrait être utilisé par le cerveau, étant donné que pour utiliser les latences à partir d'un stimulus, il faudrait qu'il ait accès à la donnée précise qu'est le temps d'apparition du stimulus. La conservation de l'élément temporel au cours du traitement cérébral doit être également plus largement examinée (Quiroga & Panzeri, 2009).

1.4.ii Synergies et contrôle optimal asservi

Guillaume-Benjamin Duchenne, le premier à analyser systématiquement les effets des contractions de tel ou tel muscle grâce à son stimulateur galvanique, constata l'implication concomitante de différents types de muscles lors de l'activation d'un mouvement, que ce soit les muscles antagonistes du bras, ou les muscles de la jambe impliqués dans la station verticale (revue dans (Clarac et al., 2009)). Il stipula ainsi que cette synergie entre muscles devait avoir une origine cérébrale, en tout cas supra-musculaire. Le concept de primitives s'approche de celui de programmes moteurs automatiques (voir 2.2.v ci-dessous) en cela qu'il donne un rôle à la moelle épinière en vue d'une simplification de la commande motrice. Les muscles ne fonctionnent pas de manière indépendante, mais certaines associations sont plus probables que d'autres. L'ensemble des mouvements complexes semble donc se résumer à la combinaison linéaire d'un petit nombre de groupes d'activation, ou synergies, qui réduisent la dimensionnalité de la commande motrice mais permettent par des mécanismes spinaux de conserver l'étendue des options observées (Tresch & Jarc, 2009). Les mouvements complexes évoqués par stimulation d'un neurone du cortex moteur (Brecht et al., 2004b), de la moelle épinière (Jackson et al., 2006c), et des considérations de divergence connectique au niveau des interneurones spinaux (Jankowska, 1992) ou d'innervation multiple par axones collatéraux descendants (Drew et al., 2008) promeuvent cette idée d'un contrôle cérébral simplifié engendrant des contractions préprogrammées. Il est même envisageable qu'au niveau cortical, les regroupements et les recouvrements de neurones corticomotoneuronaux des différentes parties des membres participent à créer un substrat neural idéal pour l'activation d'une grande variété de synergies musculaires (Rathelot & Strick, 2006). L'hypothèse des synergies repose également sur des considérations plus fonctionnelles comme l'observation empirique de motifs régulièrement repris lors de mouvements naturels (Holdefer & Miller, 2002). Un petit jeu de synergies, trois en l'occurrence, peut expliquer 60 % de la variance d'un mouvement de haute dimensionnalité (d'Avella et al., 2003). La coactivation de muscles lors de mouvements semble cependant normale, et le principal reproche à cette théorie oppose que les situations sous lesquelles sont observés ces regroupements d'activation proviennent des conditions particulières et contraintes des expériences qui les mettent en scène. Par exemple, imposer un mouvement de bras stable pendant une saisie diminue les possibilités d'effectuer ce mouvement et explique à lui seul la redondance apparente de motifs d'activation musculaire (Tresch & Jarc, 2009). C'est pourquoi des expériences ont montré que des réactions incontrôlées, consécutives à la stimulation de différentes parties de la patte arrière de la grenouille, mettent en jeu des synergies au cours des mouvements de défense, et synchrones (Kargo & Giszter, 2008). Un modèle musculo-squelettique simple incluant le retour sensoriel permet de reconstruire les mouvements de la patte constatés expérimentalement (Kargo et al., 2010). En étudiant un ensemble de treize muscles, un groupe a montré que les synergies étaient partagées entre les conditions, ce qui accrédite l'idée qu'elles ne sont pas seulement générées par des contraintes expérimentales mais qu'elles sont présentes au niveau spinal (d'Avella & Bizzi, 2005).

Cette théorie des synergies s'oppose partiellement à celle du contrôle optimal asservi. Selon celle-ci, les mouvements moteurs ne sont pas cloisonnés par un savoir-faire ou une configuration, mais s'adaptent au contraire de manière à minimiser le coût moteur implicite et à maximiser les récompenses (Izawa et al., 2008). En étudiant sept muscles digitaux lors d'une application de suivi fin de forces, des chercheurs se sont aperçus que les muscles importants dans la tâche agissaient de façon plus précise, alors que ceux indépendants présentaient le maximum de variance au cours de l'EMG. Ce contrôle indépendant met en évidence le principe d'intervention minimale dans le contrôle neuronal, et ne montre aucune prédisposition synergétique (Valero-Cuevas et al., 2009). Ceci conforte l'indépendance déjà observée au niveau neuronal (Moritz et al., 2008) ou de l'unité motrice (Basmajian, 1963). La stratégie employée ne force d'aucune manière une trajectoire, mais utilise le retour plus intelligemment en ne corrigeant que les déviations qui interfèrent avec la tâche (Todorov & Jordan, 2002). Cette théorie simplifiée présente l'avantage d'être souvent en accord avec l'expérimentation et d'englober les généralités de manière autonome mieux que toute autre. Il lui suffit d'un critère de performance lié au but à réaliser, et les détails pour la maximiser en résultent automatiquement (Todorov, 2004). Sous quelques hypothèses, le calcul algorithmique de la fonction de coût peut par ailleurs être entrepris efficacement de manière analytique et linéaire, pour de nombreux problèmes (Todorov, 2009). L'apport

théorique primordial de cette théorie se trouve dans le consensus qu'elle donne au sujet des débats sur les paramètres moteurs et des systèmes de référence utilisés par le cortex dans la commande motrice. Des structures qui incluent à la fois des afférences sensorielles et des projections efférentes de M1, comme les noyaux dentelé et interposé du cervelet, pourraient servir de base au contrôle optimal asservi (Scott, 2004). Si cette théorie reste solide, les preuves qu'elle apporte contre la théorie des mouvements synergiques ne suffisent pas à la décrédibiliser entièrement. Les études portent sur une région spéciale (Kutch et al., 2008; Valero-Cuevas et al., 2009) où le contrôle moteur est très fin et ces écarts pourraient refléter le degré de flexibilité inhérent au système digital et simplement constituer une déviation forcée au modèle (Tresch & Jarc, 2009).

2. PAR-DELA LE CORTEX MOTEUR

Pour faire fonctionner une ICM, connaître précisément l'état électrophysiologique du cortex moteur peut se révéler insuffisant.

2.1. LE MUSCLE

Le muscle nous intéresse ici au moins pour quatre raisons. Premièrement, si le sujet n'a pas subi d'amputation, stimuler directement le muscle sain (Moritz et al., 2008) évite de recourir à une amputation forcée ou à l'utilisation d'un exosquelette ni pratique ni discret. Deuxièmement, plutôt que d'employer un actuateur robotique peu conforme avec la réalité physiologique, il semble préférable de reproduire au mieux un ensemble de muscles et d'articulations en ressemblance avec le schéma corporel humain (Shadow Air Muscle, Shadow Robot Company, Angleterre). Contrairement à ce qui s'est fait dans le domaine jusqu'à présent (Carmena et al., 2003; Velliste et al., 2008; Wessberg et al., 2000), on peut imaginer qu'un décodage musculaire et non cinématique (voir 1.2.i ci-dessus) peut reproduire des mouvements acceptables. Troisièmement, il importe de comprendre l'interaction de l'ensemble du membre avec l'environnement afin que les données proprioceptives et sensorielles d'intérêt soient prises en compte dans l'ICM. Enfin cela nous éclairera sur le type d'ICM à employer, si besoin, dans le cas de désordres moteurs d'ordre musculaires (voir 3.1.iii ci-dessous).

2.1.i Architecture et fonctionnement

Le muscle est un générateur de force qui intervient dans toutes les activités motrices, que ce soit nager, courir, voler, se baisser, cligner des yeux, jouer de la trompette, et dans la pulsation cardiaque ou d'autres contractions plus lentes et involontaires. Excepté pour les deux dernières qui impliquent les cellules du myocarde et les cellules lisses, le muscle impliqué, appelé muscle squelettique, obéit à une structure générale commune. L'unité fondamentale est la fibre musculaire, ou myocyte, cellule capable de se contracter et se relâcher, ce qui permet de déployer ou d'emmagasiner de l'énergie. Sa fonction contractile trouve son origine dans la structure des éléments protéiniques qui la composent : la myosine et l'actine s'enchevêtrent de manière alternée et décalée, comme deux moitiés d'un jeu de carte imbriquées mais pas totalement regroupées, et cette unité appelée sarcomère se reproduit de nombreuses fois par translation pour former le myocyte. L'afflux de calcium modifie la configuration du filament d'actine et, couplée à la déphosphorylation d'une molécule d'adénosine triphosphate, les têtes de myosine font coulisser le filament d'actine dans le même sens. Cela entraîne la contraction du sarcomère, et par conséquent de la fibre musculaire, et à plus grande échelle du muscle lui-même. Les muscles squelettiques se divisent en plusieurs catégories, mais ceux impliqués dans l'animation motrice appartiennent à celle des muscles longs en fuseau : leur longueur est prédominante, et ils se terminent en général aux extrémités par un ou plusieurs tendons, cordons durs et blancs qui se fixent aux os. La contraction musculaire provoque ainsi la modification de l'agencement du squelette, et un mouvement manifeste qui en résulte.

Pour limiter les conformations spatiales qui pourraient provoquer des dégâts, comme l'entorse par exemple, des courtes bandes de tissu conjonctif extrêmement solides appelées ligaments relient les os entre eux. De plus, plusieurs muscles sont attachés à un même os, comme dans la main, ce qui limite également les

conformations spatiales. Souvent l'on trouve deux muscles aux rôles opposés, et situés de part et d'autre d'un os : ce sont des muscles antagonistes, comme le biceps et le triceps autour de l'humérus qui servent au mouvement de flexion et d'extension de l'avant-bras. Cette association permet d'augmenter la précision des mouvements (Baratta et al., 1988). Le degré de finesse se module en faisant intervenir différentes unités motrices, selon leur taille pour parcourir une échelle logarithmique de force (Clamann, 1993), mais aussi selon des facteurs mécaniques, centraux ou sensoriels (Hodson-Tole & Wakeling, 2009). Celles qui produisent le plus de force, demandent près de 100 ms pour se contracter, contrairement aux fibres musculaires rapides qui agissent entre 30 ms et 70 ms mais avec moins de force (Milner-Brown et al., 1973). La lenteur de l'intégration musculaire et un possible filtrage passe-bas modèrent donc en partie la rapidité des conductions nerveuses pour stimuler un muscle, avec des latences plutôt de l'ordre de 5-10 ms (Morrow & Miller, 2003). Pour disséquer et comprendre l'organisation fonctionnelle des muscles, les techniques non-invasives de sonomicrométrie ou basées sur les ultrasons permettent de décortiquer en direct et de manière précise l'influence de tel muscle dans tel mouvement (Higham et al., 2011), ce que les analyses sur les muscles passifs post-mortem échouent à déterminer (Fukunaga et al., 1997).

2.1.ii Proprioception

Un membre artificiel cybernétique parfaitement conçu devra intégrer la plupart des capteurs sensoriels intégrés à notre corps. Il lui faudra ainsi être sensible à l'extrême chaleur et la pression pour éviter de s'abimer. Indépendamment de cela, ce qui nous concerne plus particulièrement ici est le retour sensoriel du mouvement et de la posture : la kinesthésie ou encore proprioception, terme qui traduit mieux la sensibilité à la position et non au mouvement seul. Le muscle possède une innervation sensitive propre, mais aussi les tendons, les articulations et les os (Shipman et al., 1992) qui peuvent transmettre des vibrations.

Les mécanorécepteurs associés aux muscles se nomment fuseaux neuromusculaires. Ils sont chacun composés de quelques fibres musculaires, légèrement modifiées par rapport à celles étudiées plus haut, que l'on divise en deux catégories : les fibres Ia et les fibres II, plus petites. Insérées dans le muscle, le fuseau suit le même mouvement que celui-ci et va enregistrer par l'intermédiaire de ses fibres une modification de sa longueur (fibres Ia et II) et/ou une modification de vitesse (fibres Ia). Ces informations retransmises au cerveau par l'intermédiaire de la moelle épinière sont particulièrement utiles pour le contrôle de la posture et du mouvement. Cela dit, le muscle possède des fonctions autorégulatrices qui le dispensent d'avoir recours à un échange long et coûteux jusqu'au cerveau. Par les boucles spinales dans lesquelles il interagit, il acquiert une forme d'intelligence, du moins d'autonomie. L'une de ces boucles constitue le réflexe myotatique, rétro-effet qui tend à contracter le muscle quand celui-ci a subi un étirement rapide involontaire ou subi. Les fibres étirées sans ordre cérébral transmettent des PA au motoneurone α situé dans la moelle épinière, responsable de la contraction du même muscle (voir 2.2.ii ci-dessous). Ce mécanisme participe à l'émergence d'un tonus musculaire, ou résistance active à l'étirement, qui sous-tend la posture, le mouvement, le geste, l'équilibre. Néanmoins, il délègue la primauté du contrôle au cerveau. Si l'ordre de contraction est volontaire, alors une information parallèle sera envoyée aux fibres sensorielles afin qu'elles ne se contractent pas avec le muscle, et ainsi qu'elles ne l'informent pas qu'il doit se détendre comme elles l'auraient fait lors d'une contraction involontaire. Un autre réflexe important qui implique le muscle antagoniste est appelé réflexe myotatique inverse (voir 2.2.iv ci-dessous).

D'autres éléments de proprioception importants sont les organes tendineux de Golgi, associés aux jonctions myotendineuses. Leur dimension est d'environ 100 µm de diamètre par 1 mm de long. Le stimulus qui les active est la force exercée sur le tendon du muscle, contrairement aux fuseaux neuromusculaires, et ils servent à prévenir un excès de tension musculaire en présence de forces excessives. Mélangées à du collagène, des fibres, de type Ib, informent la moelle en réduisant l'activité des motoneurones α du muscle étiré (Chalmers, 2002; Jami, 1988). De même que leurs homologues musculaires, les fibres Ib sont myélinisées et jouissent d'un grand diamètre et d'une conduction rapide.

Notons encore l'existence d'autres récepteurs, les terminaisons de Ruffini et les corpuscules de Pacini, mécanorécepteurs que l'on retrouve aussi bien sous la peau, dans les tendons ou dans les muscles. Les derniers répondent à des changements mécaniques rapides alors que les premiers modulent leur décharge de manière plus prolongée (Macefield, 2005). Les fibres associées à tous ces mécanorécepteurs appartiennent comme une partie des fibres musculaires au type II. Ils informent des sensations de toucher, de pression et de vibration (Chikenji et al., 2011). Le quatrième type de récepteur musculaire et tendineux contient les terminaisons de nerfs non encapsulées, dites terminaisons libres, qui participent principalement aux sensations nociceptive et proprioceptive. On retrouve aussi pour la peau des thermorécepteurs, 'pruricepteurs' (sensation de grattage) et mécanorécepteurs de seuil bas. Pour tous ces récepteurs non impliqués dans la proprioception et pour les terminaisons libres, les fibres sont non ou peu myélinisées, de type III ou IV suivant leur fonction, et conduisent l'information beaucoup moins rapidement que les précédentes, avec une vitesse de conduction de l'ordre de 1 $m.s^{-1}$ (Liu & Ma, 2011; Zimny & Wink, 1991). Les ligaments possèdent aussi, à travers les mêmes types de récepteurs proprioceptifs, des fonctions stabilisatrice et sensorielle (Johansson, 1991; Katonis et al., 2008).

Les types de récepteurs associés à la proprioception agissent par un chemin collatéral qui remonte la colonne vertébrale pour informer le cortex (Leisman, 1989), donnant lieu à des informations conscientes ou inconscientes (Johnson et al., 2008). Les récepteurs musculaires transmettent l'essentiel de l'information proprioceptive, avec un faible rôle pour les afférences cutanées et articulaires (Proske & Gandevia, 2009). Ainsi, l'intégration de toutes ces composantes locales d'autonomie dans une ICM robotisée pourrait possiblement se passer de ce degré de complexité, pour ce qui est des fibres non musculaires. Il faudrait par contre tenir compte des nouvelles limitations mécaniques au sein même de la prothèse afin de veiller à ce que le membre ne se détériore pas du fait d'un usage abusif et pour éviter son usure prématurée, sans forcément recourir à un transit de l'information vers le cerveau.

2.1.iii Tirer profit du muscle

Le tendon dont la raideur est élevée, ne se contente pas d'être un simple lien avec le muscle, mais leur interaction précise entre en jeu dans leur capacité de conservation et la restitution d'énergie. Le muscle, hautement élastique, se sert du principe de la catapulte pour devenir un amplificateur de puissance particulièrement performant. Le mécanisme du saut fait intervenir la synergie du triceps sural et du talon d'Achille (Bobbert et al., 1986). De manière plus efficace encore, le cheval produit 100 fois plus de puissance par le même mécanisme de catapulte, c'est-à-dire en étirant au préalable le biceps avant contraction, qu'en faisant juste une contraction du biceps (Wilson et al., 2003). La séquence d'activation des différentes parties du corps ou d'un membre augmente également la production de puissance, à l'instar du lanceur du disque. Les muscles bi-articulaires qui touchent plusieurs articulations se chargent d'améliorer encore la puissance en transférant l'énergie de l'une à l'autre (Joeris et al., 1985), alors que les muscles mono-articulaires ne transmettent de la force que lorsqu'ils sont contractés (van Ingen Schenau et al., 1995). La coactivation de ces deux types de muscles permet de résoudre des conflits de direction de forces, lesquels apparaissent par exemple au cours des différentes phases du pédalage (van Ingen Schenau et al., 1992).

Les concepteurs d'ICM pour les hommes auront tout intérêt à bien comprendre et à intégrer le fonctionnement du muscle et des interactions dans leurs robots. Le muscle joue le rôle de ressort, d'amortisseur et de montant (Bar-Cohen & Breazeal, 2003). La biomimétique qui s'inspire des mouvements des humains, animaux et insectes offre un potentiel énorme pour inspirer les créateurs de robots (Bar-Cohen, 2005). Des muscles artificiels sont d'autres candidats potentiels. L'utilité de ces polymères électro-actifs, arrivés il y a vingt ans, a été reconnue pour leur aptitude à changer de forme, comme les élastomères à cristaux liquides ou les nanotubes de carbone (Bar-Cohen, 2006). Ils sont dès lors capables de rivaliser avec la force humaine, puisqu'un engin animé par un muscle artificiel a pu tenir 26 s au cours d'un bras de fer contre une demoiselle. L'idéal serait d'avoir accès à un muscle le plus réaliste possible. Faire croître des muscles réels à partir de cellules souches est une des possibilités envisagées mais cela n'est pas sans franchir allégrement une limite éthique que beaucoup de personnes, du moins beaucoup d'États se sont fixée. Pour ce qui relève de leur

intégration dans une prothèse, l'ingénierie des tissus orthopédique ne se focalise pas uniquement sur les moyens de fabriquer un muscle artificiel le plus proche possible de la réalité, mais s'occupe également de comprendre les interactions entre différents tissus, comme la liaison muscle-tendon et à les recréer tout en limitant la discontinuité et les contraintes de stress aux interfaces (Yang & Temenoff, 2009).

2.1.iv Enregistrement et stimulation

Afin de connaître le comportement du muscle, la technique la plus couramment utilisée est celle de l'électromyogramme (EMG). Il consiste à apposer sur ou à introduire dans le tissu musculaire une électrode en métal afin de détecter par un voltage le gradient de charge à l'interface entre l'électrode et une solution électrolytique. L'électrode n'enregistre aucun potentiel tant que le muscle est au repos et le signal de sortie général s'apparente à un processus stochastique aléatoire de moyenne nulle ; on définit l'amplitude par la variance du signal au cours du temps (Clancy et al., 2002). L'efficacité du système provient du fait qu'il enregistre les modulations de l'activité directement à sa source. Il souffre néanmoins de plusieurs facteurs de bruit : le bruit électrique sur lequel on peut jouer en choisissant un type d'électrode et une impédance adéquate, les artefacts de mouvements relatifs que l'on réduit avec l'application du gel visqueux, la modification du potentiel de la peau par déformation que l'on réduit en modifiant l'impédance de celle-ci, les mouvements du câble, le bruit introduit à la numérisation des données analogiques, et pour finir tous les bruits dus à l'environnement électrique ambiant, particulièrement exacerbés au voisinage d'équipements et de prises électriques. Par ailleurs, une fois le signal acquis, il s'agit de lui rendre sa signification originelle, en calculant l'amplitude réelle de la contraction. Cette étape implique au préalable de filtrer le bruit, décorréler les fausses correspondances entre électrodes, recombiner entre signaux provenant d'un même muscle, démoduler et lisser (Clancy et al., 2002). Malgré les imprécisions inhérentes à ce long processus, l'EMG conserve un signal-sur-bruit relativement haut (Jiang et al., 2010) et reste assez fiable pour la majorité des muscles (Claiborne et al., 2009). L'ensemble nécessite calibrage et soin du fait de sa fragilité (Giszter, 2008)). D'autres techniques, non-invasives, se sont étendues à l'enregistrement musculaire. L'ultrasonographie et la sonomicrométrie qui s'appuie également sur la variation de propagation d'ondes suivant le milieu ont augmenté notre niveau de quantification des changements de longueur du muscle dans des conditions in vivo. Avec l'émergence de modèles musculo-squelettiques plus précis, cela a amélioré notre faculté d'étude de la dynamique du muscle (Higham et al., 2011). L'ultrasonographie donne des résultats en accord avec l'EMG, et sa précision reste aussi sujette au doigté de l'expérimentateur (Ferreira et al., 2011).

Une des possibilités promise par les ICM est l'activation des muscles sains de sujets en ayant perdu le contrôle. Cela touche en particulier les personnes qui ont subi une lésion de la moelle épinièreou une détérioration des circuits sous-cérébraux. La stimulation électrique fonctionnelle est née à la fin des années 1970 et les premiers résultats furent communiqués pour la première fois sur les muscles de l'avant-bras au même moment (Peckham et al., 1980). La première mise en œuvre réellement fonctionnelle introduisait un mécanisme de saisie, tenue et de relâche, dont l'activation dépendait de mouvements de l'épaule controlatérale (Keith et al., 1989). L'efficacité, la sécurité et le degré d'utilisation de cette main se sont révélés plus tard très satisfaisants, au sein d'un groupe d'étude de 51 tétraplégiques (Peckham et al., 2001). La stimulation électrique fonctionnelle et le décodage neuronal de l'activité motrice ont été réunis en 2008 quand un singe temporairement privé de l'usage de sa moelle épinière a pu contrôler de manière relativement précise une manette par l'intermédiaire de la torsion de son poignet anesthésié (Moritz et al., 2008), voir Figure 3), même si la force reste plus faible que celle d'un sujet sain. L'année suivante, une expérience de but similaire mettait en jeu 4 muscles de l'avant-bras avec une rapidité d'exécution bien plus élevée, mais en décodant un ensemble de neurones également plus grand (Pohlmeyer et al., 2009). Pour tenter d'atteindre plus de précision, une alternative serait de stimuler directement les motoneurones de la moelle, les racines spinales, ou les nerfs, mais chaque méthode a son lot d'inconvénients (Stein et al., 2002). Outre la résolution des problèmes levés par les ICM, la stimulation électrique fonctionnelle implique une étude compréhensive des observations qui en résultent. En effet, le muscle a des caractéristiques d'entrée et de sortie hautement non-linéaires, et des phénomènes de contraction, de production de force en escalier à stimulation basse-fréquence, et des doublets

de potentiation (impulsions à basse fréquence augmentant notablement la contraction isométrique) lors d'IEP décroissants peuvent se produire. En plus de ces facteurs qui varient selon les muscles, la force et la torsion générées en surplus lors de la stimulation électrique fonctionnelle dépendent aussi de la longueur du muscle à cet instant (Frigon et al., 2011).

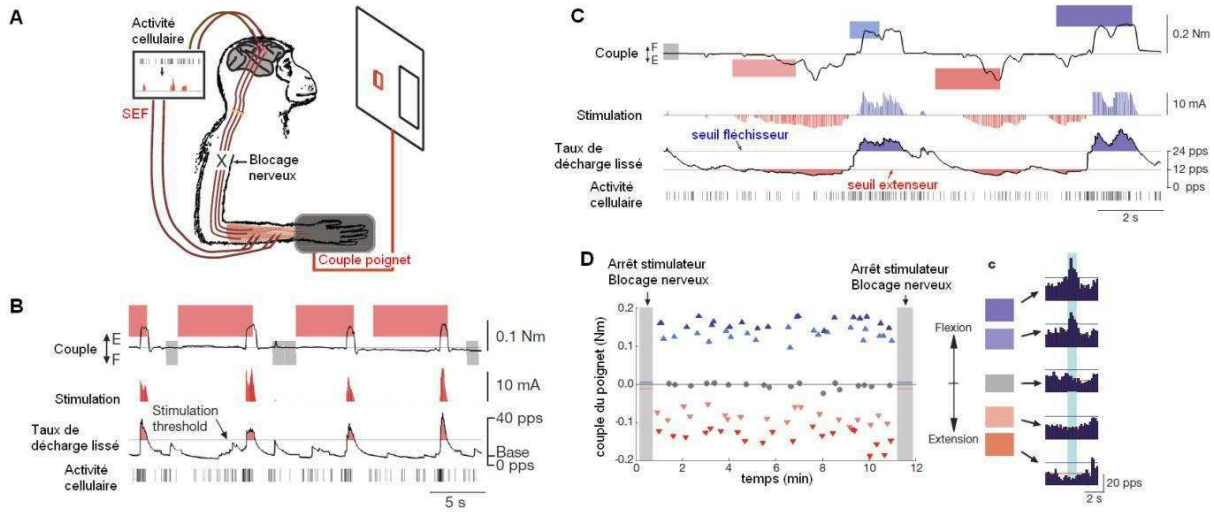


FIGURE 3 : (A) Conditionnement de neurone et stimulation électrique fonctionnelle du poignet du singe. (B) Stimulation en fonction de l'activité du neurone conditionné par rapport à un seuil, en vue d'atteindre les cibles (rectangles rouges). (C) Même principe, avec deux seuils permettant une rotation du poignet dans les deux sens. (D) Moyenne de l'activité (gauche) et HPE (droite) du neurone conditionné en fonction des 4 cibles possibles et de la position de repos (adapté de Moritz et al. 2008).

2.2. Interactions spinales

La moelle épinière est l'organe essentiel qui interagit entre les muscles et le cerveau. Elle remplit le double rôle de diffusion des informations motrices du cerveau vers les muscles, ou voie efférente, sensorielles des muscles vers le cerveau, ou voie afférente, et permet aussi de coordonner certains réflexes simples ou complexes sans avoir recours au cerveau. La colonne vertébrale lui sert de support.

2.2.i Organisation de la colonne vertébrale

La colonne vertébrale forme la partie du squelette nommé squelette axial et se compose chez l'humain de 33 ou parfois 34 vertèbres empilées verticalement, soutien souple et résistant qui protège la moelle épinière et assure la stabilité du tronc. Entre chaque vertèbre, on trouve un disque intervertébral fonctionnant comme un absorbeur de chocs. On distingue 5 groupes de vertèbres : 7 cervicales (C1-C7), 12 thoraciques (T1-T12 ou D1-D12), 5 lombaires (L1-L5), 5 sacrées fusionnées (sacrum), 4 coccygiennes fusionnées (coccyx). La moelle épinière parcourt un canal, le foramen vertébral ou canal rachidien, situé à l'arrière des vertèbres et s'étend depuis le tronc cérébral jusqu'à la région lombaire de la colonne. Les nerfs se ramifient à partir de la moelle épinière et envoient des informations concernant le mouvement et les fonctions corporelles. Le tracé de la colonne vertébrale contient quatre formes, concaves et convexes en alternance, ce qui lui permet de supporter le poids du corps humain.

Comme le cerveau qu'elle prolonge, la structure de la moelle épinière est successivement composée de trois méninges : la dure-mère en surface, suivie de l'arachnoïde et de la pie-mère en contact avec la moelle épinière. Entre ces deux dernières méninges coule le liquide céphalo-rachidien ou liquide cérébro-spinal, dont le rôle multiple est entre autres immunitaire, régulateur de pression intracrânienne, protecteur par absorption de choc, et véhiculaire d'hormones et de nutriments. Elle est creusée au centre par un trou rudimentaire nommé canal épendymaire. Le développement de la moelle épinière se fait de manière moins rapide que la colonne vertébrale, et la moelle s'arrête au niveau de L2. Ses terminaisons par contre vont jusqu'à la 5^{e} sacrée ou la 1^{e}

coccygienne sous la forme d'un faisceau de cordons nerveux appelé queue de cheval. Cette croissance allométrique justifie que les terminologies de cervicales jusqu'à coccygiennes de la moelle épinière ne correspondent pas avec celle de la colonne vertébrale. Le renflement cervical, situé entre C4 et T1, est le point d'entrée et de sortie des neurones sensoriels et des motoneurones innervant les membres antérieurs. De même, celui situé au niveau lombaire, entre T10 et L1, regroupe ceux des membres postérieurs.

2.2.ii Chemins efférents

Sur une coupe transversale la moelle épinière présente une région centrale nommée substance grise du fait de sa couleur, qui regroupe les corps des cellules nerveuses et une partie périphérique, la substance blanche, constituée par les prolongements axonaux et leur gaine de myéline. La substance grise prend la forme d'un papillon avec deux cornes antérieures pour les efférences motrices et deux cornes postérieures qui reçoivent les fibres sensitives. Au niveau de la moelle dorsolombaire, il existe également des cornes latérales pour les corps cellulaires des fibres sympathiques. La substance blanche est organisée en trois paires de cordons antérieurs, postérieurs et latéraux. Des sillons latéraux qui les délimitent vont naître deux paires de racines nerveuses s'éloignant de la colonne, une antérieure motrice et l'autre postérieure sensitive. Chacune possède plusieurs gaines plus petites, entre 6 et 8, nommées radicelles qui vont fusionner entre elles un peu plus loin. L'ensemble des deux jonctions se réunit ensuite pour former un nerf rachidien qui s'étend jusqu'au muscle.

La voie efférente contrôle à la fois la contraction des muscles et des fuseaux neuromusculaires. Elle agit par le biais de neurones moteurs spinaux, ou motoneurones (N.B. : les neurones moteurs cérébraux du cortex moteur, ou neurones corticomotoneuronaux, sont aussi parfois appelés motoneurones, mais nous réservons cette terminologie à ceux de la moelle épinière). Les motoneurones α ou extrafusaux envoient leurs PA aux fibres musculaires, les motoneurones γ ou fusimoteurs, plus petits en diamètre, les envoient aux fuseaux neuromusculaires, et les motoneurones β aux deux. Lors d'un ordre volontaire, les motoneurones α et motoneurones γ reçoivent un signal similaire concomitant du cerveau, ce qui permet, en parallèle de la contraction musculaire, de maintenir le fuseau à sa taille de base pour qu'il n'ait pas à transmettre une information proprioceptive déjà connue (voir 2.1.i ci-dessus). Un seul neurone corticospinal innerve plusieurs neurones spinaux (Shinoda et al., 2006). De même, un seul motoneurone innerve de façon coordonnée plusieurs fibres à la fois, constituant l'unité motrice. Plus la taille de l'ensemble d'arrivée est grande, plus grande sera la force exercée ; cependant pour des mouvements précis, comme celui exercé par le muscle externe de l'œil, il ne se trouve que 5 fibres, alors que les unités motrices du muscle temporal peuvent en comporter 1000. Le motoneurone gagne le muscle à travers le nerf rachidien, et par un mécanisme calcique libère à chaque PA des vésicules d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire entre le bouton terminal du neurone et la plaque motrice du muscle. Cela provoque une entrée de sodium le long de la fibre musculaire, qui va se contracter ensuite selon le mécanisme vu plus haut (voir 2.1.i ci-dessus).

D'autres cellules importantes interviennent lors d'un ordre de mouvement volontaire, et sont innervées collatéralement au motoneurone α. Les cellules de Renshaw assurent la régulation et la répartition des phénomènes toniques dans les muscles agonistes et antagonistes. Leur totalité se trouve dans la moelle épinière, les plaçant dans la catégorie des neurones dits intermédiaires, ou interneurones. Une inhibition du motoneurone α associé limite les risques de tétanie ou de convulsion, tandis qu'ils activent aussi les motoneurones γ des muscles synergistes et provoque indirectement une contraction du muscle antagoniste associé par le biais d'autres interneurones. Ainsi le muscle en opposition ne subit pas seulement un étirement passif dû à la contraction du muscle agoniste, mais subit une mise en tension régulée, progressive et proportionnelle, par innervation réciproque. Plusieurs voies différentes peuvent innerver un même interneurone (Riddle & Baker, 2010)

Comme nous l'avons remarqué plus haut (voir 1.2.iv ci-dessus), chez les espèces qui ont développé un contrôle plus fin de leur mouvement comme les primates supérieurs, l'ordre donné au motoneurone se fait directement depuis un neurone du cortex. Pour des mouvements nécessitant a priori moins de finesse, comme l'extension

du poignet, une part significative de l'information arrive de manière multi-synaptique au motoneurone, information probablement relayée par des neurones proprio-spinaux dans C3-C4 pour lesquels les afférences cutanées et musculaires sont nombreuses (Burke et al., 1994). Il existe plusieurs trajets possibles pour atteindre les motoneurones. Le trajet qui prédomine est le faisceau pyramidal ou corticospinal, allant directement du cortex à la moelle épinière. Le nombre de ces fibres corticospinales s'élèvent chez l'homme à environ un million, bien que toutes ne soient pas contrôlées indépendamment (Fagg et al., 2007). On inclut aussi parfois la voie corticobulbaire dans le faisceau pyramidal, qui envoie depuis des neurones pyramidaux du cortex des informations motrices par l'intermédiaire du bulbe rachidien à la langue, au larynx et au pharynx, et aux vibrisses chez le rongeur. Par opposition, le faisceau extrapyramidal ne comporte pour sa part que des chemins multi-synaptiques, puisqu'il traverse d'autres zones où se font des connexions entre neurones, notamment pour des raisons de rétrocontrôle. Pour cette raison, la transmission de l'information se fait de façon plus lente, et il intervient plutôt dans le contrôle involontaire ou le contrôle volontaire grossier du mouvement et de la posture (Riddle et al., 2009). Ce terme rassemble toutes les voies non corticospinales, et regroupe donc des voies au fonctionnement assez varié. La voie rubrospinale reçoit des afférences du cortex et du cervelet dans le noyau rouge, et elle est impliquée dans le contrôle du tonus de posture et dans la coordination des muscles distaux des membres supérieurs et proximaux des membres inférieurs. La voie vestibulospinale, passant par le bulbe rachidien, s'attache à maintenir la posture, la stabilité de la tête et le contrôle oculaire (Colebatch, 2002; Markham, 1987). La voie réticulospinale intervient dans l'inhibition du mouvement volontaire, la posture, la modulation de la douleur, et les fonctions autonomes (Galea et al., 2010). Une importance plus grande que prévue a été notée dans le contrôle rapide des muscles de la main, donc des doigts, par cette voie qui comporte des connexions mono- ou disynaptiques vers les motoneurones associés (Riddle et al., 2009). Enfin le faisceau tectospinal est impliqué dans les mouvements réflexes de la tête, du cou et des yeux en réponse à des stimulus auditifs et visuels (Nudo & Masterton, 1989; Shinoda et al., 2006).

2.2.iii Chemins afférents

Concernant les voies afférentes, nous avons vu qu'elles regroupent les fibres Ia et II du fuseau neuromusculaire, les fibres Ib de l'organe tendineux de Golgi, les fibres II des mécanorécepteurs, ainsi que les fibres III et IV des terminaisons libres, thermocepteurs et nocicepteurs (voir 2.1.ii ci-dessus). Elles empruntent un chemin commun aux motoneurones dans le nerf rachidien puis prennent le chemin postérieur où se trouve leur soma, reclus dans le ganglion spinal, avant de se séparer dans les radicelles sensorielles opposées aux motrices. L'axone de ce premier neurone, ou protoneurone, pénètre la colonne jusqu'à la corne dorsale de la substance grise, où il rentre en contact avec le deuxième neurone de la chaine ascendante, ou deutoneurone. Ce dernier fait le relais avec le neurone terminal, situé souvent dans le thalamus et qui projette vers le cortex. Comme pour les voies descendantes, le trajet de l'axone subit une décussation ou changement d'hémisphère, pour la majorité d'entre eux, et quasiment toujours pour le cas des faisceaux somatotopiques, phylogénétiquement plus récents (Shinbrot & Young, 2008). Ceci explique le contrôle et le traitement sensoriel majoritairement controlatéral des hémisphères, voire bilatéral du fait des collatérales (Rosenzweig et al., 2009). Ce schéma général se précise selon les trois grandes catégories d'afférences. Celle qui intervient dans le cadre de la proprioception consciente, mais aussi tactile fine et vibratoire est la voie lemniscale dont les faisceaux Gracile et Cunéiforme font partie. Le faisceau Gracile qui communique les informations des membres inférieurs et du tronc possède les neurones les plus longs du corps humain, car le protoneurone partant par exemple du doigt de pied finit dans le tronc cérébral. Le faisceau Cunéiforme véhicule les informations du cou, des membres supérieurs et du haut de la poitrine. Cette voie des sensibilités tire son nom de l'amas du faisceau rubané appelé lemniscus, composé par les deutoneurones à l'endroit de leur décussation. Ensuite le neurone terminal innerve S1 où intervient la proprioception consciente et la sensation tactile, avant que ne poursuive le message, entre autres jusqu'au cortex moteur. Les deux autres voies traitent de la douleur et du toucher grossier pour la voie extra-lemniscale, et des sensibilités proprioceptives inconscientes pour le trajet spinocérébelleux, qui comme son nom l'indique innerve seulement le cervelet. La remontée tactile des informations par la moelle épinière adopterait plutôt une représentation topographique médullaire liée à l'action qu'une simple carte topographique du corps comme on le pensait auparavant (Schouenborg, 2008).

2.2.iv Réflexes

Le contrôle musculaire et postural par rétroaction cérébrale prendrait un temps de l'ordre de plusieurs dizaines de millisecondes, et serait trop long pour assurer un agencement multi-articulaire convenable (Scott, 2008). Le terme réflexe indique un mécanisme rapide, simple et relativement stéréotypé qui permet d'exécuter une action à partir d'un stimulus sensoriel spécifique, interne ou externe, sans avoir à emprunter le long trajet que nécessite une transmission au cerveau. C'est donc par la moelle épinière que s'effectue le retour d'information. Cela n'empêche pas que les réflexes soient modulés par des influx cérébraux, voire modifiés à court terme ou long terme (voir 2.2.vi ci-dessous). Les médecins testent le bon fonctionnement de ces réflexes par un stimulus simple, à travers le célèbre réflexe rotulien par exemple, ou en évaluant le tonus musculaire, ce qui établit parfois un diagnostic rapide et non-invasif de l'intégrité de la moelle épinière (Benz et al., 2005).

L'étude du fonctionnement du muscle nous a indiqué l'existence du réflexe myotatique ou réflexe d'étirement, mécanisme d'ajustement autorégulateur du degré de contraction musculaire. Il contribue au maintien de la posture quand il agit sur les muscles antigravitaires. La NASA confirma en 2001 qu'après moins d'une semaine en gravité zéro, ce réflexe diminue de manière significative (Watt & Lefebvre, 2001) (voir aussi (Ferris et al., 2001)). On l'appelle également réflexe de Hoffmann, ou réflexe H quand il concerne le muscle uniquement. Etirer le tendon provoque également ce réflexe monosynaptique, appelé alors réflexe tendineux ou réflexe T, bien qu'improprement car même si c'est le tendon qui est frappé c'est fuseau neuromusculaire qui sera ici stimulé.

Contrairement à ce dernier, tous les autres réflexes spinaux utilisent des connections pluri-synaptiques. Parmi ceux-ci on trouve le réflexe myotatique inverse. Celui-ci tire par contre bien parti des informations sensorielles reçues par l'organe tendineux lui-même. Son fonctionnement est symétrique au précédent, dans le sens où il excite les motoneurones du muscle antagoniste et inhibe ceux du muscle agoniste. Cela se fait par contre de manière disynaptique dans les deux cas, par l'intermédiaire d'un interneurone de la substance grise. Il permet de limiter un étirement trop intense du muscle et le risque de rupture, en même temps qu'il sert à maintenir une contraction des muscles antigravitaires quand le tendon sent sa tension se relâcher avec la fatigue. Il joue donc un rôle complémentaire et non contradictoire avec le réflexe myotatique dans le maintien de la longueur du muscle et de la posture. Le dernier des trois réflexes majeurs s'appelle le réflexe de flexion. L'aspect polysynaptique des connexions impliquées ainsi que les multiples afférences sensorielles concernées lui confèrent un statut plus lent et plus complexe. Il est l'instigateur des réactions de retrait comme lorsque l'avant-bras et le bras se contractent au moment du contact avec une flamme. Il interagit donc avec tout un groupe musculaire à la fois. Le bras opposé réagit également au même moment mais de manière opposée pour améliorer le support postural, par double innervation réciproque allant stimuler les interneurones commissuraux, c'est-à-dire rejoignant la partie controlatérale de la moelle épinière. Il ne comporte pas uniquement des récepteurs nociceptifs, mais inclut de multiples récepteurs sensoriels situés sur la peau, les muscles, les articulations et les viscères, et sert à adapter la position du membre lors de la locomotion (Sandrini et al., 2005). Sa complexité rend aussi le phénomène non-linéaire – contrairement aux deux autres réflexes sus-cités –, quiescent à faible intensité de stimulation, mais prédominant lors d'une réponse assez forte. Ce seuil varie d'ailleurs selon les individus et le réflexe de flexion nociceptif est devenu un outil physiologique répandu pour étudier la nociception spinale et la façon dont elle est modifiée de manière supraspinale (Sandrini et al., 2005).

2.2.v Programmes moteurs automatiques

Hormis ces interactions relativement simples et très peu préoccupées par des influences supraspinales, il existe dans la moelle épinière isolée ou le tronc cérébral une capacité de générer des motifs basiques comme la marche, la course, la posture, les mouvements extrêmement rapides comme les saccades oculaires ou le galop, la respiration, le battement cardiaque, la mastication ou la nage en l'absence de réponse sensorielle phasique (Grillner, 2006). L'existence de tels programmes dans la moelle épinière fut découverte par Graham Brown au début du XXe siècle (Graham-Brown, 1911), mais l'idée ne fut reprise et développée qu'à partir des années

1960. Chez tous les vertébrés par exemple, ces programmes moteurs automatiques (PMA, ou CPG en anglais pour *Central Pattern Generator*) situés dans la partie lombaire de la colonne vertébrale produisent en rythme la coordination de l'activité musculaire durant la locomotion. Quand celle-ci est initiée, une commande supraspinale recrute les réseaux spinaux du PMA dans l'opération. Que la locomotion soit féline humaine ou ichthyique, les structures du cerveau – cortex sensorimoteur, système limbique, ganglions de la base, cervelet – commandent la région locomotrice mésencéphalique (RLM) qui à son tour active monosynaptiquement et symétriquement les cellules de la formation réticulaire du tronc cérébral (Armstrong, 1986); ensuite, ces cellules activent les motoneurones et les interneurones de la moelle épinière. La stimulation de la RLM entraîne une locomotion d'autant plus intense que l'est l'intensité de stimulation, ce qui peut provoquer des passages directs d'un mode comme le trot à un autre comme le galop. Enfin la RLM filtre au niveau du tronc cérébral l'influx sensoriel ascendant lors de la locomotion (Ray et al., 2011). En 2010 cependant, le dogme de l'activation en série fut remis en cause avec la découverte chez la lamproie d'un chemin parallèle entre la RLM et les cellules réticulaires, qui en prolonge et amplifie l'excitation et sans lequel la locomotion se trouve profondément ralentie (Smetana et al., 2010). Les chemins descendants du télencéphale et du tronc cérébral envoient les signaux de départ et d'arrêt, mais aussi de direction, de coordination, de posture et d'ajustements anticipatoires (Rossignol, 1996).

Une fois l'information supraspinale donnée, ce sont ensuite les seuls neurones du PMA qui activent les motoneurones appropriés, qui eux-mêmes en retour auto-entretiennent cette boucle, ce qui explique pourquoi le canard peut courir encore quelques temps après que sa tête a été sectionnée. Outre la fonction d'horloge et celle de génération de motifs rythmiques et alternés de droite à gauche, il faut rajouter la fonction de coordination fléchisseur-extenseur pour les animaux dont les membres contiennent des articulations multiples (Kiehn, 2011). Chez les animaux aquatiques, les PMA seraient répartis tout le long de la moelle (Grillner, 2006). Chez l'homme également, la déficience locomotrice diminue d'autant que la lésion est supérieure, ce qui signifie que les PMA de la marche sont répartis le long de la moelle épinière et non localisés en un point précis (Dietz & Colombo, 2004). Chez les rongeurs, chaque membre utilise un PMA dans le renflement cervical de la moelle pour les réseaux impliqués dans le mouvement des pattes avant, et thoracique inférieur et lombaire pour les pattes arrière (Kiehn, 2006). L'architecture des ordinateurs reproduit quelque peu le fonctionnement d'un tel programme : une horloge qui gère et provoque les flux d'information, et des câblages entre composants soumis à cette horloge, transformant une entrée simple, comme deux nombres, en une sortie complexe, comme le produit de ces deux nombres. Il y manque cependant le processus d'auto-entretien. En plus de l'élément spinal et des commandes descendantes, le retour sensoriel génère des signaux phasiques qui permettent l'adaptation à l'environnement réel changeant. Chacun des trois contrôles, descendant, afférent, et local, sont en parfait équilibre pour pouvoir traiter la plupart des demandes du système locomoteur (Barriere et al., 2008).

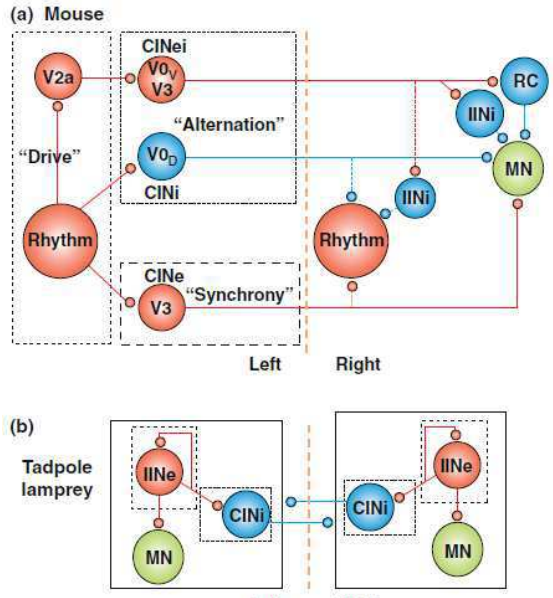


FIGURE 4 : Programmes moteurs automatiques de la coordination gauche-droite chez la souris et la lamproie (tiré de Kiehn 2011).

Le degré de complexité de ces PMA varie largement selon les espèces et selon leur fonction. Leur fonctionnement et leur connectivité sont assez bien compris chez les organismes de faible complexité (Stepien & Arber, 2008). Dans la lamproie, la taille du PMA pour l'alternance des côtés droite-gauche n'est que de 3 groupes de neurones par côté : un groupe de motoneurones, un groupe d'interneurones excitateurs, et un groupe d'interneurones commissuraux pour communiquer avec son homologue. Le groupe d'interneurones excitateurs assure la synchronie et

dirige le réseau. Ce modèle englobe la coordination même avec des changements de vitesse. Pour la souris, il devient nettement plus complexe (voir Figure 4), avec une dizaine de groupes, et un nombre de connexions par conséquent largement plus élevé (Kiehn, 2011). Les connaissances sur le mécanisme d'horloge qui génère le rythme commun demeure plus fragmentaire (Tazerart et al., 2008). Chez les crustacés toutefois, on a pu mettre en évidence les réseaux de la mastication et de la propulsion de la nourriture qui comptent moins de 30 neurones. Certains adoptent le type pacemaker, en provoquant de manière régulière des bouffées de PA et sont essentiels au mécanisme d'horloge, alors que d'autres subissent de manière conditionnelle ce rythme tout en déchargeant de la même manière. La fréquence du processus est fixe au repos, mais une grande variété d'entrées synaptiques permet d'adapter la longueur de la phase de dépolarisation et donc sa fréquence (Guertin, 2009). A partir d'observation du système nerveux stomatogastrique chez la langouste, on a remarqué que les PMA peuvent d'ailleurs se construire *de novo* en empruntant des neurones d'autres PMA existants (Meyrand et al., 1991).

Des modèles de plus en plus complexes ont été imaginés pour synthétiser les PMA de la locomotion, en tentant d'y intégrer l'activité alternée des fléchisseurs et des extenseurs, et leurs périodes de silence, mais aucun consensus n'est parvenu à aboutir. Malgré les nouveaux outils et approches qui voient le jour, les PMA sont des boîtes noires dont beaucoup de composants demeurent insuffisamment caractérisés, en particulier les correspondances des neurones entre études, conditions expérimentales ou espèces. D'où notamment une généralisation difficile chez l'homme où l'étude ne peut se faire de manière aussi directe. De plus les PMA considérés par les chercheurs négligent volontairement la complexité de ceux utilisés par l'homme dans sa vie de tous les jours, en particulier les afférences simultanées de nombreuses structures cérébrales durant la locomotion dirigée. Cependant que beaucoup de questions restent en suspens, les progrès constants de l'étude des PMA laissent imaginer que leur organisation entière pourra un jour être dévoilée, réseaux dont on suppose que seulement 0.1 % des cellules lombaires supérieures de la moelle épinière font partie. L'importance de la recherche dans ce domaine repose aussi sur le fait qu'elle permettra sûrement de mieux comprendre les mécanismes liés aux déficits moteurs après traumatisme médullaire et de développer des stratégies de réhabilitation pour améliorer les réflexes, l'intégration sensorimotrice et le fonctionnement des PMA pendant la marche (Guertin, 2009). Depuis 1995, où un modèle d'oscillateurs neuronal pour marche bipède a été simulé sur ordinateur (Taga, 1995), des réseaux de neurones ont été utilisés comme PMA sur des robots quadrupèdes depuis 2003 (Kimura et al., 2007), puis de manière robuste sur un robot humanoïde en 2005 (Kim et al., 2009).

2.2.vi Rôle propre et adaptation

Cette vue d'ensemble du rôle de la moelle épinière nécessite d'être nuancée (Burke & Pierrot-Deseilligny, 2010). Cela traduit l'idée qu'elle ne fait office que de relais entre le cerveau et les muscles en y ajoutant en passant quelques mécanismes moteurs fixés. Depuis la fin du siècle précédent, des recherches mirent en évidence un rôle moins passif des neurones spinaux. On s'était par exemple aperçu que s'opéraient des modulations de l'excitabilité des circuits réflexes lors de phases préparatoires au mouvement, bien que de manière différente suivant les sujets (Komiyama & Tanaka, 1990). Prut et Fetz montrèrent que les interneurones, dont la grande majorité est active au repos contrairement aux neurones moteurs corticaux, modulent leur activité lors d'une phase préparatoire au mouvement, pour un tiers d'entre eux. Cette phase ne reflète pas seulement un ordre simplement bloqué avant déclenchement car 34 % des neurones qui modulent montrent une activité incongruente durant la préparation et l'action (Prut & Fetz, 1999). De plus, les commandes motrices descendantes inhibent les afférences sensorielles à la moelle épinière de manière présynaptique avant qu'elles ne puissent remonter au cerveau, afin probablement de minimiser les interférences pendant un mouvement actif (Meunier & Pierrot-Deseilligny, 1989; Seki et al., 2003). L'inverse n'est pas vérifié (Jackson et al., 2006a). La part importante de contrôle propre effectué au niveau spinal se vérifie aussi par des modifications fonctionnelles intégrées à plus long terme. Par exemple, bien que nécessitant l'intervention du cortex moteur (Chen et al., 2006), le réflexe de Hoffmann peut être modulé de façon temporaire ou prolongée au sein de la moelle épinière, par une pratique intensive de la danse (Ryder et al., 2010), du Tai Chi (Guan & Koceja, 2011), ou par conditionnement seul (Thompson et al., 2009). Des chats

dont l'information proprioceptive ne peut remonter au niveau supraspinal après transsection de T12 parviennent à adapter leur locomotion après dénervation de la patte, suggérant donc des mécanismes de compensation motrice directement spinaux (Bouyer & Rossignol, 2003). La plasticité de la moelle ne nécessite même pas toujours l'intervention de zones cérébrales et démontre en isolation une variété de réponses adaptatives à plusieurs échelles de temps (Bouyer & Rossignol, 2003; Giszter, 2008). La moelle épinière revêt donc moins les formes d'un canal de transfert d'informations amélioré que d'une extension véritable du cerveau.

2.3. AUTRES ZONES CEREBRALES D'INTERET

Le cortex moteur agit en collusion avec d'autres zones du cerveau pour produire une commande motrice appropriée. Il reçoit des informations déjà partiellement traitées par certaines régions et engage avec elles des boucles d'interaction qui assurent au mouvement sa souplesse, son équilibre et son adaptation constante.

2.3.i Le cervelet

Le cervelet, ou petit cerveau, partage avec ce dernier de nombreuses caractéristiques. Il se divise en lobes, et en une hiérarchie de subdivisions, lobules, lames et lamelles. Il présente un cortex de matière grise composé de corps cellulaires, et un intérieur de matière blanche composé de fibres nerveuses. Sa surface se replie en feuilles, et ses sillons sont beaucoup plus compacts que ceux du cerveau. Le cervelet, situé sous le lobe temporal et derrière le tronc cérébral, n'occupe que 10 % du volume intracrânien, mais compte 50 % de ses neurones et la surface de son cortex atteint 75 % de celle du cerveau. Cette structure est présente chez les vertébrés et les céphalopodes.

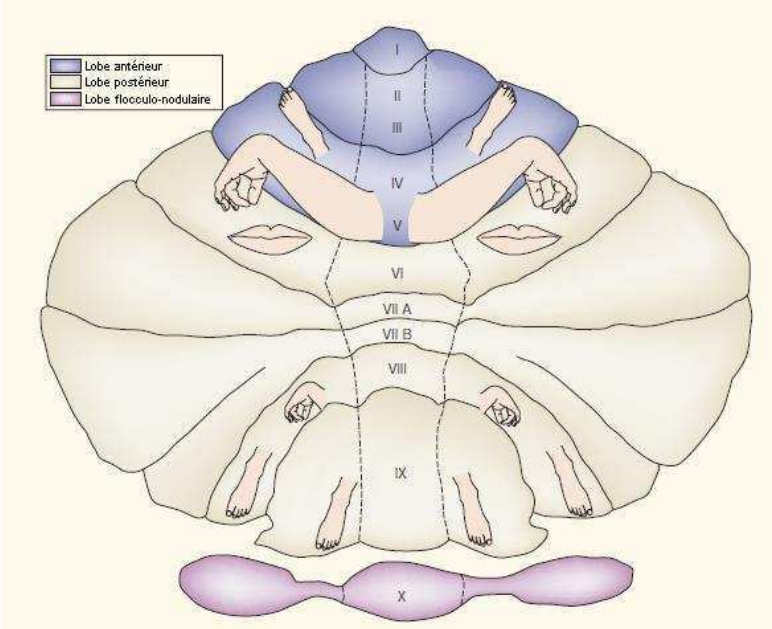


FIGURE 5 : Organisation somatotopique sensori-motrice fonctionnelle du cervelet, avec les représentations des bras, des pieds et des lèvres. La représentation du visage n'est pas indiquée (d'après Manni & Petrosini 2004).

Dès le début du XIX^{e} siècle et les premières expériences sur les animaux, il fut apparent que des lésions cérébelleuses causent un déficit dans le contrôle du mouvement. Rolando constata d'abord les profonds troubles moteurs en résultant et qu'une stimulation galvanique du cervelet augmentait les mouvements. Flourens avança que les animaux pouvaient toujours bouger, mais que leur coordination était mise en défaut, et Fodera nota une hypertonie diffuse des muscles extenseurs. Les troubles furent ensuite décrits de manière plus précise, en mettant en cause des déficits musculaires, comme l'atonie, la faiblesse musculaire ou asthénie, et l'impossibilité de tenir debout ou astasie. Cela se manifeste par des tremblements, des oscillations et un manque de coordination (Glickstein & Doron, 2008; Manto, 2008). La stimulation du cortex cérébelleux évoque

des mouvements localisés. La neuro-imagerie a permis de confirmer cette organisation somatotopique du cervelet dans des contextes moteurs fonctionnels. En réalité, ces somatotopies sont multiples (voir Un des paramètres clé de l'implication du cervelet dans la commande motrice se trouve dans l'interaction bouclée que ses connexions définissent avec le cortex cérébral. Par l'intermédiaire du pont, il reçoit des projections sensorimotrices topographiées provenant de sous-régions laminaires de la couche V, mais aussi des projections d'aires associatives préfrontales, postéro-pariétales, temporales supérieures, parastriatales, parahippocampiques, et cingulaires, également organisées topographiquement dans le pont. Le retour se fait à partir des noyaux cérébelleux profonds en passant principalement par le thalamus controlatéral, qui irrigue, en plus du cortex moteur, l'AMS, le pré-AMS et le cortex préfrontal, en particulier chez l'humain (Stoodley & Schmahmann, 2010). La première voie passe par un des trois prolongements du cervelet, le pédoncule moyen, et la seconde s'échappe par le pédoncule supérieur. C'est le troisième, le pédoncule inférieur, qui reçoit les afférences de la moelle épinière et des systèmes vestibulaires, respectivement à la base de la proprioception et du sens de l'équilibre (Manto, 2008). Le cervelet a été comparé à un modulateur adaptatif, et jouerait un rôle fondamental d'ajustement de paramètres moteurs. Il intervient dans la prédiction, le retour (Manto, 2008), la représentation d'un modèle interne mental (Imamizu et al., 2000; Ito, 2008), l'anticipation, l'apprentissage (Imamizu et al., 2000) et la réminiscence du séquençage d'une action motrice maîtrisée (Bullock, 2004).

), contiennent des répétitions, des sauts, des trous, des inversions, des disproportions et d'autres transformations encore (Manni & Petrosini, 2004). La complexité vient partiellement du fait que le cervelet n'établit que des connexions polysynaptiques vers le cortex cérébral. Les trous dans la représentation proviendraient du fait qu'il puisse exister soit des cartes de représentations motrices plus complexes, soit des centres pour des fonctions de plus haut-niveau (Buckner et al., 2011; Glickstein & Doron, 2008). On trouve également une représentation sensorielle activée lors de stimulations tactiles, répartie dans les différents lobules (Bushara et al., 2001).

Un des paramètres clé de l'implication du cervelet dans la commande motrice se trouve dans l'interaction bouclée que ses connexions définissent avec le cortex cérébral. Par l'intermédiaire du pont, il reçoit des projections sensorimotrices topographiées provenant de sous-régions laminaires de la couche V, mais aussi des projections d'aires associatives préfrontales, postéro-pariétales, temporales supérieures, parastriatales, parahippocampiques, et cingulaires, également organisées topographiquement dans le pont. Le retour se fait à partir des noyaux cérébelleux profonds en passant principalement par le thalamus controlatéral, qui irrigue, en plus du cortex moteur, l'AMS, le pré-AMS et le cortex préfrontal, en particulier chez l'humain (Stoodley & Schmahmann, 2010). La première voie passe par un des trois prolongements du cervelet, le pédoncule moyen, et la seconde s'échappe par le pédoncule supérieur. C'est le troisième, le pédoncule inférieur, qui reçoit les afférences de la moelle épinière et des systèmes vestibulaires, respectivement à la base de la proprioception et du sens de l'équilibre (Manto, 2008). Le cervelet a été comparé à un modulateur adaptatif, et jouerait un rôle fondamental d'ajustement de paramètres moteurs. Il intervient dans la prédiction, le retour (Manto, 2008), la représentation d'un modèle interne mental (Imamizu et al., 2000; Ito, 2008), l'anticipation, l'apprentissage (Imamizu et al., 2000) et la réminiscence du séquençage d'une action motrice maîtrisée (Bullock, 2004).

2.3.ii Les ganglions de la base

Le terme ganglions de la base dénomme un ensemble d'éléments regroupés au centre du cerveau et sous le cortex. Ils comprennent le striatum – noyau caudé, putamen, nucleus accumbens –, le pallidum, le noyau sous-thalamique et la substance noire – pars compacta et pars reticulata. On y inclut parfois l'aire tegmentale ventrale. Comme le cervelet, il communique essentiellement par des boucles avec le cortex, et joue un rôle notable dans la commande motrice, que ce soit l'initiation, le séquençage, la coordination et l'apprentissage (Groenewegen, 2003). Un dysfonctionnement dans ces boucles au niveau du striatum produit des troubles majeurs du mouvement volontaire, comme dans les maladies de Parkinson et Huntington (Graybiel et al., 1994). Des lésions entraînent une rigidité des membres, ou bradykinésie, ou une diminution de l'amplitude du mouvement, ou hypométrie (Desmurget & Turner, 2008).

Le striatum se compose essentiellement de neurones épineux compacts GABAergiques, qui reçoivent et intègrent des entrées provenant du cortex sensorimoteur, de cortex associatifs, du thalamus et en moindre nombre d'entrées limbiques de l'hippocampe et l'amygdale. Les régions striatales sont hautement somatotopiques, et les entrées sensorimotrices peuvent rassembler les axones de M1 et S1 correspondant à la même partie du corps ou aux parties proches (Flaherty & Graybiel, 1991; Flaherty & Graybiel, 1993). Ce suivi de la provenance sera conservé pour pouvoir projeter à nouveau sur les mêmes aires corticales après traitement (Miyachi, 2009). Le striatum fait plus que synthétiser et rediriger les entrées corticales, puisqu'il effectue un traitement interne à partir d'interneurones qui inhibent les neurones de sortie du striatum (Bolam et al., 2000). Le transfert d'information corticale est modulé par des entrées dopaminergique et sérotoninergique, d'origine la pars compacta et des noyaux du raphé respectivement. Elles sont impliquées en synergie dans le mouvement, la plasticité à long terme et la régulation des différentes voies corticofugales, et leur dérégulation cause des symptômes de style parkinsoniens (Groenewegen, 2003; Mathai & Smith, 2011; Matteo et al., 2008). Le striatum dorsal joue un rôle critique dans l'ordre séquentiel moteur, et l'on sait depuis peu que la partie dorsolatérale est essentielle pour l'apprentissage de telles séquences (Yin, 2010).

Bien que différentes parties du striatum traitent différentes informations, le schéma général du circuit de l'information est très homogène. L'information transite ensuite vers le pallidum et la substance noire. Chez les primates et l'homme, le pallidum se décompose en pallidum interne et pallidum externe, et les afférences striatales divergent en deux voies. La voie directe cible directement le pallidum interne et la pars reticulata alors que la voie indirecte passe d'abord par le pallidum externe et le noyau sous-thalamique, avant de projeter enfin sur le pallidum interne et la pars reticulata (Bolam et al., 2000). Le pallidum, comme le striatum, regroupe plusieurs éléments de morphologie commune qui se composent pour la plupart de neurones non épineux GABAergiques de grande taille et moins densément regroupés. Il récupère des entrées du striatum et du noyau sous-thalamique d'un côté, et les redirige soit vers d'autres structures basales, soit vers le cortex via le thalamus, soit vers le tronc cérébral. Ces dernières efférences influencent les projections motrices descendantes destinées à la moelle épinière par le biais d'interactions avec le collicule supérieur, la formation réticulée ou le complexe pédonculopontin. Les neurones de projections GABAergiques dans les structures de sortie ont la caractéristique électrophysiologique d'être actifs de manière tonique et exercent en ce sens une inhibition tonique sur le thalamus et le mésencéphale. Puisque la voie indirecte excite ces neurones, elle est associée à une atténuation d'un mouvement bientôt terminé ou la suppression de séquences finalement non désirées, alors que la voie directe par désinhibition spécifie les éléments moteurs engagés dans un mouvement (Chevalier & Deniau, 1990). Des zones comme pré-AMS, le cortex cingulaire ou latéral préfrontal projettent sur le striatum et le noyau sous-thalamique et pourraient être les instruments de la sélection des comportements moteurs adaptés (Hikosaka & Isoda, 2010). Une partie des neurones du noyau caudé pourrait d'ailleurs gérer les conflits entre mouvements volontaires et involontaires incompatibles (Groenewegen, 2003), dans le cas des saccades oculaires par exemple (Watanabe & Munoz, 2009). Il existe par ailleurs une troisième voie cortico-basale, dite hyper-directe, passant directement par le noyau sous-thalamique et qui produirait une inhibition motrice plus diffuse mais plus rapide (Mathai & Smith, 2011). Enfin, les ganglions de la base agissent dans la séquence et la précision temporelle d'actions maîtrisées en modulant le gain des mouvements (Bullock, 2004), dans l'exploration de nouvelles commandes motrices en ajoutant de la variabilité au programme moteur (Oelveczky et al., 2011), et ils ajustent l'apprentissage grâce au codage d'erreur des liaisons dopaminergiques (Hikosaka et al., 2002).

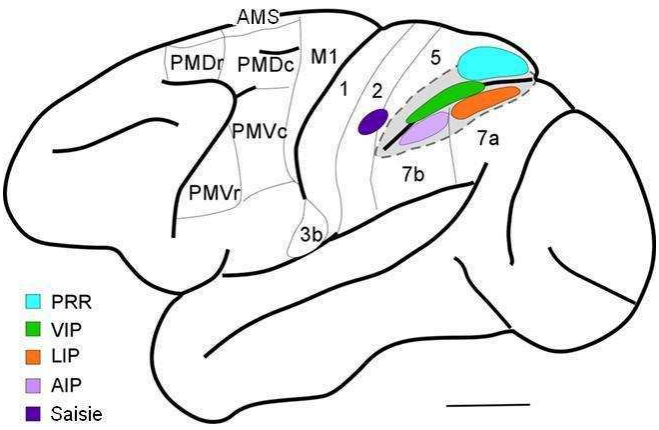


FIGURE 6 : Vue dorsolatérale d'un cerveau de macaque. PRR : parietal reach region ; VIP, LIP, AIP : aires ventrale, latérale, antérieure intrapariétales. Les nombres indiquent les aires de Brodmann (d'après Kaas et al. 2011).

2.3.iii Le cortex pariétal

Le lobe pariétal se situe entre les lobes frontal et occipital. A l'extrémité antérieure se trouve le cortex somatosensoriel primaire S1 dans le gyrus postcentral, qui le sépare du cortex moteur primaire M1. Son rôle est essentiellement d'intégrer les données visuelles et sensorielles en vue de préparer une action motrice, oculaire ou corporelle. Nous verrons par la suite (voir Partie III.2.1.ii ci-dessous) que certaines ICM mettent à profit ce rôle de préparation et d'intention motrices, en particulier dans PRR (Musallam et al., 2004; Santhanam et al., 2006). C'est pourquoi il est ou sera critique pour les chercheurs d'en saisir au mieux les modalités.

Entre S1 et le cortex visuel, plusieurs zones peuvent être distinguées. Parmi elles, l'aire intra-pariétale antérieure traite les informations de saisie, l'aire latérale s'occupe des saccades oculaires tandis que l'aire médiane gère les déplacements de la main vers une cible visée (Durand et al., 2007). Dans cette dernière zone, pour laquelle le groupe d'Andersen a proposé la nomenclature non encore traduite de *parietal reach region* (PRR), une majorité de neurones répondent sélectivement durant une période d'attente préparatoire à un mouvement corporel, mais pas oculaire (Snyder et al., 1997). Sa localisation caudo-dorsale et par conséquent proche du cortex visuel explique qu'il tend mieux que les zones pariéto-rostrales à décrire la direction du futur mouvement par rapport au regard (Buneo et al., 2002; Pesaran et al., 2006). Même dans le cas de cibles auditives et non-visuelles, elles sont représentées de manière prédominante selon une référence liée au regard. Suivant la direction rostrale (voir Figure 6), nous trouvons l'aire 5 de Brodmann, aire associative immédiatement rostrale à S1. Plus proche des aires motrices, c'est là que se fait l'intégration dans une nouvelle référence suivant des coordonnées centrées cette fois-ci sur la main. Les données obtenues de PRR indiqueraient que la transformation se fait par soustraction vectorielle des positions de la main et de la cible, chacune étant dans cette zone adjacente encore représentée en coordonnées oculaires (Buneo et al., 2002). Ce schéma de progression du codage depuis des données visuelles jusqu'à des informations corporelles, pour général qu'il soit, peut subir des exceptions. Dans le cas d'indices de cibles uniquement proprioceptifs, toutes ces zones pariétales adoptent préférentiellement la référence de base corporelle (Bernier & Grafton, 2010). Malgré les dissimilitudes entre les mouvements du corps et des yeux, on retrouve le même principe d'interface pour les transformations sensorimotrices qui servent aux saccades (Buneo & Andersen, 2006). En sus de l'intégration visuelle, l'aire 5 du cortex pariétal se charge de réunir les signaux somatosensoriels et de les combiner à l'information visuelle, afin de gérer dans la commande motrice la configuration des membres (Graziano et al., 2000). Ces deux zones jouent un rôle non seulement dans des transformations inverses pour convertir l'information sensorielle en commandes motrices, mais également direct pour garder une estimation continuelle de la position du membre. En effet, pour que ce modèle intégratif soit efficace dans l'ajustement et le guidage de mouvements rapides, ces zones doivent inclure, en plus du retour sensoriel trop lent pour l'assurer, un modèle direct comprenant une copie efférente (copie de l'ordre moteur parvenant au sensorium) et un modèle interne de la dynamique du membre, pour évaluer sa position courante ou même future ; il semble effectivement que ce modèle existe (Buneo & Andersen, 2006). Nous avons ici implicitement supposé que toutes ces transformations se passaient selon un modèle extrinsèque, c'est-à-dire selon la différence des positions dans l'espace en 3D, et que le vecteur directeur du mouvement prenait logiquement la forme d'un déplacement cinématique, mais la grande majorité des neurones est aussi sous l'influence de paramètres intrinsèques (Buneo & Andersen, 2006; Scott et al., 1997).

Concernant S1, outre son rôle manifeste pour recueillir les signaux sensoriels, on y décèle également des neurones qui s'activent en plus suivant les indications d'un mouvement à venir, à l'instar de ceux de M1. Plus de la moitié des cellules post-centrales déchargent ainsi avant l'activation d'un muscle agoniste, révélant l'existence d'un contrôleur central de la volition superposé aux entrées périphériques (Fetz, 2007). On a trouvé récemment dans le cortex à tonneaux du rat un chemin pour commander la rétraction des vibrisses du rat, en parallèle de et aussi direct que celui de M1. Alors que l'activité de ce dernier évoque les mouvements exploratoires de protraction, S1 produit un retour négatif plus rapide que lorsque l'intégration sensorimotrice repasse par M1 (Matyas et al., 2010). Chez l'humain toutefois, les projections corticospinales depuis le lobe temporal sont bien plus éparses que chez les autres mammifères (Schoenen & Grant, 2004). On retrouve entre

S1 et M1 des boucles, avec une adéquation spatiale entre leurs représentations. Une stimulation tactile ou des mouvements articulaires passifs évoquent des réponses dans des régions de M1 pour lesquelles la microstimulation intracorticale produit un mouvement dans la zone stimulée (Asanuma & Rosen, 1972a). Lors d'un mouvement volontaire (Bauswein et al., 1991) ou du traitement d'un stimulus (Ferezou et al., 2007), les réafférences sensorielles vers le cortex moteur se font en 15 à 50 ms, ce qui permettrait un contrôle en temps réel du mouvement.

Grâce à leur lien privilégié avec la commande motrice, ces trois zones pourraient donc jouer un rôle important dans les ICM, par exemple dans un cas d'un cortex moteur partiellement inutilisable mais aussi pour améliorer les capacités de la prothèse au moyen d'informations motrices de différentes qualités. Cette possibilté a déjà été efficacement mise en pratique pour le cortex pariétal par l'analyse d'intentions motrices (Musallam et al., 2004; Santhanam et al., 2006).

3. DESORDRES MOTEURS

Nous présentons dans cette section les raisons possibles des déficits moteurs qui pourraient justifier l'utilisation d'une ICM. Les atteintes à la commande motrice sont de trois types : cérébral, spinal ou musculaire. Il existe des stratégies de réparation automatiques ou assistées qui doivent être les voies privilégiées pour restaurer la fonction motrice de la manière la plus naturelle possible.

3.1. DOMMAGES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET PERIPHERIQUE

3.1.i Au niveau cérébral

Parmi les désordres moteurs associés aux zones cérébrales, l'accident vasculaire cérébral (AVC) figure en tête de liste. Il est d'ailleurs la 3^{e} cause de décès en France, la 2^{e} cause de démence et la 1^{e} cause de handicap physique acquis. L'incidence est de 2 à 3 pour mille en France en 1998, et seulement 25 % des 120.000 nouveaux cas par an en activité professionnelle pourront reprendre leur travail. Son origine est double : dans 80 % des cas, il résulte d'une privation d'oxygène ou ischémie du tissu cérébral résultant d'un afflux sanguin bloqué ; sinon, il provient d'une hémorragie, et dans ce cas son occurrence ne dépend pas de l'âge (Emmerich, 1998). Si ses effets peuvent se résorber rapidement dans le cas d'un accident ischémique transitoire, l'AVC ischémique constitué produit des déficits de long terme, qui peuvent néanmoins partiellement disparaître d'eux-mêmes selon des mécanismes peu connus ou par réhabilitation forcée (Walker & Pickett, 2007). Du fait de la diversité des zones potentiellement endommagées, la sémiologie de l'AVC est multiple. Le handicap associé n'est pas toujours sensorimoteur, et peut concerner la parole, la compréhension des phrases, la vision, ou plusieurs fonctions à la fois. On note parmi les déficits moteurs des problèmes d'équilibre, de posture, d'ataxie, des difficultés dans la préparation, dans la coordination, dans la vitesse d'exécution, dans le contrôle moteur grossier, le contrôle précis et rapide ou le contrôle des doigts (Walker & Pickett, 2007), ainsi que dans plus de la moitié des cas des déficits sensoriels dans la localisation, la discrimination, la proprioception, la thermo- ou la nociception (Sullivan & Hedman, 2008). Le cas le plus extrême des déficits sensorimoteurs et d'incidence heureusement très faible s'appelle le syndrome d'enfermement (*locked-in syndrom*) dont la littérature nous a donné au moins 3 exemples à travers Dumas, Zola et récemment Jean-Dominique Bauby de manière autobiographique, directeur d'un grand magazine hebdomadaire, qui à la suite d'un AVC dans le tronc cérébral s'est retrouvé – plus ou moins – privé de ses facultés motrices hormis celle d'une de ses paupières (Bauby, 1997). Ironiquement, sont conservées les fonctions cognitives, proprioceptives, tactiles mais également nociceptives. La sclérose latérale amyotrophique peut aussi aboutir à un tel enfermement (Kennedy & Bakay, 1998). Ironiquement aussi, on peut en rire (Vigand, 2011).

Les traumatismes crâniens secondent les AVC en tant que cause de pathologie neurologique à impact majeur sur la qualité de vie. Il touche des patients beaucoup plus jeunes que l'AVC, et l'étude étiologique avance les accidents de la route, la violence personnelle et les chutes comme causes premières. Les troubles résultent des dégâts directs causés par l'impact initial, puis dans un second temps de l'ordre de la minute ou de la semaine,

d'évènements extracrâniens ou de changements intracrâniens (Sande & West, 2010). D'occurrences plus rares, les maladies qui touchent le cerveau rentrent dans cette catégorie des déficiences cérébrales. Une neuropathie moins rare que le syndrome d'enfermement mais elle aussi très médiatisée se nomme sclérose latérale amyotrophique, ou maladie de Charcot d'après le clinicien français qui la décrivit dès 1865, ou encore connue outre-Atlantique sous le nom de maladie de Lou Gehrig, d'après le joueur américain de baseball mort en 1941 de cette neuro-dégénérescence (Meininger, 2011). Dans cette maladie évolutive, qui touche environ 50.000 personnes dans le monde (Min et al., 2010), une dégénérescence progressive, principalement des motoneurones, entraîne la destruction du faisceau pyramidal. La mort frappe la moitié des patients après 3 ans, mais des survies prolongées sont possibles, comme dans le cas du physicien et cosmologiste Stephen Hawking ; dans ce genre de cas où la maladie est relativement stable, on peut donc envisager la mise en place d'une ICM. La sclérose en plaques touche quant à elle tout le système nerveux central par démyélinisation progressive, et ne conduit à la mort que rarement. Sa prévalence est d'un ordre de grandeur supérieur à celui de la sclérose latérale amyotrophique.

3.1.ii Au niveau spinal ou médullaire

La lésion médullaire traumatique se produit lorsqu'un évènement traumatique entraîne une lésion des structures médullaires, interrompant le passage d'influx nerveux par la moelle épinière. Cette dernière peut également dans des cas plus rares souffrir de lésions par suite de problèmes ou de maladies comme des hémorragies, ischémies, tumeurs, malformations, et infections par virus. Le problème peut être d'origine congénitale comme dans le cas d'une malformation de la moelle épinière, tel une spina bifida. Il n'existe pour l'heure aucun traitement réparateur médullaire, mais les recherches sur la régénération, les facteurs inhibiteurs ou de croissance axonale, la reconnexion et les greffes cellulaires donnent l'espoir d'applications cliniques futures. L'investissement dans ce type de recherche, comme pour celle en ICM, peut être comparée au coût qu'engendre chacun des 1000 et 11.000 nouveaux cas en France et aux Etats-Unis au cours de la première année après accident : 741 425 $ pour une tétraplégie haute C1-C4, 270 913 $ pour une paraplégie (Bauchet et al., 2009).

Des études épidémiologiques comparées désignent les accidents de la route suivis des agressions par armes comme causes principales de lésions médullaires traumatiques dans les pays développés, et les chutes dans les pays sous-développés. Elles touchent principalement les jeunes de moins de 30 ans et les hommes, puis présente un second pic pour les personnes plus âgées après 65 ans, qui chutent plus facilement (Pickett et al., 2006). Un tiers deviennent tétraplégiques. Près de la moitié de ces lésions sont complètes (Bauchet et al., 2009), c'est-à-dire que dans ce cas aucune information sensorielle ou motrice volontaire ne transite par la moelle épinière au niveau de la lésion. L'incidence des lésions médullaires traumatiques se situe entre 10 et 80 pour 1 million par an selon les pays, Portugal en tête, soit environ 1000 fois moins que les accidents de la route eux-mêmes (Chiu et al., 2010; van den Berg et al., 2010; Wyndaele & Wyndaele, 2006). La prévention pourrait faire diminuer de manière drastique ces nombres selon une étude qui met en cause la prise illégale d'alcool ou de stupéfiants et la possession illégale d'armes à feu, entorses à la loi dont le fardeau économique retombe sur le contribuable (Tyroch et al., 1997).

En ce qui concerne la sensorimotricité, les lésions médullaires complètes se signalent par une paralysie et la perte de toutes les modalités sensitives au-dessous de la lésion : toucher, douleur, température, pression et localisation des parties du corps dans l'espace. Les lésions cervicales hautes entraînent une paralysie des quatre membres ou tétraplégie, fréquemment associée à une insuffisance respiratoire en raison de l'atteinte du nerf phrénique qui commande la contraction du diaphragme. Les lésions cervicales basses provoquent la paralysie des membres inférieurs et des mains (voir Figure 7). Dans les lésions thoraciques, la paralysie touche les membres inférieurs et la partie basse du tronc, ou paraplégie. Il est prématuré d'élaborer un diagnostic péremptoire après un accident, puisque d'une part les réflexes et le contrôle musculaire vont être totalement annihilés pendant plusieurs jours à la suite du choc spinal, et d'autre part car la moelle épinière va progressivement récupérer une partie de ces capacités dès la première semaine et dans le courant des huit

mois suivants (Dietz, 2010). Par ailleurs, on a constaté que la mise en place précoce de stratégies de rééducation peut minimiser l'incapacité à long terme car l'absence de stimulation supraspinale mène à une dégradation de la fonction des neurones dénervés (Dietz, 2010). Une des caractéristiques des lésions médullaires traumatiques réside dans leur auto-aggravation. Contrairement à la lésion originelle dite primaire, on peut agir sur la lésion secondaire par l'application de substances appropriées comme les corticoïdes, la gacyclidine ou l'EPO (Bauchet et al., 2009).

Suivant la région touchée de la moelle épinière, les lésions incomplètes peuvent être classifiées en 5 catégories. Si la partie antérieure est atteinte, le patient subira un déficit moteur et sensoriel, mais avec préservation de la sensibilité profonde vibratoires et proprioceptives. Le syndrome postérieur présente des caractéristiques opposées avec une anomalie de la marche et une perte d'habileté des membres supérieurs. Les lésions centromédullaires interrompent les voies spinothalamiques et provoquent un déficit sensitif thermo-algique respectant la sensibilité proprioceptive. Les dommages du faisceau pyramidal et surtout une atteinte des cornes antérieures de la moelle épinière provoquent une amyotrophie progressive du territoire correspondant et un déficit moteur plus élevé pour les membres supérieurs. Le syndrome hémimédullaire, ou syndrome de Brown-Séquart est rarement associé à un traumatisme. Les pertes motrice et proprioceptive s'observent du côté ipsilatéral et, comme dans le cas d'une lésion centrale, la perte de sensibilité thermo-algique est controlatérale. Enfin des lésions dans les radicelles de la queue de cheval produisent le syndrome radiculaire, qui se manifeste par une faiblesse, atrophie et dystonie musculaires.

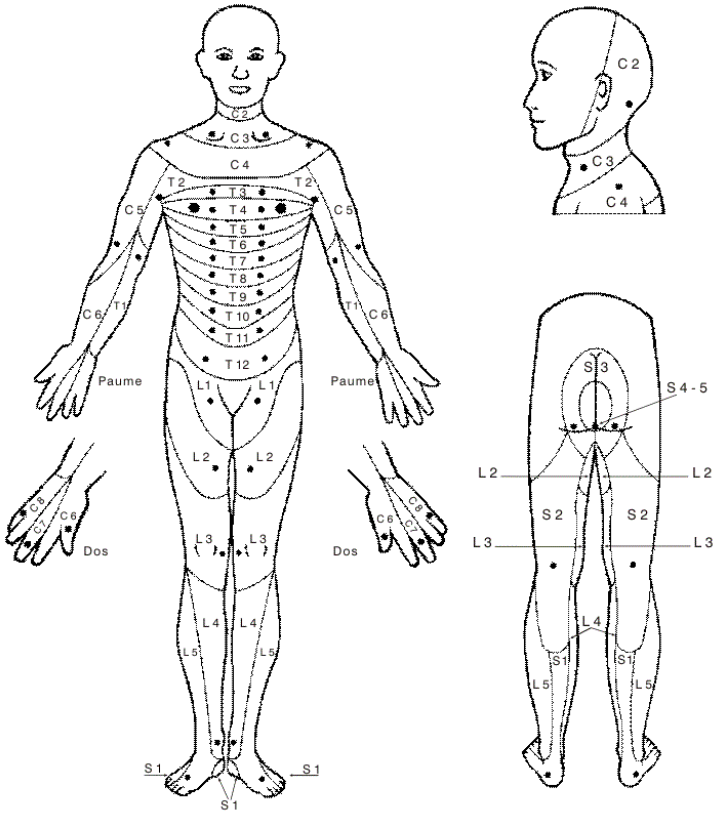


FIGURE 7 : Zones corporelles et vertèbres correspondantes.

Que l'ICM s'attache avant tout à restaurer le lien moteur perdu ou endommagé ne doit pas faire oublier que ce type de lésions dans la colonne résulte en de nombreux ennuis, qui provoquent chez les patients paraplégiques une gêne subjective supérieure à la perte de motricité (Giszter, 2008). Nous pouvons citer les fréquents ulcères de pression dus à une mauvaise circulation du sang et qui peuvent exiger l'hospitalisation et de longues périodes d'immobilité, les troubles urinaires résultant d'une mauvaise collaboration entre la vessie et le muscle du sphincter de l'urètre et favorisant les infections et les calculs ou provoquant a contrario une incontinence suivant l'endroit de la lésion par rapport à T12, les troubles intestinaux pouvant également entraîner l'incontinence, la dysréflexie autonomique qui transforme une douleur classique en de multiples symptômes désagréables et une hypertension artérielle pouvant entraîner des diagnostics graves voire létaux, la thrombose à laquelle peut succéder l'embolie pulmonaire, la spasticité ou hypertonie due à une augmentation de la stimulation gamma du réflexe myotatique, les douleurs ou l'altération du niveau nociceptif et moteur après plusieurs années parfois, et enfin les troubles de l'humeur, en particulier la dépression et l'anxiété.

Enfin l'on trouve comme à chaque niveau du système nerveux central des maladies neuromusculaires. Celles qui touchent aux motoneurones sont appelées atrophies musculaires spinales, alors que celles qui touchent aux axones sont les neuropathies périphériques, comme la sclérose en plaques ou les maladies de Charcot-Marie-Tooth, à distinguer de la maladie de Charcot, qui n'affectent que la moelle épinière et ne sont pas mortelles (Ozsarlak et al., 2001).

3.1.iii Au niveau musculaire

L'entrave musculaire la plus évidente survient lors de la section ou de l'amputation d'un muscle. Les Etats-Unis comptent 50.000 nouveaux cas par an, et les causes mondiales se répartissent en traumatismes, blessures de guerre, maladies ou déficiences motrices congénitales. On constate à nouveau des inégalités entre pays : dans les pays riches c'est principalement le diabète et le tabac qui sont responsables, dans les pays pauvres une médecine déficiente et des accidents sur véhicules ou engins motorisés, et dans certains pays récemment touchés par la guerre les mines anti-personnelles pour l'essentiel (Esquenazi, 2004).

S'il n'y a plus d'organe pour effectuer le mouvement, l'information parvient jusqu'au moignon ou légèrement au-dessus, et il est alors aisé au moins d'imaginer des stratégies de réparation chirurgicales, motrices ou sensorielles, par ré-innervation (Dhillon & Horch, 2005; Marasco et al., 2009) dans un membre artificiel (Carrozza et al., 2006; Cipriani et al., 2011). De manière plus élémentaire, dans le cas plus simple de section des doigts, l'intégration de la prothèse à l'os puis à la peau permet déjà de restaurer directement une sensation physique par ostéoperception (Joensson et al., 2011). L'impératif est d'autant plus grand que le manque de retour sensoriel retarde et diminue l'acceptation d'une prothèse (Cipriani et al., 2011). Ces techniques pourraient, si le gain est significatif, faire intervenir l'usage d'ICM directe ou avec retour sensoriel.

Outre les afflictions liées aux neurones moteurs cérébraux ou périphériques qui peuvent affaiblir le muscle (Iwanami et al., 2011), certaines maladies principalement génétiques se concentrent uniquement sur le muscle, les myopathies, ou la transmission à la jonction musculaire, les myasthénies. Ces dernières sont auto-immunes et bloquent les récepteurs à l'acétylcholine ; elles se soignent par immunosuppression. L'étiologie, la sémiologie et l'évolution des myopathies couvrent un spectre beaucoup plus grand : elles sont surtout génétiques, peuvent être dominantes, récessives, autosomiques ou non, mais peuvent aussi être acquises et non-héréditaires comme les myopathies inflammatoires nommées myosites ; elles touchent des muscles aussi divers que ceux des membres, du cœur, du cou, des yeux, du tronc, par atrophie, hypertrophie, ou engraissement ; certaines sont débilitantes ; certaines évoluent vite, et beaucoup sont mortelles ou réduisent l'espérance de vie (Ozsarlak et al., 2001). La plus connue se nomme myopathie de Duchenne d'après le médecin français Guillaume-Benjamin Duchenne qui l'étudia au milieu du XIX^{e} siècle, par ailleurs l'un des pères de la neurologie moderne et professeur de Charcot (Clarac et al., 2009; Parent, 2005). Elle entraîne la dystrophie, ou dégénérescence des fibres musculaires par un déficit de dystrophine. Comme pour les atteintes spinales, l'utilisation d'une ICM ne couvrirait qu'une partie des besoins du patient, et pour un laps de temps restreint si la maladie évolue. Les stimulations du muscle peuvent ne pas fonctionner au mieux dans un muscle endommagé ou même seulement affaibli par des maladies associées aux neurones moteurs tels la sclérose latérale amyotrophique (Rieke et al., 1999). La transplantation de myoblastes offre de meilleurs espoirs en ce sens, tout comme la thérapie génique, le gène synthétisant la dystrophine ayant été localisé (Ozsarlak et al., 2001; Rousseau et al., 2011).

3.2. Reorganisation du systeme nerveux central

Quand le désordre moteur trouve son origine dans une altération du système nerveux central, il existe divers moyens de récupération progressive des capacités motrices. Celles-ci peuvent être spontanées, assistées par une rééducation, ou directement invasives. Si l'unité motrice est la raison du dysfonctionnement, ces stratégies ne seront par contre d'aucun secours.

3.2.i Plasticité cérébrale

Le cerveau en développement, adulte, ou vieillissant, possède la capacité de s'adapter à un environnement nouveau, à un degré variable suivant l'âge toutefois (voir par exemple (Mueller-Dahlhaus et al., 2008). Ce mécanisme se met en marche 1) quand un organisme vivant doit récupérer d'un choc traumatique de tout type (voir 3.1 ci-dessus), 2) durant la surexposition ou la privation de stimulus, 3) durant la mise en place plus fréquente ou moins fréquente d'un comportement ou 4) durant l'apprentissage de nouvelles compétences (Hickmott, 2010; Moucha & Kilgard, 2006).

L'importance de la malléabilité des circuits corticaux a été démontrée surtout dans les premiers stades du développement postnatal des vertébrés supérieurs, pendant une ou plusieurs périodes critiques (revue dans (Fregnac & Imbert, 1984)). La première démonstration fut faite sur de jeunes chats auxquels on avait fermé un des deux yeux de manière prolongée juste après la naissance. Les neurones du corps géniculé associés à l'œil préalablement fermé diminuaient de taille (Wiesel & Hubel, 1963a) alors que la quasi-totalité de celles du cortex visuel ne répondaient plus aux stimulus visuels cet œil (Wiesel & Hubel, 1963b). Chez le singe aussi, la zone du cortex visuel associée s'en trouvait réduite au dépens de celle de l'œil ouvert (Hubel et al., 1977). Les zones non stimulées ne se contentent pas d'abdiquer de leur fonction présumée, mais leurs représentations sensorielles sont travaillées en continu par compétition entre les signaux entrants (Rauschecker & Singer, 1981; Reiter & Stryker, 1988; Spinelli & Jensen, 1979). Par une modification des routages axonaux de la rétine de furets à la naissance combinée à une déafférentation du thalamus auditif, les zones thalamiques et corticales auditives montrèrent des capacités de codage visuelles, indiquant une équipotentialité des cortex par spécifications des entrées sensorielles (Sur et al., 1988).

Ce potentiel d'adaptation et de recablâge des aires corticales prend aussi place chez l'adulte. En 1988, des expériences menées après lésion d'un nerf moteur chez le rat généralisèrent ce principe d'expansion sur les zones motrices et chez l'adulte (Sanes et al., 1988). Le même groupe constata qu'il n'était d'ailleurs pas nécessaire d'endommager le système moteur et qu'un entraînement comportemental spécifique suffit à générer de la plasticité, et dans l'heure (Sanes et al., 1992). Réciproquement, les cartes topographiques changent en seulement quelques jours même pour des compétences hautement maîtrisées et longuement développées que l'on aurait délaissées (Ljubisavljevic, 2006), ce qui pourrait expliquer le besoin quotidien de pratique d'un musicien professionnel. On retrouve encore chez l'adulte cette idée de compétition entre représentations selon leur degré d'utilisation, même si certains effets ne peuvent survenir que pendant des périodes critiques du développement (Kaas et al., 1983). Il semble en tous les cas que ces conquêtes anatomiques rapides (Kaas et al., 1983) soient dues à des connexions horizontales (Hickmott, 2010; Jacobs & Donoghue, 1991; Weiss et al., 2004) ou sous-corticales (Jones, 2000) latentes d'intensité synaptique moins forte entre zones différentes mais qu'une moindre inhibition dévoilerait en peu de temps. Ainsi, après une plasticité post-lésionnelle, les connexions horizontales éloignées évoquant au départ une activité sous-liminaire donnent lieu à des niveaux d'activité supraliminaires, en conservant alors l'orientation originale des cartes corticales (Das & Gilbert, 1995). A plus petite échelle, la taille des champs récepteurs, le taux de décharge, la précision temporelle, le seuil d'excitabilité des neurones (Moucha & Kilgard, 2006) mais également leurs structures synaptique et dendritique et la régulation des neurotransmetteurs dans le cortex sont potentiellement soumis aux changements (Biernaskie & Corbett, 2001; Nudo et al., 2001).

La réadaptation peut exiger des modifications moins directes que celles résultant de l'influence changeante de zones adjacentes l'une sur l'autre. Dans le cas d'un traumatisme périphérique, comme une lésion du faisceau pyramidal monosynaptique au niveau C4-C5, la voie indirecte poly-synaptique, d'origine phylogénétique plus vieille et considérée d'importance négligeable dans le contrôle manuel et digital fin, suffit à réapprendre une tâche difficile après un mois (Sasaki et al., 2004). Les corrélats cérébraux associés à cette sorte d'apprentissage ont pu être suivis par imagerie trois ans plus tard en 2007 : interviennent durant le début de l'apprentissage, les cortex M1, visuels, le noyau accumbens, le cervelet, relayés ou soutenus ensuite par le PMv et le cortex insulaire (Nishimura et al., 2007). Cela laisse entrevoir le travail extrêmement complexe et efficace que le

cerveau entreprend par plasticité après des déficits lourds acquis. Dans des cas bien précis, comme un AVC avec dommages du faisceau pyramidal unilatéral, les capacités de certains muscles restent quasiment identiques suite à l'emprunt d'une voie différente, ici pyramidale ipsilatérale ou réticulospinale (Galea et al., 2010; Riddle et al., 2009). Cette faculté plastique précieuse s'applique en dehors du modèle animal, et l'on sait depuis plus de 20 ans que les patients victimes de traumatisme cérébral peuvent compter sur la plasticité de leur cerveau pour récupérer leurs compétences motrices (Nudo, 1997; Nudo et al., 2001), ce que les techniques d'imagerie médicale ont depuis corroboré (Chen et al., 2010; Nishimura et al., 2007). Ce gain s'ajoute à celui discuté plus haut : même sans compter l'intervention de la plasticité, les jours et les mois qui suivent estompent la perte de motricité et sensorielle résultant du choc spinal ou cérébral ou grâce à la résorption progressive d'un hématome. Les changements persistant plusieurs années après l'accident dans les cortex moteurs, sensoriels, pariétaux et cérébelleux ne sont toutefois pas si intenses et permettent malgré tout d'envisager l'implantation d'une ICM. En effet, chez les patients souffrant d'une lésion C5/C6 ancienne, ces zones d'intérêt pour la commande motrice s'activent d'une manière similaire à celles des sujets sains (Shoham et al., 2001).

Comme nous l'avions établi plus haut (voir 1.2.i ci-dessus), l'émergence de représentations nouvelles dans le cortex est subordonné à l'intérêt de la modalité sensorielle (comme la couleur (Zach et al., 2008)) dans la tâche. Pareillement, la récupération fonctionnelle du patient lésé dépendra des dommages subis et des stratégies de ré-acquisition employées, suivant par exemple les doigts utilisés au cours d'une discrimination tactile (Merzenich & Jenkins, 1993; Xerri et al., 1999; Xerri et al., 1998), ainsi que de la rapidité de la mise en place des stratégies de réhabilitation (Biernaskie et al., 2004). La motivation demeure de façon évidente une des clés d'une meilleure récupération (Moucha & Kilgard, 2006). C'est d'ailleurs sur le principe d'une motivation forcée ou orientée que repose la thérapie par contrainte induite. En restreignant le bras dont la fonction n'a pas été détériorée à la suite d'un AVC, avec un entraînement intensif du bras peu valide pendant 14 jours, les patients augmentent leur capacité motrice de ce membre de manière marquée et prolongée, résultats non extensibles à des personnes qui auraient seulement eu des contraintes ou des directions orales à ce sujet (Taub et al., 1993). La thérapie par contrainte induite cherche par ses promoteurs à être étendue à un panel plus large de troubles. Récemment son application à des jeunes enfants souffrant d'hémiparésie congénitale (limitation du mouvement, faiblesse musculaire) s'est révélée bénéfique en termes de progrès moteurs tels la préhension ou la reptation, et ce de manière prolongée, au laboratoire comme dans la vie de tous les jours (Taub et al., 2011).

Pour finir, il est tout à fait possible de stimuler la récupération de manière indépendante de la volonté de la personne handicapée. Les amphétamines, la lévodopa ainsi que de nombreux autres agents pharmacologiques, peuvent améliorer l'évolution motrice dans des modèles animaux de l'AVC, et quelques essais cliniques attestant leur efficacité sont de bon augure pour l'utilisation future de la réhabilitation pharmacologique (Rosser & Floel, 2008; Sprigg & Bath, 2009). Une direction d'étude intéressante pourrait être l'analyse moléculaire et topographique de la récupération motrice qui semble bien meilleure chez les chiens et les chats (Sande & West, 2010). La plasticité, normale ou dopée, peut se coupler, outre un entraînement spécifique, à un environnement enrichi pour de meilleurs résultats (Biernaskie & Corbett, 2001). Certains entrevoient également la possibilité d'employer la stimulation associative appariée (*paired associative stimulus*) d'un muscle et d'une partie du cerveau spécifiques afin de diriger la plasticité de manière voulue et précise, dans le cadre de la réhabilitation (Thabit et al., 2010), ou de manière plus invasive en forçant des circuits interrompus à se reformer par stimulation hebbienne (Jackson et al., 2006b).

3.2.ii Réparation de la moelle épinière

Après une lésion médullaire partielle, le cerveau n'agit pas seul dans son dessein réparateur. Quels que soient le degré et la hauteur, que la lésion soit complète ou incomplète, la plasticité de la moelle épinière peut s'exercer à tout niveau du tube neural. Cependant, les contributions de la plasticité à la récupération fonctionnelle sont difficiles à distinguer des autres formes de récupération que sont les effets de la re-

myélinisation des axones sains ayant juste perdu leur gaine et le choc spinal (Rossignol, 2006), d'autant que notre compréhension de ce dernier reste vague. Il pourrait s'agir temporairement d'une chute des potentiels membranaires, d'un excès de neurotransmetteurs ou de la destruction des neuromodulateurs qui régulent l'excitabilité dans la moelle épinière (Onifer et al., 2011).

La plasticité médullaire se constate facilement par les expériences de lésions totales au niveau de T13 chez les chats. Les animaux concernés réapprennent progressivement, grâce à un entraînement au tapis roulant, à marcher, bien qu'une aide de soutien corporel soit utile. Ils développent au bout de quelques semaines la capacité de placer correctement la plante de la patte et de produire des pas plus amples et en rythme (Barbeau & Rossignol, 1987; Rossignol, 2006). Les PMA d'origine n'expliquent pas à eux seuls cette faculté, car elle nécessite du temps et de l'entraînement. En fait ce sont bien des PMA qui permettent la locomotion du quadrupède blessé, mais après avoir subi des modifications destinées à l'adaptation à la nouvelle condition, grâce au retour sensoriel toujours intact. Des chats partiellement lésés ayant appris à remarcher sur le tapis-roulant sont capables dans la journée suivant la transsection complète de remarcher correctement, à l'inverse des chats n'ayant pas eu de lésion incomplète préparatoire, ce qui indique que les PMA et le retour sensoriel étaient déjà préparés à la marche spinale (Barriere et al., 2008). Chez les humains, ces séances d'aide à la marche contribuent aussi à une récupération partielle de la locomotion, que ce soit par l'intermédiaire du personnel médical ou assistés par orthèse manuelle ou robotique (Colombo et al., 2000; van Hedel & Dietz, 2010). La plasticité pouvant opérer dans les deux sens, il est urgent de procéder à ces stimulations sensorielles des réflexes spinaux rapidement après accident que la lésion soit complète ou non ; cela vaut également pour le muscle qui aura tendance à s'affaiblir dans le cas contraire (Dietz, 2011; Dietz et al., 2009). Les animaux quadrupèdes paraplégiques regagnent plus largement des capacités motrices car ils stimulent en permanence leurs centres lésés en tirant leurs corps par leurs pattes avant (Onifer et al., 2011).

Malgré la réorganisation cérébrale (voir 3.2.i ci-dessus), les neurones cérébraux ne se contentent pas d'établir des connexions optimisées pour la nouvelle condition handicapante. La réorganisation des voies ainsi que l'extension du routage des fibres intactes peut contribuer à la récupération motrice (Barriere et al., 2008; Fouad et al., 2001). Dans le cas d'une hémiplégie due à une lésion unilatérale de la moelle épinière, les fibres corticospinales traversent le plan paramédian pour innerver la zone médullaire motrice en dessous de la lésion, rendant ces connexions ipsilatérales 6 à 10 fois plus nombreuses qu'à l'habitude. Ce mécanisme de développement connectique semble ne concerner que les axones au-dessus de la lésion non abimés par le traumatisme, pour la voie réticulospinale du moins (Ballermann & Fouad, 2006). Réciproquement les informations sensorielles se construisent un chemin vers le cortex ipsilatéral (Ghosh et al., 2009). De plus, des réarrangements synaptiques peuvent modifier certains circuits réflexes après lésion, et cela peut multiplier par deux les potentiels post-synaptiques. Ces modifications pourraient expliquer la spasticité (voir 3.1.ii ci-dessus) bien que les mécanismes sous-jacents précis soient flous et semblent différer suivant le type de motoneurone (Rossignol, 2006). Un groupe de Marseille a récemment indiqué le rôle d'un co-transporteur KCC2 (Payne et al., 2003) dont la carence après traumatisme de la moelle épinière chez le rat expliquerait la chute en GABAa au niveau du motoneurone, et ainsi la sur-stimulation du réflexe H (Boulenguez et al., 2010).

Plus encore que pour la reconfiguration cérébrale, la lenteur et l'efficacité réduite des mécanismes présentés ci-dessus justifient que des méthodes de dopage soient testées. Une stimulation électrique pendant quelques heures sur des ganglions spinaux provoque la reconstruction d'une liaison sensorielle entre muscle et moelle épinière, par un surplus de ces protéines régulant la croissance, la prolifération et la différenciation des cellules nerveuses, appelées facteurs neurotrophiques (Geremia et al., 2007). La prolifération des axones intacts dans la moelle épinière bénéficient aussi d'une stimulation dans la pyramide médullaire, avec ou sans traumatisme spinal (Brus-Ramer et al., 2007). Parallèlement, des approches pharmacologiques diverses tentent de trouver les bons dosages pour l'équilibre entre l'inhibition et la promotion de la plasticité du système nerveux central adulte. Les protéoglycanes chondroïtine-sulfate sont des macromolécules sécrétées par les astrocytes et les neurones qui enchevêtrent et bloquent les corps cellulaires et dendrites proximales des neurones, dans ce que

l'on nomme des filets périneuronaux. Leur proportion augmente autour d'une lésion spinale. L'injection de l'enzyme chondroïtinase ABC dans la moelle épinière et même dans le tronc cérébral libère les cellules qui peuvent alors tisser des connexions proximales ou collatérales, ce qui permet d'améliorer directement les capacités motrices (Onifer et al., 2011). Cette année, l'administration chez des rattes de l'enzyme couplée à une régénération par autogreffe produit une amélioration, sensiblement meilleure que l'administration seule, de l'activité du muscle du diaphragme (Alilain et al., 2011). Selon le même principe, le groupe de Schwab investigue depuis plus de 15 ans maintenant la possibilité de contrer l'action de la glycoprotéine Nogo-A qui empêche la croissance des axones. L'anticorps Nogo-A-spécifique ou anti-Nogo-A a pu montrer son efficacité physiologique et comportementale sur les rats et les primates (Bregman et al., 1995; Freund et al., 2006; Thallmair et al., 1998). Notre connaissance des protéines Nogo devient plus vaste depuis quelques années, et elle apparaît jouer également un rôle dans la croissance des dendrites, la migration des précurseurs, les branchements dans le système nerveux central en développement (Schwab, 2010), ainsi que la plasticité synaptique (Delekate et al., 2011). L'aspect synergétique de l'anti-Nogo-A et d'un entraînement ne semble à ce jour pas encore évident (Onifer et al., 2011).

Un autre moyen extrêmement ambitieux de traiter les dégâts survenus dans la moelle épinière rassemble toutes les techniques relatives à la transplantation de cellules. Elles peuvent être de plusieurs types : nerf périphérique autologue ou hétérologue, cellules de Schwann, tissus embryonnaires ou adultes, cellules souches ou progénitrices, lignée de cellules génétiquement programmées, macrophages (Giszter, 2008). Les cellules souches embryonnaires, bien qu'envisagées comme possible forme de médecine régénérative dans le traitement des dommages du système nerveux central, présentent un mécanisme de régulation de leur différenciation qui n'a pas encore été clairement élucidé. Leur mise en place nécessiterait un long processus, d'autant que les questions éthiques les concernant sont loin d'être résolues (Inoue et al., 2011). Les cellules souches contenues dans la moelle osseuse sont elles aussi pluripotentes, posent largement moins de problèmes éthiques, et ont été utilisées pour la régénération du myocarde comme de la moelle épinière. Sans agir de manière miraculeuse, l'administration chez l'humain a montré un gain progressif et sensible voire une récupération de muscles du bras à partir de zéro, de fonctions sensorielles, et du score général standard de capacités neurologiques (Saito et al., 2008). Des cellules majoritaires de la couche superficielle de la peau, les kératinocytes, ont été administrées chez des rats lésés au niveau T9-T10 et contusionnés pour simuler un traumatisme médullaire. La récupération fonctionnelle des animaux prouve que la culture de cellules en nombre abondant et facilement accessibles s'avère être une voie crédible pour soigner des personnes handicapées (Inoue et al., 2011).

Partie II. CONDITIONNEMENT OPERANT DE NEURONES

1. CONDITIONNEMENT OPÉRANT

1.1. PRINCIPE

1.1.i Ivan Pavlov et le conditionnement classique

La plupart d'entre nous connaissent l'expression « chien de Pavlov », pour désigner une personne qui réagit de façon mécanique à une situation. Ivan Pavlov créa un modèle animal avec une fistule de chaque côté de l'œsophage pour recueillir la salive et les sécrétions gastriques. Il s'aperçut que l'odeur seule, puis qu'un stimulus conditionnel à l'apparition de la nourriture – la fameuse cloche – suffisait au déclenchement des processus salivaires et gastriques. Il fut amené à dissocier les réflexes innés, localisés dans le tronc cérébral et la moelle épinière, des réflexes acquis du cortex cérébral, qui s'atténuent et disparaissent en l'absence prolongée de stimulation de leurs circuits. Le réflexe de salivation s'appelle dans le contexte général apprentissage associatif, conditionnement classique ou conditionnement pavlovien. Son substrat théorique est simple : une association est faite entre un stimulus neutre SN (la cloche) et un stimulus inconditionnel SI (la nourriture), si le second apparaît, au moins en probabilité, après l'arrivée du premier. La nourriture provoque toujours une réponse inconditionnelle RI, la salivation de l'animal. La loi SI -> RI se traduit après apprentissage de l'association SN + SI -> RI par SN -> RI ou de manière plus juste SC -> RC (stimulus conditionnel -> réponse conditionnelle) : le chien salive immédiatement après le son de la cloche. Certains pensent que ce mécanisme invoque des processus cognitifs de haut-niveau de représentation quand d'autres, comme son découvreur, y voient plutôt un automatisme qui implique peu le degré de représentation mentale (Kirsch et al., 2004; Mitchell et al., 2009). L'on sait toutefois depuis 2007 que le réflexe salivaire fonctionne aussi chez la blatte, SI étant du sucre et SN un stimulus olfactif (Watanabe & Mizunami, 2007).

Les travaux de John Watson, psychologue américain de l'entre deux siècles postérieur à Pavlov, se fondent sur le même principe, mais dans le but de montrer que l'homme est plus façonné par son expérience vécue que par des paramètres inobservables, théorie nommée comportementalisme ou behaviorisme. A l'époque où les règles éthiques ne suivaient pas les mêmes standards, il s'attacha à montrer qu'un enfant en très bas-âge, en l'occurrence *Little Albert*, n'est effrayé à l'origine ni par le feu, ni par les chiens, ni par les rats. Un bruit fort par contre le fait pleurer. En associant ce bruit à la présentation du rat, l'enfant pleure également ; peu à peu il développe une peur de ce rat, ainsi que des lapins et de tout autre animal à fourrure (Watson, 1913). Certaines phobies résultent directement d'une association de ce type. Par réacclimatation progressive ou coercition électrique, on peut par un mécanisme identique tenter de lutter contre ses effets (Scemes et al., 2009).

Comme pour le conditionnement opérant, plusieurs mécanismes lui sont associés. L'extinction détruit progressivement le lien créé si le stimulus conditionnel se produit de manière répétée sans la réponse conditionnelle, ou si le stimulus conditionnel n'est plus présenté. La généralisation développe une sensibilité similaire à un stimulus proche du stimulus conditionnel : SC' -> RC, contrairement à la discrimination qui tend à préciser la nature de stimulus conditionnel (cloche, trois coups de cloche, trois coups de cloche rapide, etc.). Enfin la récupération spontanée énonce le fait qu'après une longue période sans stimulus conditionnel, la relation peut rejaillir instantanément à la présentation de celui-ci.

1.1.ii Thorndike, Skinner et le conditionnement opérant

Par opposition, on appelle conditionnement opérant le mécanisme qui énonce que la fréquence d'un comportement dépend de son impact sur l'environnement. Edward Thorndike plaça des chats affamés dans une cage, dont l'ouverture reposait sur le fait de tirer une corde. Il s'aperçut qu'une fois sortis, puis replacés dans la même situation, ils étaient beaucoup plus prompts à déclencher l'ouverture (Thorndike, 1898). Il appela cela « loi de l'effet », qui dit que l'agissement est modulé en fonction de la situation qui en résulte. Pour lui,

l'animal n'est pas juste pourvu d'un ensemble de réflexes ou réactions adaptés à son environnement, mais en acquiert partie au cours de l'existence. L'intelligence se caractérise selon lui par la capacité d'un organisme à former de nouvelles associations. Le primate en ce sens surpasse les autres mammifères dans le nombre, la complexité, la durée et la vitesse d'acquisition de ces associations, mais semble agir peu par imitation ou avoir à l'esprit des pensées libres. Enfin, concernant l'humain, il conclut son livre ainsi : « parmi les esprits (*minds*) des animaux celui de l'homme règne, non tel un demi-dieu venu d'une autre planète, mais tel un roi appartenant à la même race » (Thorndike, 1911).

Un peu plus tard, c'est un autre chercheur américain, Burrhus Skinner, qui intègre les conceptions de Thorndike et Pavlov. Il différencia le conditionnement classique du mécanisme étudié par Thorndike, en le renommant conditionnement opérant (Sandler, 2008). Même si leurs corrélats neuronaux sont encore loin d'être compris, ils diffèrent pour les deux types de conditionnement (Macedo et al., 2008; Tsitolovsky et al., 2004). Pour Skinner, il est utile de distinguer plusieurs types de conditionnement opérant. Celui-ci est positif ou négatif selon qu'on ajoute ou soustrait un stimulus en réponse au lien à établir. Il est punition ou renforcement selon que le stimulus de réponse entraîne une diminution/suppression ou une augmentation/renforcement du comportement chez l'organisme concerné. Contrairement à Thorndike qui introduit l'idée d'essais et d'erreurs, l'animal chez Skinner n'agit pas en ces termes et se modifie avec ses succès, sans nécessairement chercher à faire quelque chose (Skinner, 1938). La boîte de Skinner repose sur un conditionnement de type renforcement positif. Des rats ou des pigeons se trouvent dans une cage ; dès lors qu'ils effectuent une certaine action, comme appuyer sur un levier, une boulette de nourriture tombe dans une mangeoire. De même que les chats tirent la corde plus rapidement la seconde fois, la fréquence d'appui sur le levier augmente sensiblement chez les animaux de Skinner. Cela s'apparente fort d'ailleurs au comportement des personnes devant une machine à sous de type bandit. Même la topographie est isomorphe, avec un levier comme récompense (Kirsch et al., 2004). Skinner mit même en évidence des comportements superstitieux des pigeons, nourris exactement toutes les 15s, mais reproduisant un comportement qu'ils croyaient liés à l'apparition de nourriture. Skinner, ne s'arrêta pas là. Il proposa l'idée d'une machine destinée à instruire sur ce principe, entraîna avec succès des pigeons à diriger un missile pour réduire la taille de leur mécanisme de guidage pendant la Seconde Guerre Mondiale, proposa une théorie radicale du comportementalisme dépouillée de concepts comme conscience ou émotion, inclut le langage et l'élocution dans le paradigme du conditionnement opérant, entreprit par l'expérience seule d'améliorer la santé physique et psychologique de son deuxième enfant dans une « boîte à bébé », envisagea la thérapie comportementaliste, et finalement l'appliqua à lui-même pour connaître le bonheur de la vieillesse (Skinner, 1989). Le principe du conditionnement opérant fut en tout cas massivement repris par de nombreux chercheurs, soit pour comprendre ou comparer les deux types de conditionnement sur des organismes simples au niveau cellulaire (Baxter & Byrne, 2006), soit par utilité pratique dans des tâches comportementales. Garcia montra qu'il suffisait d'une fois pour obtenir un comportement répulsif, ce qui confirme le fait qu'une indigestion peut dégoûter à vie d'un aliment auparavant apprécié. Il s'aperçut également que son domaine d'application est restreint suivant le type de stimulus et de punition : la quantité de nourriture d'une saveur ingérée particulière associée à une douleur ponctuelle produit une réaction aversive envers la quantité, alors qu'associée à une maladie, c'est seulement la saveur qui rentre dans la relation d'apprentissage (Garcia et al., 1968). Il serait intéressant d'appliquer ce principe de conditionnement opérant pour en faire une méthode de discrimination auditive fréquentielle, en vue d'acquérir l'oreille absolue, et prouver ainsi son caractère acquis.

1.2. Conditionnement operant de neurones

1.2.i Historique, avant les interfaces cerveau-machine

La base de notre protocole repose sur cette idée. Si un organisme, simple ou complexe, reproduit un comportement avec une fréquence proportionnelle au degré de renforcement positif qu'il reçoit, alors il y a des modifications neuronales qui sous-tendent ces changements de comportement. En effet, des changements neuronaux surviennent durant un conditionnement classique ou opérant comportemental (Konorski, 1948) et

un renforcement peut s'exercer directement au niveau du neurone par des projections dopaminergiques, dans le cortex moteur par exemple (Hosp et al., 2009; Hosp et al., 2011; Molina-Luna et al., 2009). En généralisant le moins possible les travaux de Skinner, cela doit être particulièrement vrai pour un neurone dont le rôle est associé à un comportement macroscopique conditionnable. Savoir quels sont ces neurones, dans quelle mesure et à quel degré ils peuvent moduler leur comportement reste une question d'actualité. Les premiers à clairement poser le problème furent Olds et Milner en 1954. Ils combinèrent une technique de stimulation chronique par électrodes d'argent au principe du conditionnement opérant dans la boîte de Skinner. Alors que les autres chercheurs s'étaient attardés à savoir ce que produisait immédiatement une stimulation dans une zone précise du cerveau, les deux américains voulurent savoir quelle serait l'attitude du rat suivant l'endroit du cerveau stimulé : plus, moins, ou autant d'appuis sur le levier (Olds & Milner, 1954). Nous ne sommes pas ici dans un cas de conditionnement de neurones mais bien toujours d'un conditionnement comportemental, avec variation sur la nature du renforcement, nature qui était en elle-même l'objet de l'étude. Ils trouvèrent des zones de renforcement positif, neutre et négatif. Cette recherche fondamentale effraya quelque peu certains contemporains, qui suspectaient probablement les dérives que ne manqueraient pas d'entraîner la localisation de zones du plaisir, du déplaisir, de la peur, etc. Cela n'est pour l'instant que fiction (Werber, 2001), mais le guidage animal par microstimulation intracorticale est devenu bien réel en 1999, extension plus puissante du Projet Pigeon de Skinner (Talwar et al., 2002). Quelques années plus tard, les microélectrodes chroniques étant disponibles chez les mammifères (Strumwasser, 1958), l'enregistrement a remplacé la stimulation, et la décharge du neurone devient l'objet du conditionnement, son renforcement restant identiquement un renforcement appétitif. En fait, le but de Olds est moins de trouver des neurones conditionnables que de trouver où siègent les mécanismes du renforcement. Chercher ce sous-système critique l'amène à déconsidérer les systèmes effecteurs homéostatiques, les zones motrices volontaires ou certaines zones sensorielles, dont le caractère évidemment conditionnable lui semble provenir de facteurs extrinsèques au mécanisme du conditionnement opérant. Neuf électrodes sont placées dans le cerveau du rat. Les tentatives de renforcement de motifs de décharge tels l'absence, le PA isolé, les bouffées de 3 à 6 potentiels normalement liées à un état de sommeil (Evarts, 1964) ne donnent aucun signe de conditionnement. Par contre la modulation du taux de décharge fonctionne pour certaines zones tegmentales, l'hippocampe et une partie des ganglions de la base, alors que d'autres zones du télencéphale et du mésencéphale ne montrent aucune évolution (Olds, 1965).

Quatre ans plus tard, peu après la présentation de son doctorat en physique, Eberhard Fetz se livre à des expériences sur le singe non-anesthésié. Comme son prédécesseur, il fait alterner des périodes de quelques minutes où le renforcement du taux de décharge est effectif avec des périodes d'extinction. Il se soucie moins des interactions entre régions impliquées dans le conditionnement opérant que des liens neurones / muscles, et inspiré par des expériences démontrant que des unités motrices peuvent être conditionnées indépendamment (Basmajian, 1963), il se concentre sur des neurones dans la région M1 de la main. Les neurones moteurs des primates augmentent leur taux de décharge de 50 à 500 % (Fetz, 1969). C'est alors qu'accompagné d'un collègue différent à chaque fois, il va examiner la faisabilité du conditionnement opérant de neurones dans un cadre plus général. Il prouve d'abord qu'un neurone moteur peut être conditionné en même temps qu'un ensemble des quatre principaux muscles du bras, avec indépendamment pour l'activité de chacune des 5 entités des influences positives, neutres ou négatives sur le renforcement. Ce dernier marche pour chaque combinaison, par exemple neurone déchargeant sans l'activité des 4 muscles, ou neurone ne déchargeant pas pendant l'activité de deux muscles (Fetz & Finocchio, 1971). Ensuite Fetz teste les répercussions du conditionnement d'un neurone sur les neurones adjacents, et montre que deux cellules peuvent être modulées de façon indépendante et simultanée (Fetz & Baker, 1973). Enfin plutôt que de chercher le rôle des neurones à partir d'un mouvement stéréotypé, il note inversement les relations entre l'activité d'un neurone et le mouvement de plusieurs muscles. Il se sert de 3 situations, normale, bras contraint ou isométrique, et en conditionnement avec des règles variables, pour établir des liens fonctionnels neuromoteurs, à partir du caractère reproductible ou non du lien entre activités musculaire et neuronale (Fetz & Finocchio, 1975). Autour de cette époque Allen Wyler, un médecin et collègue de Seattle, va appliquer

le conditionnement sur l'allure de la décharge des neurones dans un but médical, à partir d'un système électronique développé par Fetz pour compter les motifs de décharge corrects et déclencher la récompense (Fetz & Barensten, 1975). Les neurones épileptiques, pour certains, s'activent en bouffée de potentiels d'action, et l'idée serait de rendre ces neurones toniques (Wyler & Fetz, 1974). Wyler tente alors de récompenser, chez le singe rhésus sain, des IEP dans une fenêtre définie à l'avance, ici 30 à 60 ms. Plus de la moitié présente après entraînement un autocorrélogramme de distribution sensiblement plus concentrée sur la fenêtre de conditionnement, sans toutefois que ce changement soit très marqué (Wyler & Prim, 1976). Il poursuit ses travaux avec d'autres collaborateurs, dans le but de connaître les conditions qui permettent un conditionnement. Il démontre parmi les neurones de M1 l'influence de l'appartenance au faisceau pyramidal, de la relation avec des muscles distaux, de la précision du contrôle musculaire (Wyler et al., 1979; Wyler & Finch, 1978), puis l'importance de la proprioception à l'inverse de celle du retour auditif et visuel (Wyler et al., 1979). Puis il constate la supériorité de M1 sur M2 dans ce domaine, l'absence de corrélation avec le taux de décharge original (Steege et al., 1982), la perte de synchronie d'une paire de neurones quand l'un est conditionné et leur indépendance dans le contrôle (Wyler, 1983). La méthode ne semble pas avoir fonctionné dans le cadre du traitement de l'épilepsie, et Wyler se consacre depuis 2005 avec plus de succès à des romans de suspense mélangeant les interfaces cerveau-machine et des fictions policières dans le monde de la recherche médicale (Wyler, 2005).

Le véritable bond en avant vers l'adaptation aux ICM survient en 1980. Alors que les taux de décharge dans les expériences passées étaient moyennés sur environ une minute, les singes utilisés par Schmidt et son équipe parviennent à moduler le taux de décharge de cellules précentrales de la main à la fois de manière précise et relativement rapidement. L'espace des fréquences est divisé en 8, et le singe doit, pour obtenir une récompense, moduler le taux de décharge du neurone conditionné afin qu'il demeure pendant une seconde dans un des 8 espaces cibles, déterminé au début de l'essai. Malgré la difficulté de rester dans un intervalle de seulement 5 Hz environ, la plupart des essais pour la majorité des neurones sont réussis (Schmidt, 1980). Deux articles ont présenté des résultats quelque peu semblables (Schmidt et al., 1977; Schmidt et al., 1978), avec un saut d'une cible à une autre, mais dans ce troisième article la cible change à chaque essai. Selon les auteurs (mais voir Partie III.2.3.iii ci-dessous), par un tel protocole, les neurones parviennent au cours d'une bonne séance à transmettre environ 3 bits par seconds (bps), juste en dessous de ce que transmettrait un contrôle manuel d'une manette pour viser les cibles. Les auteurs projettent déjà à l'époque l'utilisation de neurones corticaux pour aider à agir les tétraplégiques ou ceux dont les unités motrices ne sont plus fonctionnelles. La première réalisation sur l'humain a été entreprise en 1998 sur une femme proche de l'enfermement suite à la progression de sa sclérose latérale amyotrophique. Deux électrodes neurotrophiques, tubes destinés à s'accrocher durablement et en quelques semaines à un groupe de neurones précentraux au moyen de facteurs neurotrophiques, ont servi à établir une sortie binaire contrôlée par la patiente, a priori relativement rapide et juste (Kennedy & Bakay, 1998).

1.2.ii Régions appropriées

Outre les expériences de Olds (Olds, 1965) où certaines zones subcorticales affichaient une prédominance au conditionnement opérant sur d'autres, de nombreux groupes de recherche ont cherché à savoir quelles parties du cerveau pouvaient être modulées par une récompense. L'intuition porte à croire que des neurones affectés à des parties du système végétatif seront moins enclins au changement de leur comportement, que ce soit par voie consciente ou inconsciente.

L'étude de Shinkman et collaborateurs marque particulièrement les esprits en ce sens. Des chats anesthésiés, donc inconscients, reçoivent des stimulus visuels sur leur rétine. La réponse de neurones du cortex visuel entre 500 ms et 1000 ms après apparition du stimulus provoque une récompense par une stimulation hypothalamique, si assez de PA se trouvent dans cette fenêtre. En moyenne, pour la moitié des neurones après conditionnement, l'activité augmente dans cette fenêtre de temps, mais jamais en dehors, et s'éteint partiellement après extinction (Shinkman et al., 1974). Par ailleurs, l'an dernier, des sujets épileptiques ont

accepté de participer à un exercice de modulation d'attention volontaire. Les électrodes d'enregistrement se trouvaient dans le lobe temporal médian, que ce soit l'hippocampe, l'amygdale, le cortex parahippocampique ou entorhinal. Les neurones ont été sélectionnés sur leur capacité à répondre au portrait d'une personne célèbre. Sur quasiment tous les essais où leur étaient présentées deux images juxtaposées dont une cible à atteindre, les sujets sont parvenus à rendre supérieure l'activité du neurone cible par rapport à celle de l'autre neurone (Cerf et al., 2010). Ce conditionnement se démarque toutefois d'un conditionnement opérant classique car la récompense agit directement sur le neurone, puisque plus l'activité d'un neurone domine celle de l'autre, plus l'image du portrait associé devient visible, et la boucle s'entretient. Cette année 2011, dans le même esprit, des chercheurs californiens ont testé chez les singes leur capacité à moduler le taux de décharge de neurones des champs oculomoteurs frontaux, à la fois responsable du mouvement oculaire et de l'attention. Plus de la moitié d'entre eux, grâce à un retour auditif et par le biais d'un contrôle attentionnel visuel, parviennent à moduler dans la direction voulue, bien que ce soit de manière modeste comparé à un neurone précentral (Schafer & Moore, 2011). Une autre zone préfrontale, le cortex préfrontal latéral responsable des choix d'action en fonction du résultat prédit, a été testée positivement dans un conditionnement opérant au niveau du neurone (Kobayashi et al., 2010). Ces travaux de conditionnement opérant dans ces parties frontales visent plus à élaborer des thérapies par retour d'information ou à comprendre le fonctionnement du conditionnement, respectivement, qu'à la fabrication d'ICM performantes. Toujours dans un cadre thérapeutique, la modulation du cortex cingulaire antérieur rostral, région supposément impliquée dans la perception et la régulation de la douleur, permet grâce un retour visuel avec retard de 5 s de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), de contrôler et calmer sensiblement la douleur clinique sévère et chronique (deCharms et al., 2005). De manière plus générale, ces techniques médicales de conditionnement opérant permettent de faire varier de nombreux paramètres corporels, comme la température du crâne, le flux sanguin et les migraines associées, ou les rythmes cérébraux (Fetz, 2007), voire de soigner la pédophilie par IRM (Renaud et al., 2011) mais toutes ces études ne disent rien sur la capacité de conditionnement de chaque neurone individuellement. Par contre, les ondes lentes des cortex occipital et postérieur pariétal ne parviennent pas à être modulées par conditionnement sur sujet éveillé, alors que pour les zones centrales et préfrontales une ou plusieurs heures à peine suffisent (Birbaumer & Cohen, 2007), ce qui laisserait présager que les neurones localisés dans les zones occipitale et postéro-pariétales soient plus réfractaires au conditionnement.

D'après l'équipe américaine du Pr. Kipke, très au fait du conditionnement opérant de neurones chez les rats, 63 % des neurones du cortex cingulaire chez les rats peuvent être conditionnés. Cela ne semble guère modifier la tendance générale du comportement des neurones environnants, et soutient plus encore la faisabilité d'une ICM dirigée par ces neurones (Marzullo et al., 2006). Le conditionnement de neurones extérieurs au cortex moteur se justifie par un double avantage : avancer un échantillon plus étendu de neurones conditionnables dont les activités ne seraient pas corrélées entre elles, et proposer une alternative au cortex moteur si celui-ci a subi de manière irréversible des dégâts traumatiques. Dans le cas de dégâts musculaires, il pourrait être justifié, pour diminuer le caractère invasif de l'ICM, d'enregistrer directement les motoneurones, dont on connaît depuis longtemps le caractère conditionnable, et isolément des autres motoneurones (Smith et al., 1974). La formidable capacité de dissociation du contrôle musculaire par le biais d'un conditionnement sur une unité motrice isolée (Basmajian, 1963), pourvu qu'elle soit activable à faible intensité (Fetz, 2007), laisse également présager des techniques encore moins invasives en récupérant l'information motrice d'un muscle sain mais peu utile afin de le répercuter dans un effecteur plus nécessaire.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1. IDEES SOUS-JACENTES

2.1.i Objectifs

Cette thèse a pour ambition première de construire une ICM commandée par un ou un petit nombre de neurones, par conditionnement opérant de leur activité électrique, et dont la sortie prend la forme d'un effecteur évoluant sur un espace linéaire. Son principe s'oppose ainsi aux sorties binaires ou discrètes, au paradigme du contrôle par grands ensembles neuronaux, et à celui du décodage de l'information cérébrale. Il se base sur l'intuition que si un petit groupe de neurones sait contrôler une dimension convenablement, alors un autre groupe pourra être assigné de manière aussi indépendante que possible à une autre dimension, et ainsi de suite (voir Partie III.1.2.ii ci-dessous). Le travail présenté s'inscrit dans un cadre plus général de questions qui n'auront pas pu être toutes traitées :

- Peut-on réaliser une ICM par conditionnement opérant de neurones ?
- Combien de neurones suffisent à contrôler de manière rapide et non saccadée un actuateur à un degré de liberté ?
- Quels algorithmes ou quelles fonctions attribuer à chacun de ces neurones ?
- Quelle information de l'activité neuronale utiliser (taux de décharge, IEP, voire potentiels de champ) ?
- Dans quelle mesure les groupes de neurones contrôlant une dimension peuvent-ils être dissociés, tels les doigts d'un virtuose ?
- Dans quelles zones et quels types de neurones sont les plus adaptés à cette tâche ?
- Comment créer un retour sensoriel utilisable par le rat / l'humain, et quel en est le gain ?

Même si ces questions trouvaient leurs réponses, notre travail dépend de et s'appuie sur bien d'autres domaines. En particulier, il est essentiel de trouver des moyens d'enregistrement et de stimulation stables, multiples, et les moins invasifs possibles. La sortie neuronale est conditionnée par la nature de la sortie robotique, et il est primordial de dialoguer avec les concepteurs de prothèses, d'exosquelettes ou de stimulateurs de muscles. La composante éthique enfin doit être aussi examinée.

2.1.ii La modulation de décharge

Le socle fondateur de nos expériences est la capacité des neurones du cortex moteur du rat à moduler en temps réel leur décharge afin de contrôler un actuateur. Les expériences de conditionnement de neurones décrites plus haut présentent pour beaucoup d'entre elles la limite de délivrer une récompense selon le comportement de l'animal sur plusieurs secondes voire plusieurs minutes, comme c'est le cas dans une boîte de Skinner où le motif récompensé doit être soit rare soit validé selon la moyenne de ses occurrences. Nous souhaitons ici que le retour se fasse de façon aussi rapide que possible pour que l'animal soit informé en temps réel de l'adéquation de son comportement neuronal. Par ailleurs, le rat dont la motivation est subordonnée à une entité à définir, doit la conserver aussi longtemps que possible.

Il existe plusieurs moyens connus de motiver un rat, dont certains assez facilement contrôlables commela faim, la soif, ou la stimulation dans certaines zones du cerveau (Shinkman et al., 1974). Cette dernière complique largement les protocoles opératoire et comportemental, et s'éloignerait de ce que l'on pourrait légitimement appliquer sur un humain. Donner de la nourriture en récompense, comme une croquette, monopolise les secondes qui suivent, de même qu'un liquide. Pour contourner ce problème, nous avons décidé de ne fournir la récompense qu'après un certain laps de temps, mais tout en informant l'animal de la justesse de ses actions. C'est ce que l'on appelle une récompense retardée. Elle permet ainsi ce retour instantané sans risquer la satiété, ni requérir un temps durant lequel le rat consommera son dû. Pour informer le rat, comme l'humain d'ailleurs, cinq sens sont disponibles. Un retour visuel est adapté pour le singe, et présente l'avantage de pouvoir être infiniment complexe, mais notre modèle animal, le rat, possède une vision précise assez médiocre. Des quatre autres sens envisageables, la production d'odeur est difficilement maîtrisable et relativement peu

fugace ; les stimulus gustatifs sont eux éphémères, mais on ajoute un risque de satiété, de dégoût, et cela reste un dispositif tout aussi peu facile à mettre en place ; l'ouïe ne présente aucun de ces désagréments mais oblige à disposer d'une chambre totalement isolée ; et enfin le toucher, ou plus exactement la somesthésie en général. C'est cette dernière option que nous avons retenue, en partie aidée de la vision sous la lumière des DEL.

Dans le premier dispositif que nous avions mis au point, c'était plus spécifiquement la sensation proprioceptive sur laquelle reposait l'apprentissage. Le rat placé dans un chariot (voir Annexe 1), sorte de boîte de Skinner, devait assimiler par conditionnement classique le mouvement vers l'avant du chariot roulant (SN) comme renforcement positif (SC, voir 1.1.i ci-dessus). Devant les complexités posées par ce dispositif, en particulier celles liées aux mouvements du rat, au bruit électrophysiologique, et à la sécurisation du branchement de l'électrode, dispositif qui n'était de plus qu'un prélude à la réalisation du contrôle prosthétique, ce projet a été délaissé au profit d'un retour tactile. L'information sensorielle est a priori véhiculée dans ce second et dernier dispositif par le toucher vibrissal, et possiblement la vision, d'une bouteille posée sur un actuateur qui se déplace perpendiculairement au rat devant lui. Le renforcement prend simplement la forme du mouvement de la bouteille, ce que le rat perçoit instantanément, sans être (trop) perturbé dans sa tâche. Si la position de la bouteille à la fin des quelques secondes constituant un essai est assez proche du rat, il sera récompensé par de la nourriture ou du liquide. Ainsi nous souhaitons qu'il module la décharge des neurones enregistrés selon des contraintes prédéfinies, grâce à ce retour instantané et une récompense différée.

2.1.iii Actuateur continu en une dimension

Notre deuxième objectif consiste à utiliser cette faculté de modulation de la décharge après conditionnement afin de contrôler de manière instantanée et continue un actuateur robotique linéaire. Une porte coulissante entre le rat et la nourriture, une plateforme montante et descendante sur laquelle serait posé le rat, et donnant sur la récompense, ou un bras rétractable offrant une récompense à un rat fixe ont été envisagés. Nous avons retenu l'idée d'un rat immobilisé avec bras robotisé mobile coulissant le long d'un axe perpendiculaire au corps de l'animal, bras sur lequel se trouve la récompense. Ces méthodes présentent toutes l'avantage de faire un lien direct entre l'actionnement de l'actuateur et l'obtention de la récompense, ce qui devrait rendre l'apprentissage plus simple et plus rapide. Il faut à la fois assurer une évaluation continue du contrôle dans le temps et satisfaire à l'exigence de renforcement pour que le rat soit capable de profiter de sa récompense en temps réel, et sans que cela ne le perturbe trop dans sa tâche. Boire ne réquisitionne quasiment que les muscles de la bouche et de la langue, et le rat sait lécher de manière excessivement rapide (~ 10 Hz). Manger nécessite une bien plus grande implication du corps. La solution retenue de récompense est donc la boisson. L'expérimentateur doit être par contre extrêmement vigilant et présent pour maintenir la soif tous les jours ouvrés de la semaine. La gestion de la faim pose nettement moins de problèmes, en particulier pour le premier jour de la semaine. Un bon compromis est finalement de mettre dans un biberon un liquide sucré qui motivera les rats affamés.

Pour résumer un biberon d'eau sucrée évoluant sur un axe linéaire perpendiculaire au rat rassemble trois avantages : sa position permet de fournir un retour sensoriel au rat en temps réel en vue du conditionnement, tout en différant la récompense ; il synthétise dans l'étape post-conditionnement nos exigences de contrôle continu à la fois dans l'espace (linéaire) et dans le temps (récompense en temps réel) ; enfin, mieux que donner accès à la récompense, la prothèse *est* la récompense.

2.2. Dispositif comportemental

2.2.i Entraînement

Les rats utilisés appartiennent à la race Wistar, rats blancs et albinos fréquemment utilisés dans des tâches comportementales. Les rats retiennent mieux que les souris et ont déjà été utilisés dans des tâches de conditionnement opérant de neurones (Gage et al., 2005; Marzullo et al., 2006) ou de neuroprothèses (Chapin et al., 1999). Leur entraînement commence à environ deux mois, car leur taille, leur poids et la force qu'ils

déploient conviennent mieux aux contraintes de notre dispositif. Leur jeune âge laisse également espérer de meilleures facultés plastiques (Mueller-Dahlhaus et al., 2008). Ils sont mis dans des cages par fratrie, à deux, trois ou quatre, et laissés dans la quarantaine de l'animalerie de l'Institut. Leur cycle de lumière n'est pas inversé, et dure 12 h par jour. Ils subissent un entraînement deux fois par jour autant que faire se peut, 5 à 6 jours par semaine. Leur pesée est quotidienne et ils sont nourris chaque soir vers 18 h avec la nourriture de l'animalerie, dont la quantité varie suivant les besoins expérimentaux. Le protocole d'entraînement est décrit en annexe.

2.2.ii Restriction

Notre modèle de harnais s'inspire de ceux du laboratoire de Dr. Rector (Topchiy et al., 2009) et de DiLab (Lund, Suède) (voir Figure 8). Des scratchs assurent sa fermeture ainsi que l'accrochage à une barre horizontale de PVC qui soutient le rat. Les pattes postérieures de ce dernier reposent sur une plateforme, alors que ses pattes avant balancent à l'air libre. Plusieurs tailles de harnais correspondent à plusieurs poids, en particulier inférieurs ou supérieurs à 300 g.

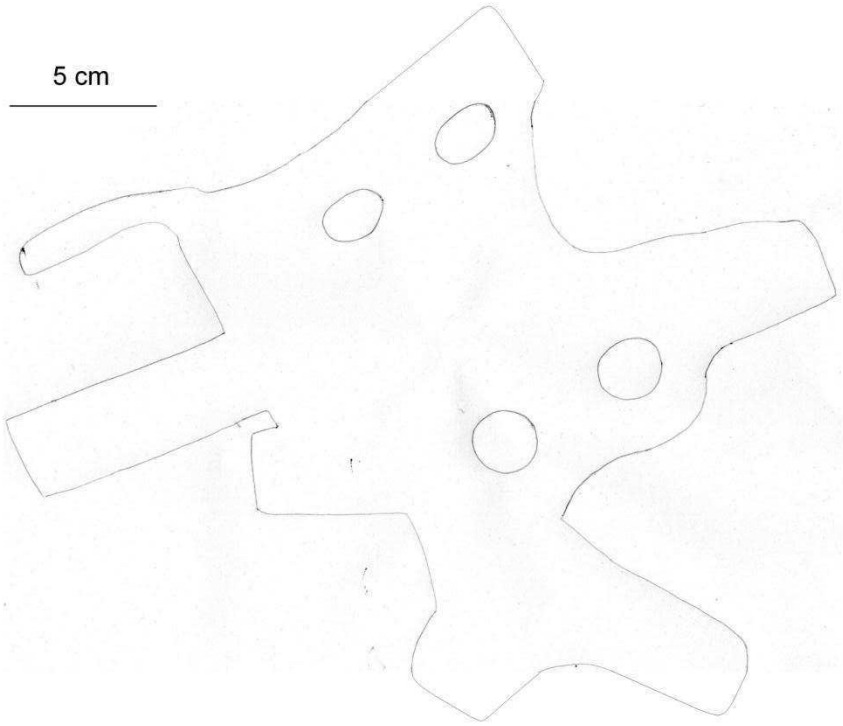


FIGURE 8 : Patron de harnais, vue extérieure (échelle indicative pour un rat d'environ 250 g). La tête est en haut.

2.2.iii Fixation de la tête

Comme nous le disions plus haut, il nous a semblé crucial au fur et à mesure de nos travaux de contraindre au maximum tout mouvement qui pourrait servir au rat à se rapprocher du biberon, a fortiori les mouvements de la tête de l'animal, si infimes soient-ils. Les bras articulés de la marque allemande Noga permettent par l'assemblage très libre de leurs articulations des configurations multiples dans les 3 dimensions spatiales. Le mécanisme de serrage est fin, progressif et central ; une seconde suffit rendre le bras immobile, dans n'importe quelle configuration. Notre bras NMG700030 de dimension humérus-radius 163 mm x 113 mm exerce une force de serrage de 800N. En son bout figure un dispositif femelle queue d'aronde, de type NFA1100, qui vient se loger sur le morceau de l'implant en PVC fabriqué par notre atelier, et maintenir l'ensemble par un mécanisme de serrage indépendant. Comme la plateforme de soutien des pattes du rat, le socle du bras est

posé et fixé sur une plaque profilée (voir Figure 9) à rainure en T fraisé (Isel, France). Puisque ce bras nous autorise à une fixation graduée de la tête, nous avons testé un protocole comportemental où le rat apprend progressivement à accepter un serrage de plus en plus strict, ce qui limite les chocs violents si le rat force trop pour essayer de s'en extraire. Nous avons finalement opté pour un serrage total dès la première fixation, pour que le rat accepte tout de suite le fait qu'il ne lui est donné aucune opportunité d'évasion. L'apprentissage porte sur la durée de fixation tout d'abord, avec boisson possible durant ce temps, puis sur le retrait d'une durée croissante de la récompense. Le processus reste long et délicat, et sera décrit à la section suivante (voir 2.3 ci-dessous).

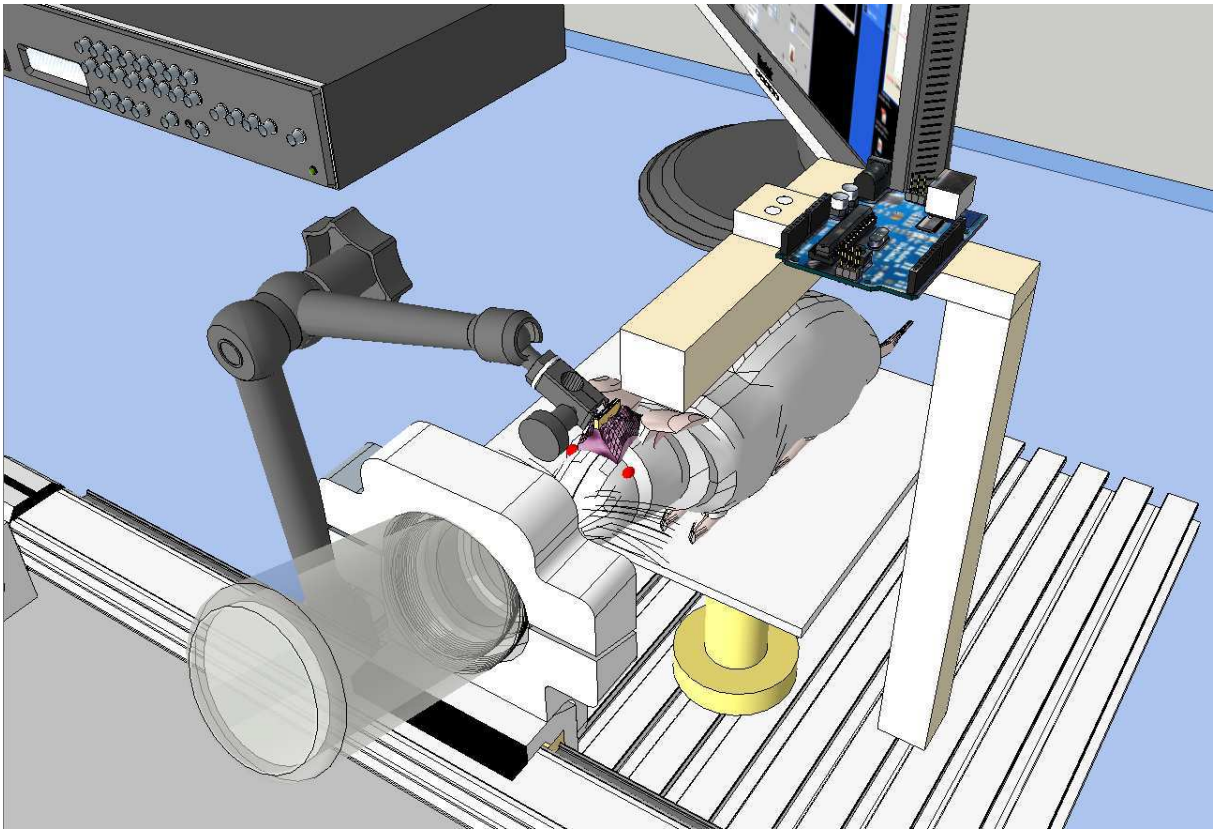


FIGURE 9 : Protocole de fixation de la tête. Le rat est maintenu dans un harnais (non visible) et ses pattes arrière reposent sur une plateforme. Un bras à serrage central permet de positionner la tête en face du biberon avec précision.

2.2.ivActuateur moteur

Le cahier des charges de la prothèse comportait trois points. La première contrainte imposait que le robot fût rapide et précis, et qu'il le restât avec un biberon posé dessus et rempli d'eau. La deuxième exigeait qu'il pût être contrôlé de manière automatique par un ordinateur, et de surcroît par notre programme en C++ qui gère l'ensemble de l'expérience. Le retour de communication, qui renvoie à l'ordinateur la position effective, l'état du moteur et de la commande traitée, relevait de la commodité surérogatoire. Enfin il était essentiel que sa présence et son fonctionnement n'interférassent pas avec l'enregistrement neurophysiologique. De marque Festo, le système qu'ils ont choisi et monté se compose de :

- un actuateur linéaire à guidage à billes et d'une course de 30cm
- un servomoteur qui déplace le chariot posé sur l'axe linéaire un contrôleur-moteur
- un filtre secteur destiné à protéger les appareils électroniques des parasites et rayonnements électromagnétiques de l'environnement, pour accroître les performances et la longévité de l'ensemble
- une alimentation électrique 24V, 1,25A, 30W
- une plaque inox HABA 550 x 220 x 5 mm^3 et des supports en aluminium pour fixer et alourdir l'ensemble afin qu'il ne bouge pas quelle que soit la vitesse du biberon

Les contraintes du cahier des charges sont largement satisfaites, tant que la vitesse et la course du biberon ne sont pas trop grandes, auquel cas le contrôleur perd pied et la bouteille adopte un mouvement sinusoïdal exponentiel. Pour les paramètres cinématiques de nos expériences, ce comportement erratique n'a pas été observé. La communication à 56 kbps suffit à exercer un contrôle en temps réel.

2.3. PHASES EXPERIMENTALES

Une fois le rat à l'aise avec l'expérimentateur, le harnais, l'absence de lumière, le va-et-vient du biberon et le fait d'y boire, le processus est automatisé. Cela permet en outre d'enregistrer au format .csv (*comma separated value*) les paramètres de la session, les temps mis pour obtenir la récompense, et les remarques de l'expérimentateur, et par conséquent d'effectuer plus aisément le suivi des performances de chaque animal.

2.3.i Automatique

Cette phase de l'expérimentation vise à entraîner le rat à boire dans le noir, sous un bruit blanc, avec un biberon mobile. L'obscurité permet d'éviter de fournir tout indice visuel au rat, hormis le code couleur relatif aux phases de l'expérience donné par les DEL :

- LED jaune : début et fin de l'expérience, pendant lesquels l'expérimentateur dispose le rat dans le dispositif
- LED éteintes : période d'attente comprise entre la récompense et l'essai
- LED verte : allumée durant la durée de l'essai, signifie que le biberon est mobile et peut être déplacé, ou qu'il se déplace automatiquement
- LED bleue : le biberon est placé parfaitement devant la gueule du rat, et reste fixe pendant toute la durée de la récompense

Si le rat boit tout au long de la durée de la récompense, et s'il est à l'aise dans son harnais, alors le temps d'attente et le temps de récompense sont progressivement réduits, selon le schéma suivant :

- Expérience de 10', 20 s de boisson, attente de 30-45 s, sur une course de 20 cm
- Idem ; 12 s de boisson, attente de 12-18 s, vitesse légèrement accrue (120 %)
- Idem ; 5 s de boisson, attente de 10-15 s, vitesse accrue (140 %), course diminuée à 10 cm
- Idem ; expérience de 12', 3 s de boisson, attente de 8-12 s,
- Idem ; expérience de 15'

2.3.ii Acclimatation à la restriction

L'apprentissage post-opératoire reprend la dernière phase du protocole automatique pour réhabituer le rat après une semaine sans expérience. Après cela, il faut progressivement lui faire accepter la restriction de la tête par le bras de serrage. Similairement à l'entraînement précédent, le temps d'attente et la durée de la récompense décroissent progressivement, jusqu'à revenir à leur niveau minimal péri-opératoire (récompense de 3 s, attente de 8-12 s).

2.3.iii Contrôle unidirectionnel

Une fois que le rat boit avec la tête fixée et un déplacement automatique du biberon, la phase de conditionnement opérant de neurone commence. Il faut tout d'abord procéder à la classification des PA sur chaque voie qui donne lieu à un enregistrement correct (voir 2.4.i ci-dessous pour l'isolation de neurones unitaires). Puis nous devons sélectionner un neurone pour le conditionnement. Nous avons opté pour un neurone stable au cours des jours, car la probabilité d'être présent à la session suivante augmente avec la stabilité qu'il a démontrée les jours précédents : selon (Dickey et al., 2009), 89 % des neurones stables durant 4 sessions le seront durant la 5^{e}. Nous avons pu vérifier cette augmentation de probabilité, et l'extrême stabilité de certains enregistrements après un an. Hormis cette stabilité, nous avons choisi quand nous le pouvions des neurones faciles à classifier, c'est-à-dire dont le signal-sur-bruit est élevé, et dont la

discrimination avec un autre neurone n'est pas problématique. Cela n'assure toutefois pas qu'un autre neurone ne viendra pas les jours suivants interférer avec notre unité choisie. Enfin notre dernier critère de sélection a été la possibilité de modulation du taux de décharge du neurone, en particulier la modulation corrélée avec le mouvement en général. Nous avons donc évité les neurones déchargeant de manière tonique régulière et sélectionné des neurones à dominante phasique. Le critère de modulation nous a finalement menés sans que ce soit l'objectif premier à des neurones ayant un taux de décharge relativement élevé, et étonnamment la proportion d'interneurones putatifs est plus élevée que la proportion d'interneurones dans le cortex moteur (1 sur 2 dans nos données au lieu de 1 sur 6 en moyenne).

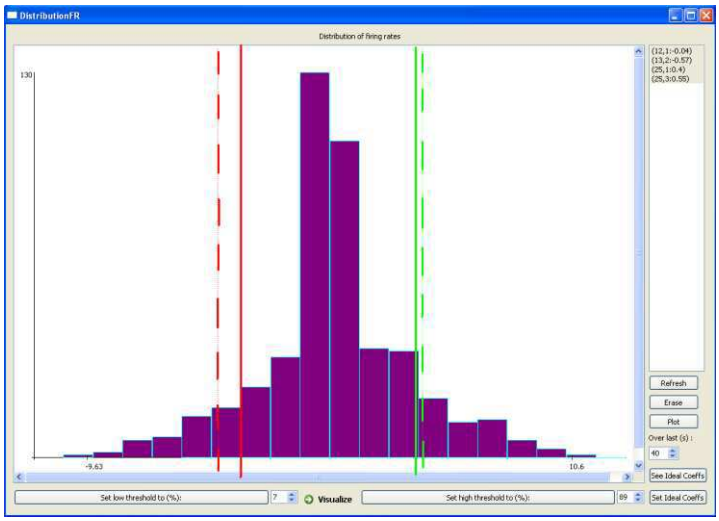


FIGURE 10 : Exemple de distribution de l'activité pondérée de plusieurs neurones, des deux seuils courants (lignes pleines) et des nouveaux seuils (lignes pointillées).

Au moment où la lumière verte s'allume, le biberon ne se déplace plus automatiquement comme auparavant, et le rat doit moduler l'activité d'un ou plusieurs neurones correctement pour y parvenir. Le taux de décharge pondéré des neurones unitaires sélectionnés doit franchir un seuil, dépendant de l'activité de ses neurones au repos. Le seuil est placé à 90 % de la distribution d'activité pendant l'attente. En parallèle, un seuil bas est placé à 10 % (voir Figure 10) de cette distribution. En pratique, excepté durant les premières expériences, nous n'avons choisi qu'un seul neurone, pour plusieurs raisons. Tout d'abord, utiiliser trois neurones en même temps augmente les chances de perdre un de ces neurones à la session suivante, c'est-à-dire qu'il ne soit plus visible à l'enregistrement ou trop peu sûrement classifiable. Ensuite, cela évite d'avoir à fixer des coefficients à chacun de ces neurones, adaptatifs ou non. Toute complication qui pouvait potentiellement faire échouer le conditionnement a été progressivement écartée de notre protocole pour arriver au plus vite à un programme d'entraînement qui fonctionne. Une autre option a été développée sans être appliquée en profondeur : l'activité des neurones peut être représentée aussi bien par leur taux de décharge que par des motifs d'IEP sur un neurone et temporels entre neurones. L'espace des temps est divisé en 12 segments, de longueurs exponentielles, le premier allant de 0 à 2,2 ms, le dernier de 180 à 300 ms, et pour des délais positifs ou négatifs entre PA de différents neurones. Il aurait été intéressant de tester à nouveau si les espérances ambitieuses de Wyler pour soigner l'épilepsie (voir 1.2.i ci-dessus) et conditionner des auto- et cross-corrélogrammes avaient plus de succès de nos jours. Cependant, la puissance demandée par ces calculs, bien que tout à fait acceptable sans ralentir le traitement des données toutes les 63 ms, faisait régulièrement redémarrer l'ordinateur sans prévenir, interrompant l'expérience et le bruit blanc, et stressant au moins autant l'expérimentateur que le rat. Nous n'avons pas eu l'occasion de nous pencher plus en avant sur ce problème technique et avons délaissé cette forme de conditionnement opérant temporel. Il est également possible de conditionner les potentiels de champ sur chaque électrode, mais cette option n'a pas été testée dans la durée, en partie à cause des artéfacts que génère le dispositif, par exemple au moment du contact avec la gueule du rat. Pour conclure, durant l'essai, le rat obtient sa récompense si le taux de décharge du neurone choisi franchit le seuil pendant une durée assez longue (environ 0,5 s). Une fois dans la zone de récompense, le biberon s'immobilise devant l'animal pendant 3s puis revient à sa position d'origine. La vitesse du biberon est nulle en dessous du seuil, de V_{min} (environ 3 cm.s^{-1}) au franchissement du seuil, et augmente ensuite de manière affine : la vitesse est de $2V_{min}$ pour une activité égale au seuil + la différence entre le seuil haut et le seuil bas (voir Figure 11).

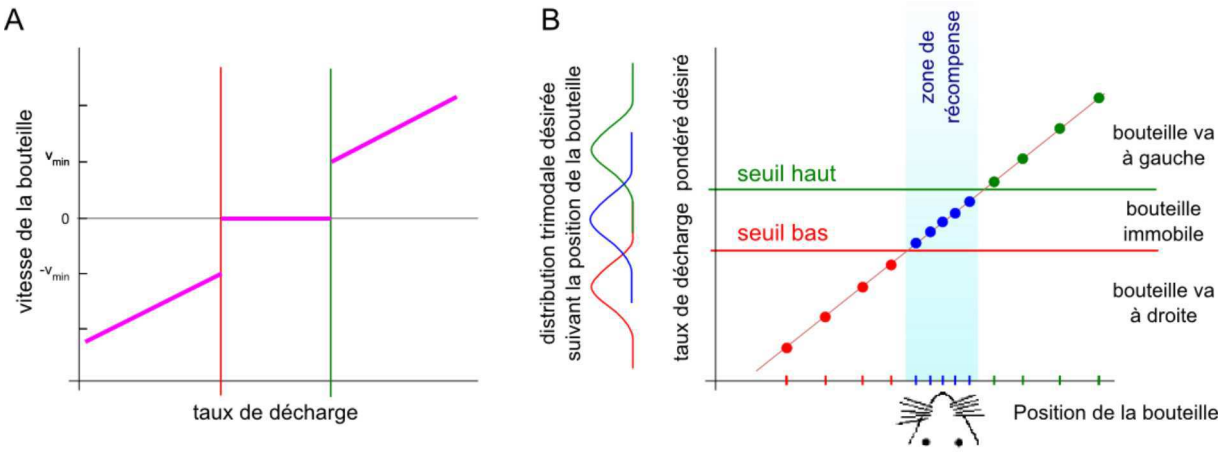


FIGURE 11 : (A) Règle du contrôle du biberon en fonction du taux de décharge des neurones par rapport aux seuils, pour un contrôle bidirectionnel. Pour le contrôle unidirectionnel strict, la vitesse reste à zéro même en-dessous du seuil rouge. (B) Taux de décharge espéré en fonction de la position, pour minimiser le temps de trajet vers la gueule du rat.

Au gré des succès durant une session, la difficulté de la tâche augmente, par diminution de la durée de d'un essai, et de la vitesse moyenne du biberon. Le neurone doit donc dépasser le seuil plus vite et plus longtemps / plus haut.

2.3.iv Contrôle bidirectionnel

La dernière partie de l'apprentissage poursuit de la manière la plus continue qui soit la dernière phase du conditionnement unidirectionnel avec pénalité, à la différence près que le biberon ne s'immobilise plus devant la gueule de l'animal quand il passe devant. Le temps de l'essai repasse à 10 s ou 15 s. Suivant les facultés du rat, et puisqu'une difficulté trop grande peut avoir des répercussions néfastes sur le calme et le taux de succès futur de l'animal, une proportion du vecteur vitesse du biberon est automatiquement assignée suivant sa valeur optimale (donc dirigée vers le museau du rat). Cette proportion décroît jusqu'à devenir nulle pour un contrôle entièrement neuronal de la bouteille. Ce procédé est similaire à celui employé par Velliste et collègues (Velliste et al., 2008). Pour vérifier que le rat peut adapter son taux de décharge après allumage de la lumière verte, le biberon peut partir soit de l'extrémité gauche soit de l'extrémité droite de la course de l'actuateur. La difficulté toute spécifique à cette phase vient du fait que le taux de décharge doit être en permanence ajusté, et ceci selon un objectif à redéfinir en temps réel en fonction de la position du biberon. De plus le rat doit être capable de boire quand la bouteille se situe à proximité, tout en maintenant un taux de décharge adéquat pour la maintenir en position. C'est pour cette raison que les neurones visés dans le cortex moteur se trouvent dans des régions différentes de celles de la tête, de la langue ou des vibrisses, car cela pourrait limiter la dissociation entre contrôle neuronal et léchage du biberon.

2.4. Logiciels

Deux logiciels tournent simultanément pendant les expériences, sans que nous ayions pu les fusionner. Le premier, de la société BlackRock, recueille les potentiels d'action ; le deuxième, développé dans ce laboratoire, les traite et permet également l'analyse différée de l'activité cérébrale.

2.4.i Classification des potentiels d'action

La classification des PA est un problème récurrent en électrophysiologie, et est particulièrement critique quand l'expérience exige un traitement en temps réel des données, comme c'est le cas ici. Il n'y a pas de méthode miracle, puisque l'enregistrement peut dépendre de l'animal utilisé, de son état, de la région du système

nerveux central. Entre laboratoires, mais aussi entre expérimentateurs du même laboratoire, les résultats de classification pour un même ensemble de données varient grandement (Wood et al., 2004). De nombreuses méthodes sont disponibles : Analyse en Composantes Principales, patrons moyens, recherche de vallée, maximum de vraisemblance, ondelettes, k-means. J'avais d'ailleurs développé un logiciel de classification automatique et semi-automatique post hoc des PA de la rétine de la salamandre au cours de mon master chez le Dr Stephen Baccus à Stanford, fonctionnant avec k-means. J'avais à mon arrivée à Lausanne traduit le code de Matlab à C++. J'utilisais toutefois le logiciel de Plexon pour classifier les PA, puis je traitais en temps réel les PA suivant un algorithme propre à partir de la forme moyenne du PA de chaque unité. Finalement, à l'UNIC et avec le système BlackRock, il était impossible d'avoir accès à cette forme moyenne du PA, donc nous avons fait confiance en leur logiciel. La méthode par Analyse en Composantes Principales présente le défaut de prendre un certain temps avant de pouvoir effectuer une classification car elle requiert une certaine taille d'échantillon pour bien fonctionner. Nous avons donc finalement préféré la méthode des fenêtres passantes (voir Figure 12). Un moyen de valider que notre sélection est correcte est de calculer l'histogramme des IEP, afin de vérifier qu'il ne se trouve pas d'intervalles tombant sous les 2 ms environ, qui caractérise la période réfractaire.

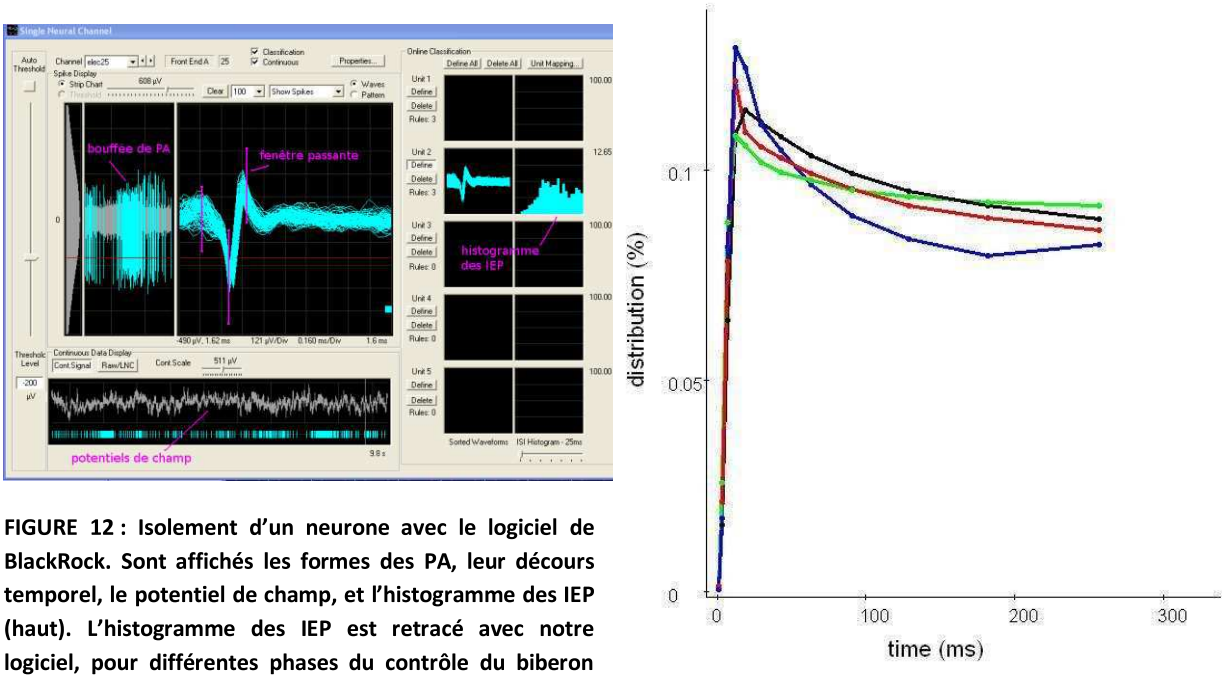


FIGURE 12 : Isolement d'un neurone avec le logiciel de BlackRock. Sont affichés les formes des PA, leur décours temporel, le potentiel de champ, et l'histogramme des IEP (haut). L'histogramme des IEP est retracé avec notre logiciel, pour différentes phases du contrôle du biberon (vert : haute activité requise ; rouge : basse activité requise ; bleu : récompense ; noir : période d'attente).

Les fenêtres passantes assurent que d'un jour à l'autre les variations de la forme générale du potentiel d'action restent contraintes. Des ajustements mineurs de ces fenêtres couplés à un histogramme des IEP montrant une période réfractaire donnent un indice significatif sur le fait que c'est au même neurone que nous enregistrons d'un jour à l'autre. Il se peut toutefois que le neurone en question ne soit plus visible et que simultanément un nouveau neurone soit enregistré à sa place, avec une forme générale similaire. Dans tous les cas, cette éventualité possible mais peu probable nuirait a priori aux résultats plus qu'elle ne contribuerait à les améliorer, puisque nous perdrions l'entraînement déjà effectué par le neurone conditionné, celui-ci apprenant mieux en moyenne que les autres neurones (voir 3 ci-dessous). La Figure 13 montre l'évolution de la forme moyenne des potentiels d'actions enregistrés pour l'un des neurones qui a suivi le protocole de conditionnement.

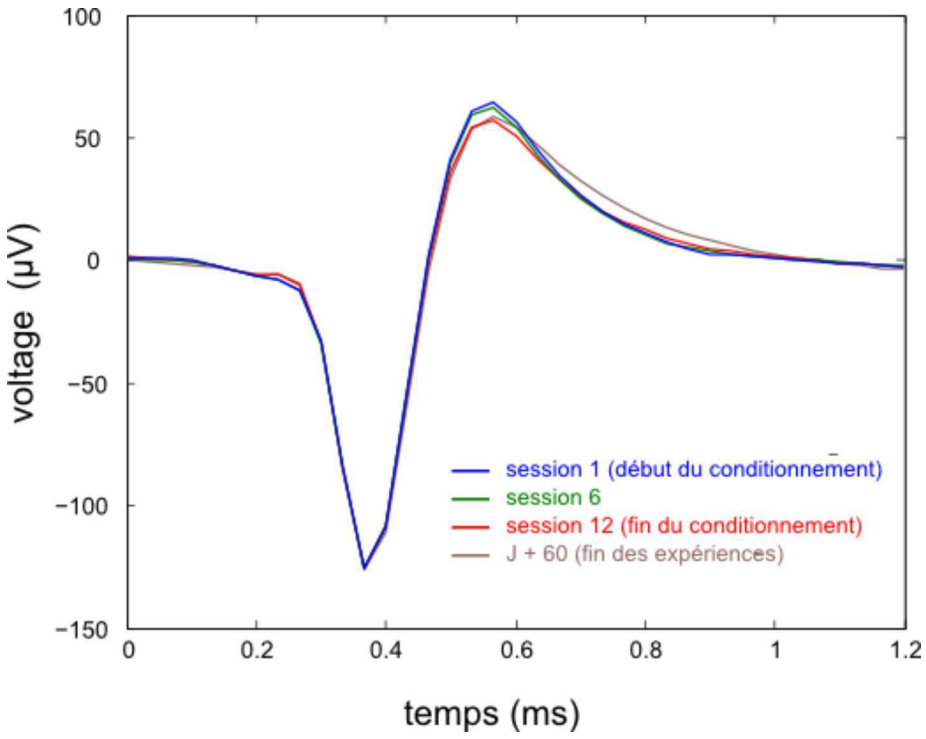


FIGURE 13 : Forme moyenne des potentiels d'action d'un neurone pour plusieurs sessions (bleu : début du conditionnement unilatéral pour ce neurone, vert : 6^{e} session du conditionnement ; rouge : 12^{e} et dernière session du conditionnement unilatéral ; marron : dernière session pour ce rat, deux mois après le début du conditionnement de ce neurone, et après 9 mois d'enregistrement au total).

2.4.ii Traitement en temps réel

Un des aspects contraignant de notre protocole est qu'il exige que tout soit effectué en temps réel, que ce soit pour la classification des potentiels, le contrôle mécanique de l'actuateur, ou le programme qui établit un lien entre électrophysiologie et robotique. Les erreurs, lenteurs et imperfections doivent être bannies car aucune analyse ne rattrapera ces problèmes. Nous avons déjà présenté la limitation en terme de puissance de calcul qui nous a contraints à délaisser le conditionnement des motifs temporels de décharge. Pour le reste, excepté la valeur de la position de la bouteille par le biais de l'actuateur vers l'ordinateur trop demandant en temps de calcul, le logiciel libre multiplateforme (C++ Eclipse / intégration Qt) a satisfait nos exigences, qu'elles concernent le graphisme, l'interaction avec l'utilisateur, ou la communication sérielle avec le contrôleur de l'actuateur et avec l'Arduino ainsi que la communication optique avec Cerebus. La rapidité des programmes en C permet d'exécuter toutes ces tâches à la fois, tout en effectuant d'autres tâches régulières par déclenchement d'horloge, comme la lecture des PA ou le calcul du taux de décharge. Toutes les 1/16 s (62,5 ms) environ, le programme met à jour l'activité pondérée des neurones, et suivant sa position par rapport aux seuils, envoie la commande de modification de position au contrôleur de l'actuateur. Contrairement à notre premier essai en Matlab à l'EPFL, où le temps de saisie des PA allait croissant au cours du temps, sans raison apparente, cela marche ici sans problème tant que le nombre de neurones inclus dans la tâche n'est pas démesuré et que la course de l'actuateur n'est pas trop large. Dans ce cas, le contrôleur de l'actuateur prend du retard et perd pied (alors qu'il devrait simplement ignorer les anciennes commandes selon le manuel). Dans un cadre plus général, la fréquence des mouvements humains utiles s'étend de 0,01 Hz, pour des changements posturaux, à environ 10 Hz, pour un tremblement physiologique. Pour contrôler un robot dans ces ordres de fréquence, le critère de Nyquist impose au moins 20 valeurs par seconde, ou 200 pour avoir au moins 10 valeurs par demi-cycle (Kim et al., 2006a). Notre programme ne prétend pas reconstruire de tels

mouvements, ni à une telle précision, mais ces limites théoriques ne devront pas présenter de véritables problèmes dans les années à venir si la puissance des ordinateurs continue de croître à la même vitesse.

Le traitement des données provenant de Cerebus se fait par l'intermédiaire de fichiers C++ ou Matlab, qui permettent facilement d'établir une connexion en temps réel, puis de lire les PA en continu ou sur fichier. Si la dépendance aux données neuronales s'accroît, par exemple dans le cas d'un retour neuronal rapide par stimulation dépendant non d'un retour proprioceptif mais seulement de l'occurrence de PA corticaux, et si l'on veut être informé toutes les millisecondes ou en dessous, alors il se peut qu'il faille abandonner ces fonctions et aller interroger les organes électroniques de bas-niveau, comme la liaison Ethernet. Cette possibilité est offerte par notre système, mais nos besoins ne nous ont pas poussés à aller tester sa faisabilité en pratique. Il est à noter que le cœur de ce logiciel permettait également de contrôler la voiture, et laissait la possibilité à l'expérimentateur de lancer plusieurs expériences en simultané (voiture ou biberon), tant qu'une seule au maximum utilisait l'information neuronale. Cette possibilité nous avait paru utile à l'époque (EPFL et débuts à l'UNIC) où nous imaginions des voitures alignées pour décupler le nombre de rats entraînés dans un temps court.

2.4.iii Analyse en temps réel et post-expérience

Parmi les fonctionnalités offertes par notre programme, le suivi de l'entraînement de chaque rat permet rapidement de connaître les dernières expériences réalisées, la courbe des temps de récompense ou les commentaires de l'expérimentateur. Il permet de commander manuellement les DEL, la position du biberon, de lancer ou arrêter les expériences, de modifier les seuils, de sélectionner les neurones et leurs coefficients, ou de lancer la webcam. Il doit surtout être en mesure, en plus de calculer le taux de décharge instantanément, de connaître la distribution de ces PA durant les dernières minutes, afin de modifier les seuils en fonction de cette distribution. Similairement d'ailleurs, puisque les paramètres évoluent au cours d'une même session, les caractéristiques de l'essai à venir sont enregistrées une seconde avant le début de l'essai sur le fichier BlackRock « .nev », pour l'analyse ultérieure, que ce soit le type d'expérience, les neurones et coefficients utilisés, les seuils, la position de départ du biberon, sa course, la position du rat et la version du logiciel.

Les projets entrepris autour de ce programme (communication série, tracé de courbes, analyse, temps réel, traitement de fichiers, analyse mathématique et développement de structures adaptées) ont constamment évolué au cours de ces 5 ans, et ont mené à un code relativement volumineux, de 19.000 lignes environ (voir exemple de code en Annexe 2).

2.5. Methodes et criteres d'analyse

2.5.i Critère de conditionnement

Les critères de conditionnement des anciennes expériences (Fetz, 1969; Fetz & Baker, 1973; Olds, 1965) reposent sur l'analyse de la variation du taux de décharge moyen sur plusieurs minutes, selon que l'activation de la récompense est activée ou qu'une période d'extinction est en cours. Notre protocole cherche à provoquer – et observer – des modulations rapides de décharge, de l'ordre de la seconde et en dessous, et la récompense est elle toujours activée. Nous n'avons jamais introduit de périodes d'extinction pour suivre l'évolution des réactions au départ de l'essai, en particulier parce que cela aurait rajouté du stress à l'animal dont la tête est fixée. Pour détecter les modifications du taux de décharge, il nous faut donc comparer la période d'essai aux autres périodes. De la même manière, maintenir le rat une minute sans récompense avant le départ de l'expérience aurait pu être préjudiciable. Les mesures de l'activité neuronale du rat en comportement avant fixation, comme par exemple sur l'expérimentateur, ne peuvent être comparées utilement avec celles réalisées pendant les périodes sur la plateforme au vu des conditions totalement différentes. La période de récompense n'est pas une période d'activité spontanée comme les autres, car le rat n'est pas au repos, et boit très rapidement, quitte à se tendre parfois pour mieux attendre le biberon (même si c'est inutile). De plus les périodes avec contact électrique entre le rat et le biberon peuvent légèrement, ou beaucoup sur certains rats si l'on a mal pris la peine d'essuyer l'eau qui goutte, produire un surplus de bruit.

Nous avons donc comparé l'activation pendant les périodes d'attente dans le noir, après récompense et avant essai, avec celle pendant les essais. Puisque la vitesse est déterminée de manière non linéaire par rapport au taux de décharge, comparer les moyennes des distributions des taux de décharge n'auraient pas reflété ce sur quoi porte le conditionnement. Nous avons pris en compte la dépendance non linéaire due aux seuils en reconstruisant l'intégralité du mouvement de la bouteille à partir de l'activité pendant ces deux phases. Nous avons mesuré les statistiques du délai d'obtention de la récompense après le début de l'essai en utilisant l'activité des essais, concaténée en une longue suite de PA. Les seuils utilisés pour la reconstruction correspondent aux seuils réellement utilisés durant ces essais- là. A chaque arrivée supposée à la récompense, le biberon est remis à la position de départ et peut avancer directement, si l'activité neuronale le permet. Cela donne une succession de temps de passage pour arriver à la récompense, dont nous calculons la moyenne et la variance. La même chose est effectuée avec les périodes d'attente, en restreignant l'activité à la fenêtre [+3 s +6 s] après le début de l'attente pour éviter les effets de bords d'avant essai et d'après récompense de l'essai précédent. Cette activité est pareillement concaténée, les seuils évoluent similairement, et cela permet d'extraire également une moyenne et une variance. La méthode de reconstruction est évaluée, essai par essai, puis session par session en comparant les moyennes. On observe sur la Figure 15 que les valeurs moyennes réelles (rouge) sont supérieures aux moyennes reconstruites (bleue). Deux raisons poussent à cette différence : la première est que lors des reconstructions, on calcule toutes les 62,5 ms *exactement* la progression du biberon alors que l'algorithme en temps réel peut parfois prendre du retard (et nous n'avons pas tenu compte de ce retard dans l'intégration des temps pour faire plus avancer le biberon, faisant trop confiance à l'algorithme) ; la deuxième est que le biberon reconstruit ne retourne jamais à position zéro après un essai raté, pour éviter que des biberons placés très près de la position de récompense soient comptabilisés au même titre que des biberons sans aucune progression. L'algorithme de reconstruction a été testé de plusieurs manières et aucun moyen parfait n'a pu être trouvé pour que la correspondance soit parfaite, étant donné les limitations décrites. Dans tous les cas, il faut savoir que l'algorithme de reconstruction est plus « parfait » que l'algorithme en temps réel, et que de plus il traite les données électrophysiologiques de l'essai et de l'attente de la même manière.

Nous pouvons désormais avec ces valeurs évaluer deux choses : la certitude que le neurone a bien montré des modulations significatives à cette session, et l'effet du conditionnement, c'est-à-dire sa force, son degré. La première est donc un résultat binaire nous disant que le neurone est ou non conditionné à cette session. Il va dépendre du nombre d'essais (N ~ 50), puisque le théorème central limite nous certifie que les moyennes de temps trouvées s'approchent de la « vraie » valeur moyenne avec N croissant. Nous utilisons pour cela un test-t bilatéral à deux variables indépendantes, avec un seuil de confiance de 0.01. Pour évaluer la force, la taille de l'échantillon n'intervient plus, hormis le fait qu'il est déjà contenu dans la variance, et c'est la comparaison des moyennes qui va donner l'effet de conditionnement (EC), par une différence normalisée à l'écart-type des deux distributions :

$$t_{test} = \frac{\mu_A - \mu_E}{\sqrt{\frac{\sigma_A^2}{N_A} + \frac{\sigma_E^2}{N_E}}} \quad ; \quad EC = \frac{\mu_A - \mu_E}{\sqrt{\sigma_A^2 + \sigma_E^2}}$$

avec μ, σ et N étant respectivement la moyenne, la déviation standard et le nombre d'essais réussis reconstruits pour l'attente (A) et les essais (E). Les calculs qui suivent ont été réalisées pour chaque phase du protocole unilatéral sans punition (sans recul du biberon quand le taux de décharge est sous les deux seuils).

2.5.ii Analyse des latences et rang d'activation

Pour le calcul des latences individuelles par essai, nous avons convolué le taux de décharge non lissé sur [-2 s +2 s] autour du début de l'essai avec un motif qui simule une augmentation rapide d'activité : h' = [2,5 2 1 0]. Le taux de décharge est calculé toutes les 20 ms sur une fenêtre glissante de 100 ms. La convolution, qui n'est qu'un produit scalaire, donne de grandes valeurs lorsque sont à la fois vérifiées une bonne correspondance

entre la forme de l'évolution du taux de décharge et une grande amplitude absolue, c'est-à-dire une forte augmentation du taux de décharge en espérant que notre motif correspondra à l'allure de chaque augmentation. Cela n'est pas forcément le cas, mais il fallait soit proposer un motif qui corresponde à peu près à toutes les augmentations, soit un motif différent par fichier, ce qui aurait rendu les comparaisons difficiles et le travail fastidieux. Pour détecter une augmentation de taux de décharge, il nous faut auparavant procéder à une estimation du taux de décharge de base. Le taux de décharge peut fluctuer juste avant l'essai, si le rat bouge par exemple ou pour d'autres raisons, ce qui perturbera la mesure immédiate du taux de décharge de base. Par ailleurs, le taux de décharge peut fluctuer de manière significative au cours d'une session, donc la moyenne de celui-ci n'est pas appropriée ici. Nous avons donc choisi la fenêtre de temps [-2 s 0 s], sur les 5 derniers essais, pour tempérer les fluctuations impromptues. A partir de la moyenne et la variance du taux de décharge de base déjà convolué, l'on peut calculer un score Z (déviation standard au-dessus de la moyenne). Une première estimation de la latence se trouve à l'endroit où le score Z dépasse 3. Ensuite, pour affiner, nous regardons sur cet intervalle de 100 ms quand le score Z du taux de décharge, calculé sur des intervalles de 20 ms, dépasse 3, divisé pour rester équitable par somme(h') = 2,5 + 2 + 1 = 5,5. Cela donne une latence plus précise, que l'on peut reporter sur un graphe Raster. Si la latence n'est pas détectée, cela peut provenir de trois raisons : le taux de décharge n'a pas assez augmenté, et le rat n'a pas obtenu de récompense (nous comptons cela comme un échec), le rat a obtenu la récompense et le taux de décharge était déjà haut au moment du passage à l'essai, ou l'augmentation n'a pas été suffisamment franche (et l'on n'assigne aucune valeur à la latence). Pour le calcul qui suit, la précision supplémentaire sur les 20 ms n'est d'aucune nécessité, puisque nous faisons le compte du nombre de latences dans chaque fenêtre de 100 ms après le début de l'évènement. Une fois regroupé le comptage, l'histogramme contient en général un pic, et nous retenons cette valeur comme le mode de la latence, à savoir l'intervalle probable dans lequel la latence d'un essai va tomber. S'il y a plusieurs pics, nous en prenons la moyenne. Cette mesure peut être effectuée pour chaque session. Notre but étant de savoir avec quelle rapidité un neurone peut répondre de manière répétée, nous avons effectué ce calcul seulement pour la meilleure session de chaque neurone, en termes d'effet de conditionnement EC, même s'il est possible qu'une autre session avec un bon effet de conditionnement ait donné une valeur plus faible.

Nous pouvons détecter avec moins d'incertitude une augmentation d'activité, si nous moyennons l'activité de tous les essais pour une session. Cela nous donne l'HPE, qui ne contient cependant pas l'information du nombre de réussites, ce pourquoi il nous fallait les latences individuelles. L'HPE est calculé pareillement sur [-2 s +2 s] centré sur le début de l'essai, pour le neurone conditionné (NC), mais également cette fois-ci sur les autres neurones enregistrés pendant l'expérience. Cela nous permettra d'effectuer des comparaisons sur la réactivité des neurones au démarrage de l'essai. Comme pour les latences individuelles, nous avons utilisé des intervalles de 100 ms, avec un pas de 20 ms, et nous avons comparé l'activité de chaque case de temps positif avec la période pré-essai. Nous avons apporté une légère modification, puisque nous avons remarqué (puis confirmé, voir Partie II.3.2.i ci-dessous) que pour certains neurones, la variabilité s'accroissait pendant la période d'attente, ce qui retarde ou annule pour ces neurones la détection de latence. Nous avons donc pris comme variance la moyenne, comme pour un processus de Poisson supposé refléter la nature intrinsèque des neurones corticaux (Churchland et al., 2006b), divisée par le nombre d'essais. Le calcul du score Z ainsi effectué ne pénalise pas les neurones trop variables. Pour s'assurer que l'augmentation du taux de décharge ne proviendrait pas juste d'un intervalle par hasard, nous choisissons de trouver 6 scores Z consécutifs supérieurs à 2. Comme il y a 5 cases glissantes, cela permet d'éviter qu'une case très haute pour une raison inconnue n'entraîne 100 / 20 = 5 scores Z consécutifs hauts. Comme précédemment encore, nous recalculons un HPE sur des intervalles de 20 ms, pour chacune des 6 cases à score Z supérieur à 2. Un deuxième ensemble de seuils (5 et 2,5 pour les deux étapes) ont été utilisés pour détecter les très hautes augmentations du taux de décharge.

Enfin, si au cours d'une session, une latence a pu être calculée pour au moins un neurone à partir de son HPE, nous pouvons définir un ordre d'activation des neurones à cette session. Dans ce but, nous avons classé l'ensemble des latences trouvées par ordre croissant. Si plusieurs neurones ont la même latence, le rang

d'activation est défini comme la valeur entière la plus proche de la moyenne des rangs avec cette latence. Nous avons effectué une partition des neurones pour pouvoir comparer les rangs d'activation sur l'ensemble des sessions en fonction de leur classe d'équivalence : neurone conditionné à cette session, neurones précédemment conditionnés, neurones jamais conditionnés.

Nous avons également construit un outil dont la mesure contient à la fois la vitesse de la réaction du neurone et la force de cette réaction. Pour cela nous utilisons les valeurs de l'HPE, et sélectionnons les scores Z supérieurs à deux. Nous intégrons les petites aires des valeurs de l'HPE à chaque intervalle de 100 ms. Cependant nous ne comptons que les valeurs pour lesquelles la courbe dépasse 2, ce qui approche la règle de déplacement du biberon : rien ne se passe si le taux de décharge est trop bas, puis au dépassement du seuil, la vitesse fait un saut (aire au-dessus de 0), puis croît de manière affine pour des valeurs plus grandes. Cette aire n'est calculée que sur 500 ms pour ne tenir compte que des réactions rapides. Nous avons au travers de cette mesure établi une comparaison entre les trois catégories vues précédemment, ainsi qu'une discrimination au sein même des NC, entre les deux catégories de neurones étudiés (voir 2.5.iv ci-dessous)

2.5.iii Variabilité

Après une session, la variabilité de chaque neurone a été calculée en regardant les statistiques du nombre de PA dans chaque intervalle de 200 ms au cours de la période d'attente. Cela représente la variabilité inter-essais de l'activité du neurone, et se calcule simplement en divisant la variance du décompte de chaque essai par la moyenne de celui-ci. Cela donne précisément le Facteur de Fano (FF), mesure qui donne 1 pour un processus idéal de Poisson, comme on peut l'attendre des neurones corticaux dont la variabilité intrinsèque est supposée être proche de Poisson (Churchland et al., 2006b). Nous avons effectué une partition des neurones comme précédemment : neurone conditionné à cette session, neurones précédemment conditionné, neurones jamais conditionnés. A cela nous avons une autre catégorie qui nécessairement recoupe la deuxième et la troisième : l'ensemble des neurones qui ont une latence mesurable pour cette session, excepté le NC. Nous prenons donc en charge avec cet ensemble les neurones a priori impliqués dans la tâche, pour étudier leur comportement pendant l'attente, et le comparer à celui du neurone conditionné (NC). Pour chaque intervalle de 200 ms, nous avons testé si chacune des catégories se trouvait statistiquement au-dessus (test U de Mann-Whitney, à seuil de confiance 0.01). Nous avons par ailleurs sélectionné deux temps spécifiques, un au début de l'attente et un à la fin, respectivement 1 s et 11 s. Nous avons évité la première seconde de l'attente afin d'éviter les effets successifs à la fin de la récompense précédente et au retour soudain et rapide du biberon à sa position initiale, et la fin de l'attente pour s'assurer de ne pas manquer de valeurs, puisque l'attente dure entre 8 et 12 s. Pour ces deux temps représentatifs, nous pouvons tracer la variabilité en fonction de la distance d'un neurone au NC, à partir de la topographie du peigne de microélectrodes, afin de détecter une possible tendance dans l'espace. Les deux rats munis de tétrodes ont été écartés de cette analyse, car nous n'avions aucune certitude sur la position géographique des électrodes au moment de l'implantation, et parce que les lésions par microstimulation intracorticale sont trop grossières pour permettre de faire cette carte par histologie. La distance maximum entre un neurone et le NC est de 2 mm. Nous avons divisé ce segment [0 mm ; 2 mm] en 8 intervalles de longueur identique, assez pour permettre au NC d'être isolé dans l'intervalle de référence, tout en permettant d'éviter que des intervalles soient dépourvus de neurones.

2.5.iv Type d'unités

Puisque nous n'avons pas connaissance a priori du type de cellules dans le cortex moteur que nous ciblons, nous avons établir un critère pour permettre de dissocier les unités dites régulières, probablement des cellules pyramidales excitatrices, de celles dites à décharge rapide, probablement des interneurones inhibiteurs GABAergiques (Murray & Keller, 2011). Pour ce faire, nous avons calculé le temps écoulé entre le pic et le creux de la forme du PA, moyennée sur l'ensemble des PA d'une session avec ce neurone. Avec cette valeur pour chaque neurone, nous traçons une distribution de ces délais pour toutes les cellules que nous avons enregistrées. Nous nous sommes en fait seulement servis des huit rats concernés par la présente analyse ($N_{cellules}$ = 173) et non de l'ensemble des rats enregistrés pendant la thèse. Cela a néanmoins suffi à produire une distribution bimodale, censée refléter les propriétés des deux catégories de neurones que nous voulons déceler (Atencio & Schreiner, 2008). Entre les deux pics de la distribution, nous pouvons tracer une frontière approximative qui déterminera si un neurone appartient à l'une ou l'autre de ces catégories. La limite a été estimée à 330 µs (voir Figure 14). Si le délai est inférieur à cette valeur, le neurone sera désigné comme unité à décharge rapide, sinon unité à décharge régulière. Cette distinction n'a été faite que parmi les dix-sept NC ; pour seize d'entre eux, le délai était à au moins 100 µs de la frontière et 33 µs pour le dernier, ce qui laisse plus de doute pour celui-ci.

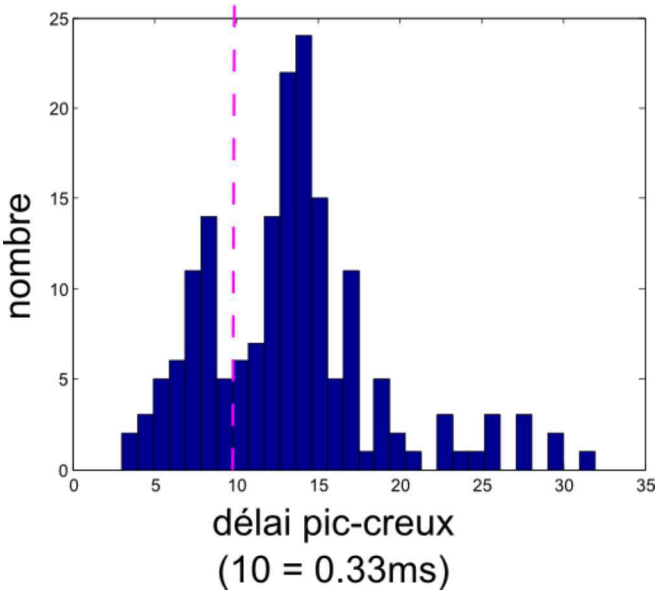


FIGURE 14 : Histogramme des délais entre le pic et le creux de la forme moyenne des PA de 178 neurones. La limite de la bimodalité unités à décharge rapide / unités à décharge régulière est tracée en pointillée.

3. RESULTATS (CONTROLE UNIDIRECTIONNEL)

3.1. PERFORMANCE

3.1.i Modulation du taux de décharge

Au total, 109 rats ont été utilisés à l'UNIC, dont 12 sur la voiture uniquement, 15 dans les deux tâches (voiture et actuateur), et 82 avec l'actuateur uniquement. En ce qui concerne les opérations, 42 n'ont pas été implantés ou ont servi à un perfectionnement chirurgical, 13 sont décédés en cours de chirurgie (anesthésie), et 54 ont été opérés avec succès. Une douzaine de rats a perdu leur implant dans les deux semaines qui ont suivi l'opération, le plus souvent à cause des forces exercées par la restriction. Ces statistiques ne reflètent pas l'évolution positive en termes d'opération, et surtout de stabilité de l'implant. En rajoutant des vis, et en s'assurant de laisser le moins de contact possible entre l'espace sous-cutané et l'air, et grâce au dernier moyen de serrage par bras magnétique, ces problèmes ont quasiment tous disparus.

Nous ne présenterons dans cette sous-partie de résultats que ceux obtenus par le dernier protocole (texte fixée avec le bras et actuateur 1D). En effet, il est difficile de grouper les données obtenues dans les différents protocoles, à la fois du fait des différences et des changements dans le protocole, et de leur non-reproductibilité. C'est ainsi que les expériences effectuées dans la voiture ou dans la cage sans restriction (voir Annexe 3) ne seront pas exposées. Cette sous-section concerne uniquement les rats qui ont pu être entraînés avec un protocole fixe, avec un seul neurone et pendant plus d'une session. Dix-sept neurones ($N_{neurones}$ = 17) ont subi le protocole de conditionnement opérant, sur 8 rats : 6 neurones pour 1 rat, 3 pour un autre, 2 pour deux autres et un seul neurone pour les 5 rats restants.

Le neurone conditionné avec succès a modulé son taux de décharge au-dessus du seuil pendant les essais afin que le biberon se rapproche de la gueule de l'animal. Une fois assez proche, le rat pouvait boire librement pendant 3 s. La modulation de l'activité a été significativement plus haute que celle prédite par l'activité durant l'attente. Cette modulation différentielle d'activité est refletée par les reconstructions de la cinétique de la bouteille contrôlées par l'activité enregistrée respectivement pendant l'attente et pendant l'essai. Nous avons utilisé les positions reconstruites pendant l'essai au lieu des positions réelles enregistrées pendant l'expérience, pour rendre ces positions strictement comparables à celles obtenues avec la reconstruction pendant l'attente. Nous avons toutefois confirmé que la position reconstruite (Figure 15A, courbe noire) et réelle (Figure 15A, points rouges) étaient en étroite correspondance. Nous avons défini un délai d'obtention de la récompense comme l'instant où la position reconstruite de la bouteille entre dans la zone de récompense (Figure 15A). Le délai d'obtention de la récompense moyen par session reste inchangé pour les trois premières sessions et décroît progressivement au cours des sessions suivantes, alors que le délai d'obtention de la récompense calculé avec l'activité de l'attente reste inchangé au cours des sessions. Nous avons estimé la significativité du conditionnement et l'intensité de l'effet de conditionnement EC par session en comparant les délais d'obtention de la récompense pendant l'essai et pendant la période d'attente (voir 2.5.i ci-dessus, et Figure 15B).

Nous n'avons oservé qu'un seul cas d'échec où la décharge du neurone n'a jamais pu être conditionnée significativement à aucune des 10 sessions que le rat a subies. Le protocole a été arrêté pour neuf autres cas, car le neurone a été perdu ou difficile à suivre, et sept neurones ont suivi toutes les étapes du protocole unidirectionnel avec succès. La Figure 15C décrit la capacité générale de notre protocole à conditionner les neurones que nous avons sélectionnés. La Figure 15D montre l'effet moyen du conditionnement à chaque session successive. Nous avons effectué une régression linéaire sur le pourcentage et la différence normalisée EC, chaque droite ayant un coefficient positif (Figure 15B: $r^2 = 0.69$, $p = 7.10^{-5}$; Figure 15C: $r^2 = 0.82$, $p = 2.10^{-6}$). Nous concluons que le conditionnement marche sur la plupart des neurones et que plusieurs sessions sont en général nécessaires pour un fort effet. Cette tendance a lieu alors que la durée maximale autorisée de l'essai diminue et que le temps d'activité au-dessus du seuil minimal nécessaire pour obtenir la récompense augmente (Figure 15E). Cette augmentation de la difficulté survient quand le rat réussit la tâche précédente.

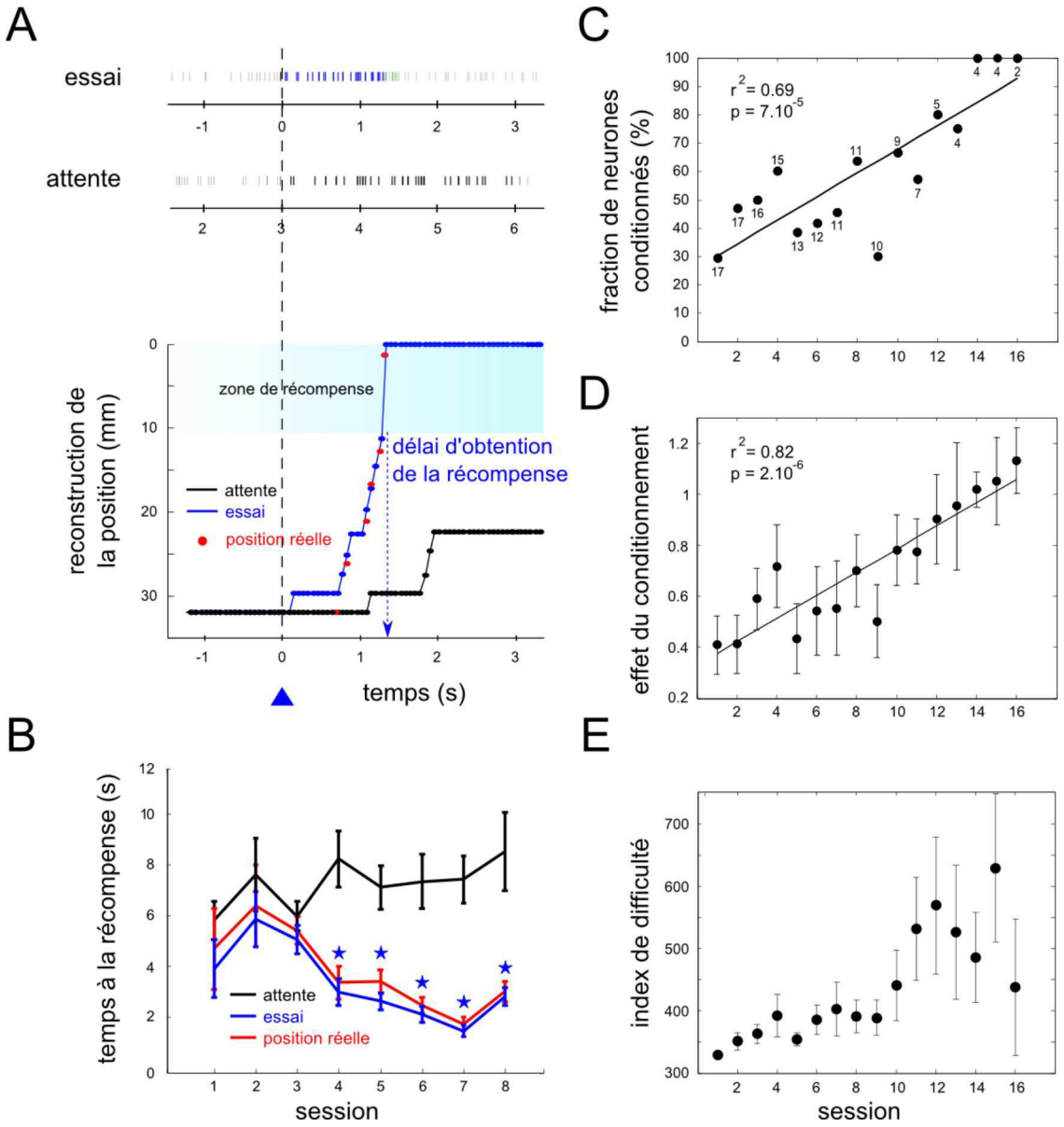


FIGURE 15 : (A) Reconstruction à partir des PA survenant pendant l'essai (haut : PA en bleu, bas : courbe bleue) et pendant l'attente (en noir). La reconstruction est comparée avec les données réelles sur un essai pour les coordonnées clés qui ont été enregistrées sur fichier (points rouges). (B) Critère de conditionnement pour plusieurs sessions successives sur un même neurone, en utilisant l'activité de l'essai (courbe bleue) et celle de l'attente (courbe noire). Les étoiles indiquent un conditionnement réussi. Les statistiques réelles sont indiquées (courbe rouge). Les barres verticales représentent l'erreur type de la moyenne. (C) Pourcentage de neurones qui ont été conditionnés à chaque session, suivant le critère précédent (étoile en B). Le nombre à côté des points indique le nombre de neurones utilisés pour faire ces statitisques à cette session. (D) Effet du conditionnement moyenné à chaque session pour tous les neurones conditionnés présents à cette session. Une régression linéaire est tracée. (E) Niveau moyen de difficulté pour chaque session, indiquant le temps maximal passé au-dessus du seuil haut pour obtenir la récompense, en millisecondes.

Cependant, elle n'intervient pas en théorie dans les valeurs de conditionnement que nous calculons à chaque session, car l'augmentation de la difficulté est valable tout autant pour la reconstruction pendant l'essai que pendant la période d'attente. En fait, elle ne fait juste que diminuer au total le nombre de renforcements obtenus par le rat. Cela ne signifie pas au contraire que le rat sera moins efficace, car un défi plus élevé peut justement pousser le rat à produire un effet plus grand. En fait contrairement à d'autres groupes qui ajustent constamment la difficulté des tâches pour obtenir des taux de succès à 35 %, taux qu'ils considèrent comme optimal, nous avons préféré laisser un taux élevé, pour ne pas augmenter le stress du rat. En particulier, le taux de succès pendant les meilleures sessions, comme nous allons le voir, est parfois de 100 %.

3.1.ii Temps de réaction par essai

L'effet de conditionnement n'indique pas si la modulation d'activité intervient tard après le début de l'essai, rapidement, ou même en anticipation de l'essai. Nous avons cherché à déterminer à quelle vitesse un neurone moteur est susceptible de réagir à la présentation d'un évènement (ici chaque début d'essai), et avec quelle régularité. Notre but est de définir le degré de confiance qui peut être donné à la décharge d'un neurone. Pour ce faire, nous avons sélectionné la meilleure session pour chaque neurone, en choisissant le plus grand effet de conditionnement. Cela nous permet de définir une borne inférieure à notre estimation. Sur un graphe Raster centré sur le début de chaque essai, nous avons indiqué la latence individuelle de chaque essai, si celle-ci est mesurée (Figure 16A). Le pic de la distribution de ces latences individuelles est mis en exergue en-dessous du graphe précédent. Ce pic, ou mode des latences individuelles, a été déterminé pour chacun des dix-sept neurones, et donne une bonne estimation du temps de réaction que l'on peut espérer d'un neurone. Nous avons construit l'histogramme de ces modes. Il se trouve que treize des dix-sept neurones ont un pic d'abscisse inférieure à 500 ms, et huit d'entre eux réagissent très régulièrement avant 200 ms après le début de l'essai (Figure 16C). Ces temps de réaction incluent seulement les latences qui ont pu être mesurées. Pour certains neurones, même durant leur meilleure session, le neurone n'a pas augmenté significativement son taux de décharge durant certains essais et a manqué des récompenses. Pourtant, parmi les huit neurones les plus rapides sus-cités, sept ont obtenu la récompense durant tous les essais de leur meilleure session (78 essais sur l'exemple en illustration), et le dernier a obtenu la récompense dans 98 % des cas, ce qui au total pour ces huit neurones représente un échec sur cinq cents essais, soit un taux de réussite de 99,8 %. Cela montre que pour presque la moitié des neurones étudiés, l'augmentation du taux de décharge est à la fois fiable et générée très rapidement. Toutes ces constatations ont été effectuées alors qu'aucune règle stricte n'impose à l'animal de réagir aussi vite pour obtenir la récompense, étant donné que la durée de l'essai se situe entre 7 et 30 s. Cela montre que malgré la présumée variabilité de la réponse au niveau du neurone unitaire, plusieurs NC ont montré une faculté de produire systématiquement une augmentation rapide de leur taux de décharge.

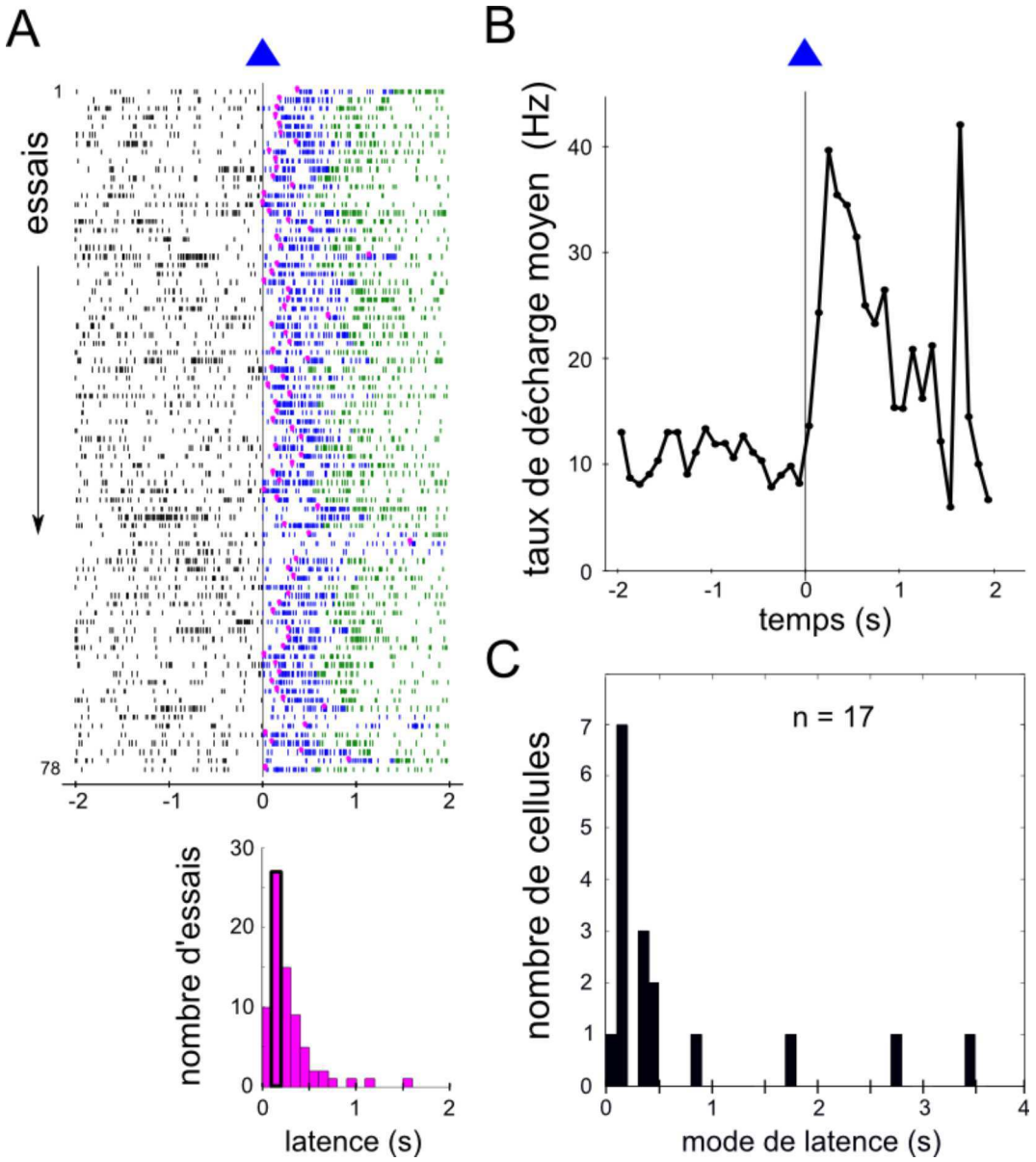


FIGURE 16 : (A) Graphe Raster de l'activité du neurone conditionné autour du début de l'essai (t = 0). Les petites barres représentent l'occurrence des PA et elles sont coloriées en fonction de la phase de l'expérience à ce moment-là (noir : attente ; bleu : essai ; vert : récompense). Les triangles magenta marquent la latence du temps de récation à chaque essai (haut). Le dénombrement des latences est regroupé par intervalles de 100 ms, et le pic est mis en évidence (bas). (B) HPE du graphe montré en A. Cela représente la moyenne d'activité sur tous les essais de la session. (C) Distribution des pics pour les 17 neurones, par intervalles de 100 ms.

Parmi les unités classées comme unités à décharge rapide, 60 % ont un pic de temps de réaction inférieur à 500 ms. Pour les unités à décharge régulière, cette proportion n'est que de 29 %. De plus, toutes les unités ayant un pic au-delà de 1 s sont classées comme unités à décharge régulière. Ces différences dans la distribution des pics pour les deux types de neurones ne sont pas significatives (test de Mann-Whitney U, p = 0,07). La moyenne du taux de décharge d'un neurone n'est pas corrélée au pic de la distribution des latences individuelles (test de Mann-Whitney U, p > 0,02). Néanmoins, cette tendance montre que les interneurones inhibiteurs putatifs sont au moins aussi susceptibles d'être conditionnés que les neurones excitateurs du cortex moteur.

Pour finir, nous avons calculé la force d'activation dans les 500 ms après le début de l'essai, qui combine en une même mesure la réactivité et l'intensité du taux de décharge. Nous avons utilisé cette mesure pour chaque neurone au cours de sa meilleure session (Figure 17). La tendance semble indiquer une faculté plus élevée à moduler rapidement pour les unités à décharge rapide. Il faut toutefois rappeler que le terme est trompeur car certaines unités à décharge rapide ont un taux de décharge plus faible que certaines unités à décharge régulière.

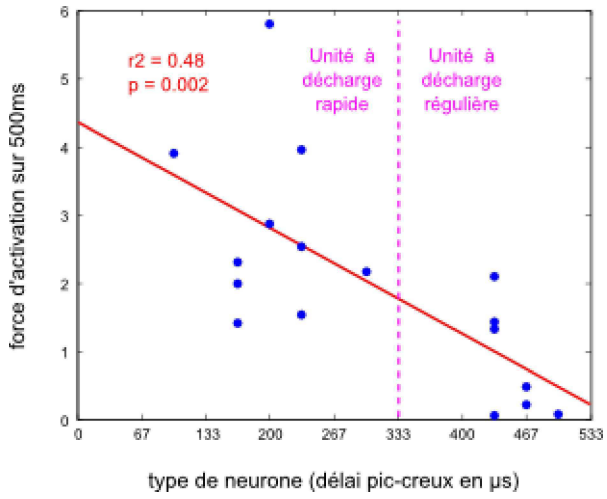


FIGURE 17 : Force d'activation au début de l'essai durant la meilleure session de chaque neurone conditionné, en fonction de sa classe putative.

3.1.iii Conditionnement de motifs temporels

Malgré les problèmes techniques de redémarrage de l'ordinateur, nous avons pu entraîner deux neurones en utilisant pour le conditionnement opérant les corrélations entre ces deux neurones, typiquement en renforçant ou pénalisant les occurrences de PA d'un neurone puis de l'autre entre 0 et une trentaine de millisecondes. Les neurones sont restés stables. Malheureusement nous avons plusieurs fois changé de règles, ce qui a pu pénaliser l'apprentissage. Les règles sont malgré tout restées fixes pendant sept sessions, mais cela n'a pas suffi à produire un conditionnement marqué. Contrairement au conditionnement du taux de décharge, les possibilités sont ici innombrables, et le succès peut dépendre du cross-corrélogramme de départ entre les neurones et des règles de modifications que nous fixons. Nous n'avons qu'à la dernière session utilisé des règles de renforcement à la fois positive pour neurone 1 -> neurone 2 et négative pour le contraire, ce qui aurait peut-être aidé à favoriser un conditionnement temporel si nous avions pu poursuivre les sessions. En effet, une règle de renforcement uniquement positif pourrait uniquement être satisfaite par une augmentation du taux de décharge, ce qui serait peut-être l'alternative adoptée plus facilement par le cerveau. Ce n'était pas le cas chez nous, où ni le taux de décharge ni les motifs temporels ne semblent avoir été significativement conditionnés. Le conditionnement de motifs temporels, comme la littérature semblait l'indiquer (voir 1.2.i ci-dessus), paraît plus difficile que le conditionnement du taux de décharge, même si le manque d'exhaustivité dans notre approche ne permet pas de conclure définitivement que les motifs de décharge entre neurones (et sur un même neurone) ne sont pas possibles.

3.1.iv Avec plusieurs neurones

Au départ, nous pensions comparer les qualités de contrôle en fonction du nombre de neurones utilisés, et nous ne nous sommes pas restreints à un neurone. Si la faculté de conditionnement de plus de deux neurones est à l'heure actuelle difficile à évaluer, puisque les coefficients étaient en général adaptatifs et qu'il est rare que nous ayons pu garder intact un tel ensemble de neurones suffisamment longtemps pour être conditionné, nous avons pu constater que le taux de décharge de deux neurones peut être modulé rapidement pour deux unités différentes. En accord avec le travail de Fetz et Baker (Fetz & Baker, 1973), nous avons constaté qu'il est possible de faire évoluer les taux de décharge de manière opposée par conditionnement opérant. Ici, nous avons même pu constater que la réponse se fait de manière rapide, et non moyennée sur plusieurs minutes (voir Figure 18). L'HPE montre une augmentation rapide pour le neurone dont le taux de décharge est assigné d'un coefficient positif (x 2) et une diminution tout aussi rapide pour le neurone dont le taux de décharge est assigné d'un coefficient négatif (x -1). Il se trouve en fait que le contrôle a été fait sur seulement une partie des PA car pour chacun de ces deux neurones, car pour chaque électrode une 2^{e} unité (non utilisée pour le conditionnement) et la 1^{e} unité correspondent, d'après la distribution des IEP, à un même neurone. La figure ci-après montre la modulation moyenne après l'essai pour chaque neurone, en groupant dans chaque cas les 2 unités. Par ailleurs, ce graphe montre la réaction des neurones seulement à la 2^{e} séance de conditionnement, alors qu'aucun de ces neurones n'avait été entraîné précédemment (voir Figure 18A). Pour indication on a tracé la somme pondérée du graphe précédent avec les coefficients décrits plus haut, pour la 1^{e} session et la 2^{e} (voir Figure 18B).

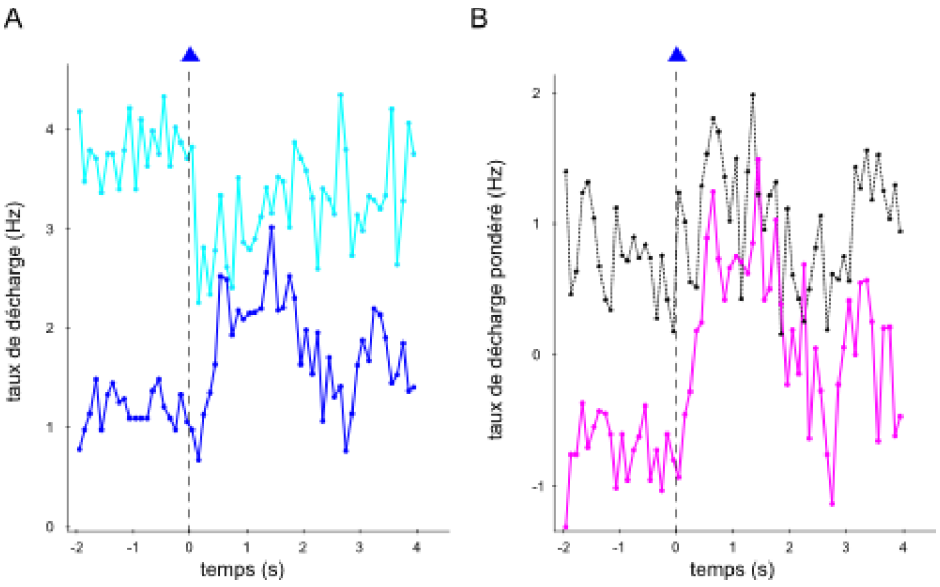


FIGURE 18 : (A) Histogramme péri-évènement des deux neurones engagés dans la tâche de conditionnement (bleu : avec coefficient 2 ; cyan : avec coefficient -1) pour la 2^{e} session. (B) Histogramme péri-évènement de l'activité composite pondérée par les coefficients (noir : 1^{e} session ; magenta : 2^{e} session)

3.2. Consequences sur le signal de commande moteur

Le fait que le conditionnement soit fonctionnel sur les neurones conditionnés ne nous renseigne pas sur les propriétés et les modifications qui prennent place dans le reste du cortex, en particulier sur les autres neurones que nous avons enregistrés simultanément. Moins les neurones aux alentours réagissent et plus les propriétés du NC se démarquent des autres neurones, plus sera plausible la possibilité de conditionner plusieurs neurones ou groupes de neurones séparément et indépendamment des autres, ce qui est une des conditions nécessaires de notre paradigme pour pouvoir construire des ICM complexes.

3.2.i Activation et temps de réaction des neurones environnants

La seconde étape consiste donc à comparer le comportement des neurones environnants avec celui du NC. Pour chaque session, nous avons calculé la latence de chaque neurone (voir 2.5.ii ci-dessus). Contrairement aux mesures précédentes, celle-ci ne repose pas sur les latences individuelles qui sont plus difficiles à déterminer avec précision, mais sur l'évolution moyenne du taux de décharge autour du début de l'essai. Si une augmentation nette de l'HPE arrive après le début de l'essai, on peut définir une latence pour ce neurone et à cette session. Si nous pouvons définir la latence d'au moins un neurone pour cette session, alors il est possible de comparer les latences entre elles pour savoir qui a réagi en 1^{er}, 2^{e}, etc. Nous pouvons assigner un rang d'activation à chaque neurone qui a une latence et les trier par ordre croissant. Nous avons distingué trois catégories de neurones pour regrouper leurs statistiques sur l'ensemble des sessions, suivant si le neurone est le NC, s'il a été précédemment conditionné ou s'il n'a jamais été conditionné. La Figure 19A montre l'HPE de un ou deux neurones par catégorie. Pour chacun, nous avons indiqué, si mesurables, les latences déterminées avec un seuil à 2 ou 5 déviations standard de l'activité de l'attente (Figure 19A, petits et gros cercles). Nous avons tout d'abord trouvé que le NC répondait en moyenne plus fort que les autres neurones, sur les 500 ms après le début de l'essai (Figure 19A). Nous avons ensuite réalisé que le NC répondait plus souvent que les autres, y compris les neurones précédemment conditionnés. Nous avons enfin observé que le NC s'activait plus rapidement que les neurones des autres catégories. En effet, la répartition que nous avons trouvée est significativement biaisée vers les rangs bas pour le NC (test de Mann-Whitney U, $p < 10^{-8}$, $p < 10^{-28}$ entre les groupes 1/2 et 2/3 respectivement). Cela est particulièrement vrai pour les rangs 1 et 2, qui montrent que le NC était souvent parmi les tous premiers neurones à s'activer (Figure 19C). Pour savoir si le NC répondait à la fois vite et fort, nous avons augmenté le seuil de détection destiné à calculer les latences, de 2 déviations standard à 5 déviations standard au-dessus de la moyenne. Encore moins de neurones répondent suivant ce critère, et par conséquent moins de sessions contiennent au moins un neurone qui a une latence mesurée. Pourtant, en ne prenant en compte que ces sessions, la proportion de NC ayant un rang 1 ou 2 augmente de 33 % à 42 %, alors qu'il décroît pour les deux autres catégories de neurones (Figure 19D). En résumé, le NC réagit plus souvent, plus vite et plus fort que les neurones environnants.

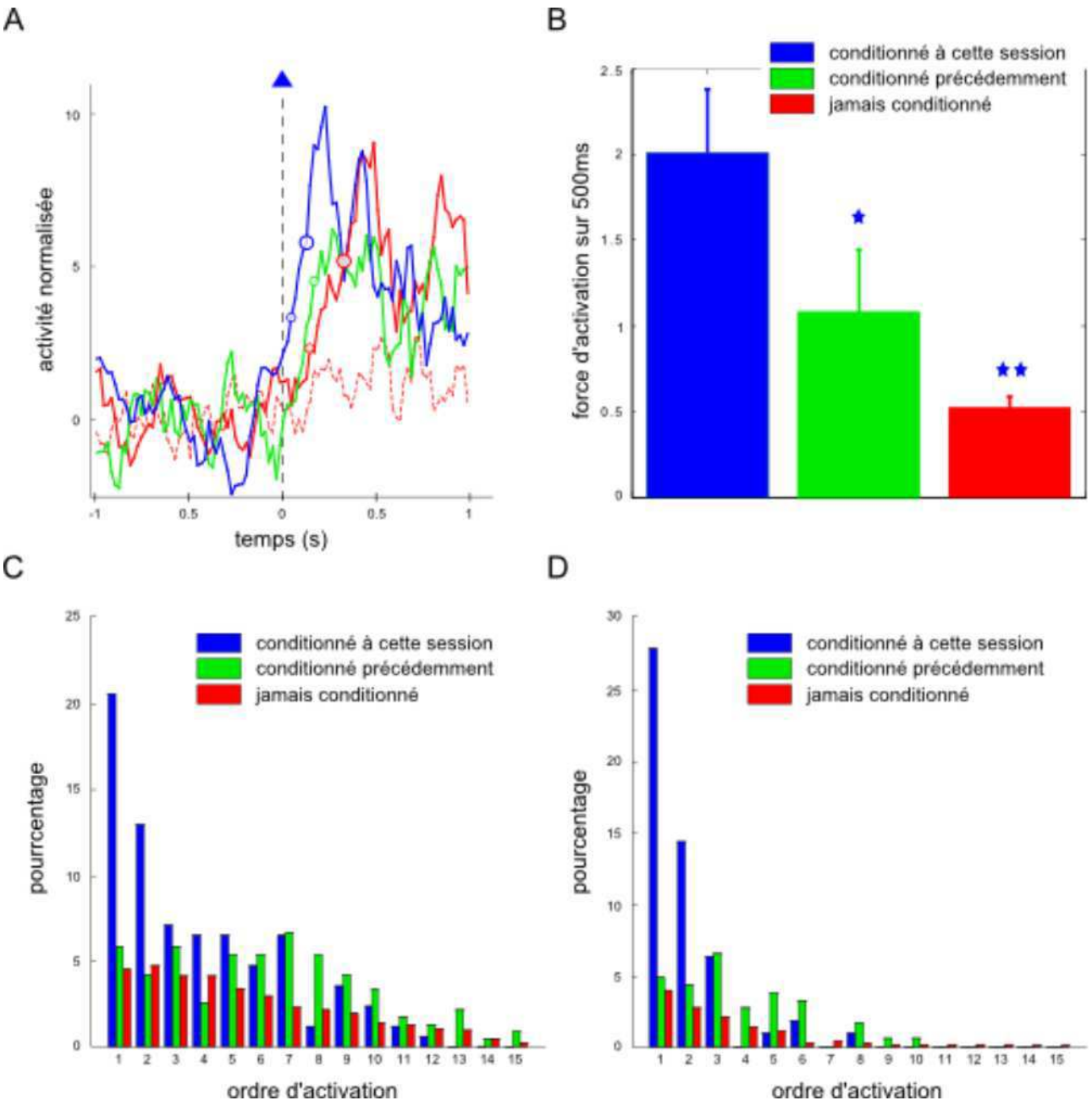


FIGURE 19 : (A) Histogramme péri-évènement normalisé et centré en zéro, pour plusieurs neurones au cours d'une même session. Seule la fenêtre [-1s +1s] est tracée pour une meilleure visibilité (bleu : neurone conditionné (NC) ; vert : neurone qui a été conditionné à une session antérieure ; rouge : neurones non conditionnés). Les petits (resp. gros) cercles transparents de différentes couleurs représentent la latence à un seuil de 2 déviations standard (resp 5 déviations standard). Le neurone rouge en ligne pointillée ne répond pas à cette session (pas de latence définie) et n'apparaît pas dans C-D. La latence du neurone vert n'est définie que pour 2 déviations standard, et ce neurone n'apparaît donc que dans C. (B) Force d'activation sur 500 ms des neurones suivant 3 catégories (bleu : NC ; vert : précédemment conditionné ; rouge : non conditionné). Cette valeur ne tient compte que de l'aire sous le HPE normalisé quand ses valeurs dépassent 2 déviations standard. Les étoiles indiquent une différence significative avec la valeur bleue. (C) Histogrammes des ordres d'activation pour toutes les sessions, basés sur la latence définie comme en B, pour un seuil de 2 déviations standard et 5 déviations standard (C & D). Les neurones sont également partitionnés en trois catégories comme en B.

3.2.i Variabilité

Nous avons mesuré la variabilité inter-essais du taux de décharge de chaque neurone au cours de la période d'attente. La variabilité a été successivement caractérisée comme représentant le degré de préparation avant

un mouvement (Churchland et al., 2006b). De plus, elle semble assister l'apprentissage ou l'adaptation dans un environnement dynamique (Faisal et al., 2008). En particulier, elle est exacerbée au moment et à l'endroit où l'apprentissage sensorimoteur est supposé se passer (Mandelblat-Cerf et al., 2009). Nous avons cherché si le NC présentait un comportement spécifique en ce sens par rapport aux autres neurones enregistrés. Pour établir une possible relation entre la variabilité et le conditionnement, nous avons séparé les neurones en deux : ceux qui ont montré un conditionnement significatif pour au moins la moitié des sessions, appelés « bons élèves » et ceux qui ont échoué dans plus de la moitié des sessions, appelés « mauvais élèves ». Nous avons quantifié la variabilité inter-essais du taux de décharge pour chaque neurone pendant la période d'attente en utilisant le Facteur de Fano (FF). Nous avons observé qu'au début de l'essai, il n'y avait aucune différence significative entre la variabilité du NC et les autres neurones, pour les deux catégories (Figure 21 A & C). La variabilité moyenne des bons élèves augmente toutefois de manière appuyée au cours de la période d'attente (Figure 21A, courbe bleue) comparée à celle de la moyenne de la population (Figure 21A, courbe rouge ; test de Mann-Whitney U, $p < 0,01$ sont représentés par une étoile bleue), alors qu'aucune tendance n'est visible pour les mauvais élèves (Figure 21C).

Pour vérifier que cette augmentation ne résulte pas uniquement du fait que nous avons nous-mêmes choisi les NC, nous avons tracé la courbe moyenne de variabilité pour les neurones précédemment conditionnés, mais qui ne le sont plus à cette session. La courbe montre une augmentation légère par rapport au reste de la population (Figure 21A, courbe verte), mais de manière non-significative, ce qui écarte le fait que la variabilité provienne juste d'une sélection biaisée de neurones plus variables que la moyenne. Pareillement, pour tester la possibilité que la variabilité inter-essais proviendrait du fait que des motifs neuronaux destinés à faire bouger le biberon seraient déclenchés en anticipation du début de l'essai, nous avons calculé la variabilité des neurones qui répondent au départ de l'essai, c'est-à-dire les neurones dont la latence (à 2 déviations standard) était définie. La courbe, à l'instar de la courbe des neurones précédemment conditionnés, finit sa course légèrement au-dessus de la courbe du reste de la population, mais sans atteindre la significativité (Figure 21A, courbe cyan). La variabilité accrue ne provient donc que partiellement d'anticipation motrice ou neurale. Bien que cela ne détermine pas la nature de la corrélation, cela suggère que dans notre cas, la variabilité est soit une condition soit un corrélat de l'apprentissage.

Afin d'étudier l'organisation spatiale de l'activité des neurones enregistrés, nous avons tracé la variabilité en fonction de la distance au NC. L'augmentation est caractéristique du NC, puisque la variabilité moyenne calculée pour les neurones situés à chaque distance ne diffère pas significativement de la variabilité moyenne de la population (Figure 21B fin, test de Mann-Whitney U, les étoiles bleues indiquent une valeur-$p < 0,01$). Pour la catégorie des mauvais élèves, la variabilité du NC ne diffère pas du reste de la population, y compris pour les différentes distances (Figure 21D fin). Dans l'ensemble, ces données ne démontrent pas de tendance de la variabilité en fonction de la distance au NC. Cela exclut l'idée d'un possible gradient de variabilité ou indique qu'il est très localisé, avec une constante de longueur inférieure à 250 µm. En résumé, l'augmentation de variabilité à la fin de la période d'attente arrive bien sur le NC, pour les neurones performants à la tâche de conditionnement sur l'ensemble des sessions, mais il ne semble pas qu'elle implique une partie spécifique du cortex moteur autour de ce neurone, à l'exception possible d'une petite région.

Pour terminer, afin de confirmer que la variabilité est reliée à l'apprentissage, nous avons calculé la variabilité des bons élèves à la fin de l'attente, moyennée par groupe de deux sessions. De cette façon, nous pouvons suivre l'évolution de la variabilité les premiers jours où le protocole est testé ainsi que les suivants. Le graphe montre que la variabilité est haute pour les premières sessions du conditionnement, et décroît progressivement (Figure 20, courbe pleine bleue). Pendant les sessions tardives, la variabilité retrouve un niveau proche de celui d'un processus de Poisson. La chute de variabilité à la fin de l'attente ne reflète pas la tendance inverse de la courbe de la performance, comme celle tracée à la Figure 15D et retracée ici uniquement pour les bons élèves (Figure 20, courbe bleue en pointillés). Cela indique que la variabilité reflète plus l'apprentissage que la performance. Nous avons également tracé la course de la variabilité au travers des sessions pour les

neurones non conditionnés. Nous avons réalisé qu'elle ne suit pas la même tendance, puisqu'elle augmente légèrement au cours des sessions à partir de la session 4 (Figure 20, courbe rouge), ce qui montre possiblement une relocalisation de l'apprentissage (Mandelblat-Cerf et al., 2009) .

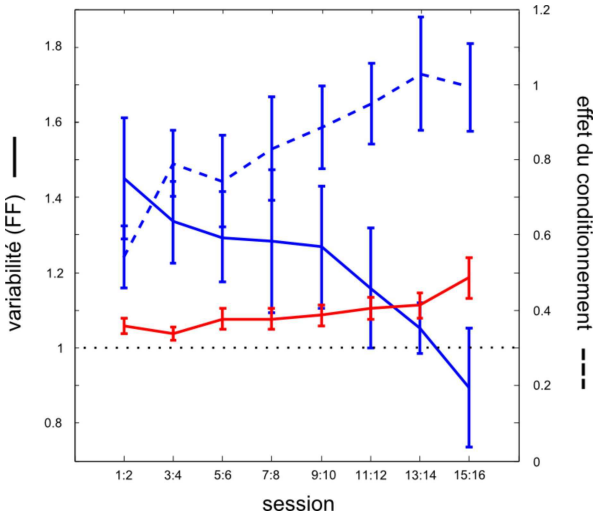


FIGURE 20: Variabilité à la fin de l'attente pour le NC, moyennée pour chaque groupe de deux sessions consécutives à partir du premier jour de conditionnement (courbe bleue pleine). Les valeurs ne prennent en compte que les bons élèves. Une autre courbe trace la variabilité des neurones non conditionnés à ces sessions (courbe rouge). La performance est représentée par l'effet du conditionnement (courbe en traits pointillés, échelle différente), comme dans la Figure 15D, mais seulement pour les bons élèves. En pointillé à une variabilité de 1 est représentée à titre indicatif la variabilité d'un processus de Poisson.

Dans l'ensemble, les résultats de cette section montrent que notre protocole de conditionnement opérant de neurones marche, et tend à montrer que dans notre cas, les neurones du cortex moteur réagissent différemment selon qu'ils influent ou non sur la tâche. En particulier les effets recherchés de vitesse de décharge et de force d'activation sont plus visibles sur le NC que sur les autres neurones enregistrés simultanément, et l'apprentissage semble d'abord se focaliser sur une partie restreinte de M1 incluant le NC, avant d'impliquer une plus grande région corticale motrice.

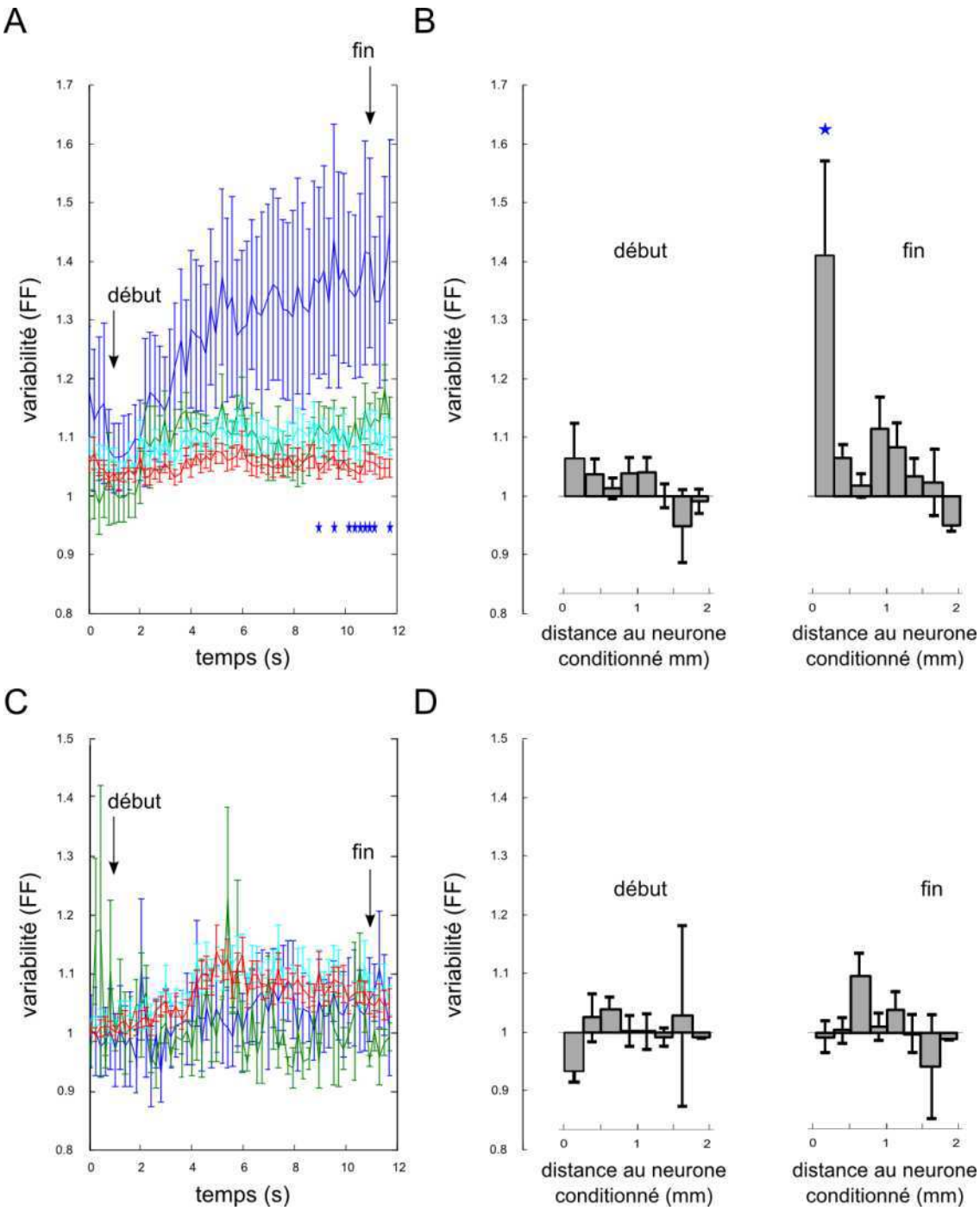


FIGURE 21 : Variabilité inter-essais pendant l'attente. (A) Décours temporel moyen de la variabilité par intervalles de 200 ms, seulement pour les sessions où un bon élève a été conditionné (conditionnement réussi pour au moins 50 % des sessions). Quatre catégories de neurones sont représentées (bleu : neurone conditionné ; vert : précédemment conditionné ; rouge : jamais conditionné ; cyan : neurone qui a une latence à 2 déviations standard définie pour la session étudiée). Les étoiles colorées indiquent une différence significative entre un groupe et la courbe rouge à un temps donné ($p < 0,01$). Les deux intervalles d'intérêt utilisés en B sont marqués par une flèche. (B) Variabilité moyenne au début de l'attente (1 s) et à la fin de l'attente (11 s), par intervalles de distance au NC. Des différences significatives à $p < 0,05$ (resp. 0,01) avec la case du NC sont indiquées par des petites (resp. grosses) étoiles. (C-D) : Similaires à A-B, mais en utilisant seulement les sessions où un mauvais neurone a été entraîné (au moins 50 % d'échec au conditionnement sur l'ensemble des sessions où il a été entraîné).

PUBLICATION 1

LEARNING AND REACTION TIME OF MOTOR CORTEX NEURONS DURING OPERANT CONDITIONING IN A BRAIN-MACHINE INTERFACE TASK.

Authors:

Pierre-Jean Arduin, Valérie Ego-Stengel, Yves Frégnac and Daniel E. Shulz

PJA conceived the project, built the setup and software, performed the experiments, analyzed the data and wrote the original manuscript. All other authors contributed to discussions, analyses, manuscript revisions and rewriting.

Affiliation:

Unité de Neuroscience, Information et Complexité (UNIC)

UPR CNRS 3293, Centre National de la Recherche Scientifique

1 avenue de la Terrasse

91198 Gif-sur-Yvette, France

Running head:

Neuronal conditioning in a BMI task

Corresponding authors:

PJ. A. and DS

Unité de Neuroscience, Information et Complexité (UNIC)

CNRS

1 avenue de la Terrasse, Bldg 33

91198 Gif-sur-Yvette, France

Tel: +33 1 69 82 34 00

E-mail : pierre-jean.arduin@m4x.org, daniel.shulz@unic.cnrs-gif.fr

Number of characters in title: 113 / 160 (model: *Journal of Neurophysiology*)

Number of characters in running head: 35 / 60

Number of words in abstract: 248 / 250

ABSTRACT

Among the different strategies used to implement a brain-machine interface, operant conditioning of neurons is a simple method that has proven robust enough to restore goal-directed movements using a prosthetic device. However, the specificity of the conditioned neuron in the local network during the conditioning has not received full attention yet. Here, several motor cortex neurons were recorded simultaneously in head-fixed awake rats and were trained to increase their firing rate in order to control the position of a 1D actuator. Each time the smoothed activity of a single unit crossed a threshold determined by the experimenter, a water bottle moved progressively towards the rat, allowing the animal to drink. Most conditioned neurons modulated their activity during trial, and the effect of conditioning increased across sessions. During the session with the highest conditioning effect, the neuron reacted consistently and rapidly after trial onset, demonstrating reliability of discharge at the single unit level, even if no specific instruction required the neuron to respond fast. Moreover, the conditioned neuron fired on average earlier and more strongly than unconditioned neighboring neurons recorded simultaneously. We observed also that the firing rate variability increased before trial onset for successfully conditioned neurons, whereas no such trend appeared for others neurons recorded simultaneously, including poorly conditioned neurons. This change in variability decreased as the conditioning effect increased. These findings suggest that modifications during training are local, and target specifically the conditioned neuron. This focused firing modulation could help design fast and multidimensional real-time prosthetic devices.

Keywords:

Electrophysiology, Behavior, Neuronal ensembles, BMI

INTRODUCTION

Knowing how the brain codes motor movement has long been a subject of great interest in neuroscience (Evarts, 1968). Unraveling the neural code would allow to decode brain input activity into reconstructed prosthetic movement. A great level of control of a robotic limb or of a cursor in real-time has been achieved in the last decade. These studies were principally based on the decoding of a large neural ensemble activity, i.e. population of dozens to hundreds of neurons (Carmena et al., 2003, Taylor et al., 2002, Velliste et al., 2008). An alternative way, envisioned a long time ago (Fetz, 1969, Fetz and Baker, 1973, Olds, 1965, Schmidt, 1980) but transposed to a real robotic device only recently (Moritz et al., 2008), consists in associating prosthesis movement rules with neural output of a small number of neurons, from one to ten. Designing the association rules does not imply knowing the neuron role and function beforehand; instead it relies on the adaptation and learning of the animal or subject – and sometimes on a co-adaptation of the algorithm rule itself (Gage et al., 2005, Marzullo et al., 2006).

In most tasks, for both strategies, the subject uses a brain-controlled output, cursor or robotic device, to reach a spatial position determined before trial start. Building useful links between brain activity and prosthetic devices requires however that the subject reacts fast and reliably, especially in the case of lower limb equilibrium perturbations. Since the brain as a whole is able to produce such fast responses, looking at a large set of neurons should allow to detect a change in the subject's intention on a short time scale. Some groups have determined the minimum number of neurons to record from to obtain a suitable control, either theoretically (Scott et al., 2001, Shadlen and Newsome, 1998) or experimentally (Georgopoulos et al., 1988, Wessberg et al., 2000), and found that it is reasonable to poll between 50 and 500 neurons. Selecting the neurons best fitted for control could lower that number by a factor of 2 to 4 (Pohlmeyer et al., 2007). But what happens at the level of a single neuron? Some studies seem to indicate that neurons follow a stochastic pattern of discharge (Lee et al., 1998, Shadlen and Newsome, 1998), that the precision of single unit activity is limited during learning tasks (Cohen and Nicolelis, 2004), and that variability arises even with highly repetitive tasks (Churchland et al., 2006a), all behaviors that are possibly due to the redundancy of the coding (Rokni et al., 2007). However never in those experiments was the activity of a single neuron constrained, as long as the population output matched the experimental expectations.

The laboratories using this last approach did not specifically based their analysis on reaction-time and consistency of a single neuron's response to an event (but see (Evarts, 1966)). Instead, the target to be reached

was purposefully made small enough to highlight control precision, thus giving less importance to speed or success rate (Gage et al., 2005, Moritz et al., 2008, Schmidt, 1980). The technical skill requirement voluntarily overlooked temporal aspects of neural reaction to trial start, in favor of spatial considerations. The results of these studies favorably tend to demonstrate the feasibility of a graded prosthetic control by recording only few neurons, and prove that the approach can compete with more widespread methods using large ensemble recordings. However, the question of speed and reliability needs to be tackled as well – for all methods – to allow the design of useful everyday life neural devices.

In the present study, motor cortex neurons of rats underwent operant conditioning one at a time. The rules were simple enough to ensure a fast reaction time: reward was granted if the smoothed activity of a single unit crossed a threshold for approximately half a second. We quantified the effect of conditioning over successive sessions, and observed on average an increase in the success rate. We selected the session with the largest conditioning effect and measured the reliability and delay of the increase in firing rate of each trial, in order to quantify the brain-machine interface (BMI) upper bound performances that can be expected at the single unit level. We then computed the average reaction time during a whole session and compared it to the reaction time of surrounding neurons recorded simultaneously, and observed that the conditioned neuron generally increased its firing rate before others, and more strongly. Finally we assessed inter-trial variability during the waiting period preceding trial onset, and recorded a gradual increase in variability throughout the waiting period, specific to the conditioned neuron in the early stages of learning, and only if the learning was effective overall.

METHODS

Animal handling and pre-training

Eight male Wistar rats weighing 250 g - 350 g, from our in-house animal facility (French Agriculture Ministry Authorization: B91-272-105), were used. Maintenance, manipulations and surgery were performed in conformity with French (JO 87-848) and European legislation (86/609/CEE) on animal experimentation. Before surgery, animals were handled gently and trained to stay in a harness and drink from a bottle containing a solution of water and glucose (strawberry syrup). While attached with a harness, the posterior limbs laid on a platform, and the forelimbs were free to move (Fig. 1A). Animals were kept at 85% of their free-feeding weight. The bottle was mounted on a one-dimensional linear actuator (Festo, Germany) perpendicular to the rat body, and moved to and away from the rat mouth on a left-right axis. During pre-operative training, the bottle followed three successive steps: 1) a waiting period (of randomized duration, between 8-12 s) of in the dark during which the bottle was kept away from the animal; 2) a rapid travel to the mouth position during which a light-emitting diode (LED) placed close to the animal was turned on to become a GO signal triggering the reward seeking behaviour in the learning phase; 3) 3 s of drinking with another colored LED. Then the bottle was moved aside back to the initial position, and a new waiting period started. Two sessions of 10-15 minutes occurred each day, consisting each of 50 repetitions approximately. The LEDs were switched on and off by a microcontroller (Arduino Diecimila, Italy).

Surgical procedure

Two days prior to surgery, the rat received subcutaneous injections of 0.1 mL of the anti-inflammatory meloxicam (Metacam 0.5 mg.kg-1) and 0.1 mL of the antibiotics cevofecin (Convenia 25 mg.kg-1) to prevent pain and infections respectively. We placed the animal in a box and induced anesthesia with isoflurane at 3%. The animal was then transferred to a stereotaxic frame. Anesthesia was maintained throughout surgery with isoflurane. The level of isoflurane was progressively decreased down to ~ 1.5 %. The ear bars were covered with Xylocaine gel and we injected 0.3 mL of Lidocaine 2% under the head skin before incision. Seven to eight screws were inserted into the skull, to ensure both a strong contact between skull and implant, and for grounding (see below). The craniotomy was drilled to aim at the forelimb or hindlimb region of the motor cortex, and the dura was resected. We implanted arrays of 32 electrodes: for six rats, we used microwire arrays of 8 rows and 4 columns with a grid spacing of 0.25mm (Microprobes for Life Sciences, MD, USA) and for two

rats, we used custom-made tetrodes distributed over an area of 0.25mm2. We aimed our recordings at a depth corresponding to layer V and once the electrode was in place, a ground wire was coiled around the ground screws (Phymep, France). Gelfoam was applied around the upper part of the electrodes outside the brain. Drops of cyanoacrylate were sparsely spread on the dry skull right before covering the exposed skull with dental acrylic (Henry Schein, USA). Finally, a piece of polyvinyl chloride (PVC, custom-made) was embedded in the dental cement to allow head-fixation in subsequent training sessions (see below). The rat received a saline injection intraperitoneally before the anesthesia was stopped. Food was accessible ad libitum for 5 days during which the rat was closely looked after to check proper recovery. Drops of an oral solution of meloxicam were given if signs of pain or disturbance were noticed.

Head fixation

The rat was then submitted to the same food deprivation protocol than before surgery. The training sessions were similar and the rat was taught to accept a strict head-fixation ensured with a 3D articulated arm (NMG700030, Noga, Germany) whose extremity (NFA1100) mated with the PVC piece glued to the skull. With that device, the rat mouth could be positioned precisely in front of the bottle in the drinking position. The four limbs were still free to move as above (Fig. 1A).

Data acquisition and control of the behavioral setup during training

Neuronal activity was recorded and processed in real-time (Cerebus hardware, BlackRock Microsystems, UT, USA). Each electrode output was amplified, filtered and sampled at 30 kHz. Spikes were sorted online (Central software, BlackRock Microsystems). Manual classification of spike sorting was performed before each session, using a template-matching method: assignment of a waveform to a unit depended on whether it crossed all the criterion windows drawn by the experimenter (Fig. 1B, inset). A refractory period in the inter-spike interval criterion was used to evaluate whether the sorted unit was a single neuron. All information was sent to a computer (Dell Intel QuadCore at 2.66 GHz, 3.24 Gb of RAM, OS Windows XP) via a fiber-optic data link. A custom-made software (Eclipse Qt C++) read in the spike information in real-time and commanded the linear actuator holding the bottle through a serial 56k bauds communication. The instantaneous bottle position was recorded on the same file through another serial port.

Neuronal control of the bottle position

Training broke down into the same three steps described above for the pre-training period. However during the second step (the trial), the bottle did not move automatically towards the rat mouth as before electrode implantation, but was submitted to neural rules whose outcome was established on fly on the basis of the ongoing recorded activity. A single unit was chosen as the "operantly conditioned neuron", for controlling the bottle position. Criteria for selection were stability of recording over days, high signal-to-noise ratio, wide firing rate distribution and modulation with limb movement. During the experiment, spiking activity was computed every 62.5 ms, and was smoothed over 500 ms by convolving each spike with a continuous filter $h(t) = 2 * (0.5 - t)$ if $t \in [0\ 0.5]$ second and $h(t) = 0$ otherwise. The instantaneous firing rate relative to a threshold determined the bottle speed. When the first light was turned on (playing the role of a "GO" signal and marking the trial onset), the neuron had to increase its firing rate above the high threshold in order to make the bottle come towards the mouth (Fig. 1B). The speed increased when the firing rate 'f' increased: $v(f) = v0.(f - \text{thresholdlow}) / (\text{thresholdhigh} - \text{thresholdlow})$ if $f \geq$ thresholdhigh, $v(f) = 0$ otherwise. One low threshold and one high threshold were reevaluated every 3 trials. Their value was set respectively to 10 % and 90-94 % of the firing distribution during waiting or trial previous periods. The high threshold level depended on the rate of success and time-to-reward of the last 5 trials. We carried on the conditioning of the same neuron in the next session unless one of three conditions occurred: 1) the neuron was trained successfully up to the highest level of difficulty; 2) the recording of the neuron's activity was lost, or its waveform or firing rate changed too much to ascertain that it was the same neuron; 3) ten successive sessions were not sufficient to induce successful conditioning. Maximum trial length was set to 30 s for the first session and was progressively decreased to 7 s. The speed of the bottle v0 also decreased, from ~ 3 cm.s-1 to ~ 1 cm.s-1 with proficiency, in order to force stronger evoked responses. The number of conditioned neurons per animal ranged from 1 to 6.

Conditioning criterion

All spiking activities were analyzed with a custom-made program (Eclipse Qt C++). Results were displayed with the same software or in Matlab (Mathworks Inc., MA, USA). Because the bottle speed relation to neural activity was non-linear, we did not simply look at firing rate distribution differences between trial and waiting period. Instead, we took into account the non-linear dependence on the high threshold by reconstructing the movement of the bottle during those two periods. We compared statistically time-to-reward from trial start and an estimated time-to-reward using neural activity between 3s and 6s of the waiting period, both with reconstructed bottle movement. We confirmed the validity of our reconstruction algorithm by comparing real-

time-to-reward with the reconstructed one during trial (Fig. 2A-B). The offline algorithm indeed calculates the bottle position precisely every 62.5 ms, contrary to the online algorithm whose clock may sometimes be delayed. Moreover, the reconstructed positions used concatenated activity of each period, and were set back to zero only when simulated reward was reached, not when trial duration elapsed. If the independent two-sample t-statistic of the reconstructed statistics of the waiting and trial periods was outside the two-tailed 99% prediction interval, the neuron was considered successfully conditioned for that session ($p < 0.01$) and unconditioned otherwise:

$$t_{test} = \frac{\mu_W - \mu_T}{\sqrt{\frac{\sigma_W^2}{N_w} + \frac{\sigma_T^2}{N_T}}} \quad ; \quad CE = \frac{\mu_W - \mu_T}{\sqrt{\sigma_W^2 + \sigma_T^2}}$$

with μ, σ and N representing mean, standard deviation (SD) and number of successful trials for waiting (W) and trial (T) reconstruction. In order to estimate the strength of the conditioning effect CE, we used the standardized mean difference to capture distance between time-to-reward distributions.

Latency of individual trial, mean latency across session and rank of activation

To compute the latencies to reach the activity criterion for the individual trials, we convolved the firing rate 4s around the event with a pattern designed to detect an activity increase: h' = [2.5 2 1 0]. The bin width was 100 ms with 20 ms sliding steps. The high values in the resulting convolution indicated points in time where occurred both a higher firing rate and a good match between the filter pattern and the activity (meaning an increase in firing rate). To compute the baseline activity, we used data in the window [-2s 0s] during the last five waiting periods. The latency was computed in two steps, by finding: 1) the first z-score of the sliding convolution after trial onset above 3, and 2) within that 100 ms window, with 20 ms bins, the first z-score of the non-convolved activity that was above 3. If no such variation of discharge was found in 10s, it meant either that no increase and no reward occurred (and we considered the trial a failure) or that reward occurred without a measurable onset of increase (and latency was left unassigned). Finally we plotted the distribution of trial latencies during that session, in 100 ms bins. We assessed the average neuronal reaction time of the neuron by finding the peak of that distribution, or the mean of the peaks if there were several maxima.

To compute the session latency, a peri-event time histograms (PETH) between -2 s and +2s was constructed, centered on trial start. Individual trial latencies are harder to detect, and average activity around trial onset provides a more robust way to detect the average time of increase of the firing rate. If a net increase in the

PETH occurs after trial onset, a session latency can be defined for that neuron. Similarly to the previous computation, the mean of the PETH was computed within [-2s 0s] to assess the baseline average firing rate before trial onset. As for individual latencies, we used sliding windows of 100 ms, with 20 ms steps. We compared the activity of each bin after trial onset, with the average activity before trial. The latency was again calculated in two steps, by finding: first, six successive PETH z-scores greater than 2; second, within this window of six bins, with a 20 ms bin PETH, the first z-score greater than 1. A second set of thresholds (5 and 2.5 for the two steps) has been used to detect very high increases in firing rate.

The session latency was computed for all recorded neurons. Our study demonstrates that variability before trial start differs between groups of neurons. In order not to penalize neurons with increased variability, we used for each neuron the variance it would have had if it fired like a Poisson process. If during a session, a latency could be defined for at least one neuron, we looked at the order of activation of all other neurons simultaneously recorded at that session based on session latency. If several neurons had the same latency, the rank of activation was defined by the rounded mean position in the sorted array of those neurons.

Variability

Since each trial occurred after a randomized duration waiting period, we studied the evolution of the firing variability of a neuron for each session prior to the trial onset by looking at the statistics of the spike count within each 200 ms bin in the waiting period. The inter-trial variability of a neuron was computed by looking at the statistics of the spike count within each 200 ms bin in the waiting period. We calculated the Fano Factor (FF) by dividing the variance of the spike count at each time bin by the mean of the spike count for that bin. This measure gives 1 for an ideal Poisson process, as expected for cortical neurons (Churchland et al., 2006b). We plotted separately the average for the conditioned neurons, for neurons that had been trained previously, for neurons which were never trained, and finally for neurons with a measurable latency at that session, except the conditioned neuron. The first three categories form a partition of the ensemble of all the recorded neurons. We tested at each 200 ms time bin and for each group of neurons whether the variability at that time was above the variability of the rest of the population. We also selected two specific times to plot the variability as a function of the distance of the neuron to the conditioned electrode, one at the beginning of the waiting period (1s) and one by the end (11s). We avoided the first second of the waiting period to exclude any effect due to drinking at the end of the preceding trial and to the sudden reset movement of the bottle back to its initial position. The distances between recording sites were assessed from the topology of the microwire array.

The two rats with tetrodes were discarded for that analysis. The minimum distance was 0mm and the maximal distance was 2mm. We divided this [0mm; 2mm] segment into 8 bins of identical widths, so that all bins contained at least one cell, but so that the first bin contained only the conditioned cell.

Type of units

We classified the recorded cells into fast-spiking units (FSU) and regular-spiking units (RSU) based on the morphology of the action potentials. To do so, we calculated the time interval between the peak and the trough of the average waveform of the unit. We plotted a distribution of this interval for all recorded cells (N = 173) and obtained a bimodal distribution as reported already by others (Atencio and Schreiner, 2008). This allowed us to set a separating limit between the two peaks of the distribution (here 330 ms). If the interpeak-trough interval was shorter than the limit, the cell was classified as a FSU, and otherwise as a RSU. All the conditioned cells were clearly assigned to one or the other category, as their peak-to-trough delay was at least 60 ms away from the criterion of separation.

RESULTS

Population learning curve in conditioned units

Seventeen single units recorded from eight rats were trained for neuronal operant conditioning. The successfully conditioned neuron modulated its firing rate above threshold during trials in order to move the bottle towards the animal allowing it to get liquid reinforcement. The modulation of activity was significantly above that predicted by the ongoing activity during the waiting period. This differential modulation of activity was reflected in the reconstructed position of the bottle with activity recorded during the waiting period and during the trial. We used the reconstructed position for the trial period instead of the real position recorded during the experiment to make it strictly comparable with the reconstruction of the waiting period. We confirmed however that the reconstructed (Fig. 2A, black line) and the real position (red dots in Fig. 2A) matched. We defined a time-to-reward as the point in time when the reconstructed position of the bottle first entered the drinking zone (Fig. 2A). The time-to-reward stayed unchanged for the first three sessions and decreased progressively in the following sessions whereas the time-to-reward calculated on the waiting period activity remained unchanged across sessions. We assessed the conditioning significance and the magnitude of the conditioning effect per session by comparing the average time-to-reward during trial and during the waiting period (see METHODS and Fig. 2B). All but two neurons, belonging to the same rat, were successfully conditioned in at least one session. The percentage of neurons that were successfully conditioned increased linearly with the number of sessions (Fig. 2C, $r2 = 0.69$, $p = 7.10\text{-}5$). Figure 2D shows that the average conditioning effect at each session increased significantly ($r2 = 0.82$, $p = 2.10\text{-}6$) and that this happened even when trial duration shortens, and the average speed of the bottle decreases (Fig. 2E), when the neuron was successful at previous sessions.

Reliable neuronal reaction time at each trial onset

The strength of the conditioning effect does not indicate whether the modulation of activity took place late or early after trial start or even in anticipation to the trial onset. We determined how fast the neuron modulated its activity to the trial start event, on a trial-by-trial basis, and how regular and consistent were the fast modulations. Our aim was to assess how much confidence can be given to each neuron's discharge response. To that end we selected the session with the highest conditioning effect, in order to assess a lower bound of possible performance. On a raster plot centered on each trial start, we indicated the latency for neuronal

activity increase, if measurable (Fig. 3A, magenta ticks). The average increase of activity over the session is shown on the PETH below the raster plot (Fig. 3B). The peak of the distribution of individual latencies gives an indication of the delay at which the neuron responds. Fig. 3C shows the distribution of those peaks, for the population of neurons that were conditioned. We observed that the discharge rate of 13 of the 17 conditioned neurons had a peak delay shorter than 500 ms, and 8 among them consistently fired before 200 ms after trial onset (Fig. 3D). On a few trials, the neuron failed to show a significant increase and the rat missed the reward. However, for the fastest 8 neurons, 7 had 100% success during that session, and the last one 98%. In total this corresponds to 1 failure per 500 trials. This shows that for nearly half of the neurons that were conditioned, the increase in firing was very reliable and fast. This happened despite the absence of any specific requirements in the reaction time during the trial. This overall shows that despite putative unreliability of the response at the single-neuron level, many conditioned units were able to consistently produce an increase in firing rate within a very short time.

Among the units classified as FSU, 60% had a peak reaction time below 500 ms. For RSU, that proportion was only 29%. Moreover, all the units that responded on average after 1s were classified as RSU. Those differences in peak distribution of FSU and RSU failed to reach significance (Mann-Whitney U test, $p = 0.07$). The mean firing rate of the neuron did not correlate with the peak distribution of the individual latencies (Mann-Whitney U test, $p > 0.2$). Nevertheless, this trend shows that putative inhibitory interneurons may be at least as suitable for firing rate operant conditioning as excitatory neurons in the motor cortex.

Fast neuronal reaction time of conditioned neurons and rank of activation

The conditioned neuron and many neighboring neurons were recorded simultaneously. To assess the temporal organization of activity across those neurons, we computed the latency of each neuron (as explained in METHODS), assigned a rank of activation based on response latency, and compared the distribution of ranks for all sessions. We divided the data into three categories depending on whether a neuron was conditioned at that session, had been conditioned previously or had never been conditioned. Figure 4A shows one or two neurons' PETH for each category. On each one, we indicated, if measurable, the latencies determined with a threshold of 2 SD and 5 SD of the ongoing activity (Fig. 4A, small and large circles). Over all sessions, we found that the conditioned neuron responded more often than other neurons, including the ones previously conditioned. We also observed that it responded faster than neurons from the two other categories. Indeed, we found that the distribution (Fig. 4B) was significantly skewed towards the lower ranks for conditioned neurons (Mann-Whitney

U test, $p < 10\text{-}8$, $p < 10\text{-}28$ between groups 1 & 2 and 2 & 3 respectively). This was especially true for ranks 1 and 2, which shows that the conditioned neuron was often among the first neurons to respond. To know if the conditioned neuron was reacting both fast and strongly, we raise the threshold of latency detection from 2 to 5 SD above the mean. Fewer neurons responded according to that criterion, along with the number of sessions where we could measure the latency of at least one neuron (Fig. 4C). However, taking into account only those sessions, the proportion of conditioned neurons with rank 1 or rank 2 increased from 33% to 42%, whereas it decreased for the two other categories of neurons. In summary, the conditioned neuron tended to react more often, faster and more strongly than the surrounding unconditioned neurons.

The variability of the firing rate increases during the waiting period for the conditioned neuron

Variability has been previously proposed to represent the degree of preparation before a movement (Churchland et al., 2006b). In addition, it seems to help learning and adaption in a dynamic environment (Faisal et al., 2008). In particular it is exacerbated at the time and location where sensorimotor learning is supposed to happen (Mandelblat-Cerf et al., 2009). In order to establish a possible relation between variability in the ongoing activity and success of the conditioning, we classified the conditioned neurons into two categories: those that showed significant conditioning in at least half of the sessions, called “good learners”, and those that failed in more than half sessions, called “bad learners”. We quantified the inter-trial variability of the firing rate of each neuron during the waiting period using the Fano Factor (FF). At the beginning of the trial, there was no significant difference between the conditioned and untrained neurons (Fig. 5 A & C, early). However, the good learners showed a strong increase of their mean variability at the end of the waiting period (Fig. 5A, blue curve) compared to the population average (Fig. 5A, red curve; Mann-Whitney U test, $p < 0.01$ are noted with blue stars), whereas no trend was noticeable for the bad learners (Fig. 5C). To assess whether this increase was due to a bias in the selection of conditioned neurons, we plotted the mean variability during the waiting period for neurons that had been submitted previously to a conditioning protocol. The curve showed a small but not significant increase (Fig. 5A, green curve), rejecting the possibility that we selected variable neurons to start with. Similarly, to assess the possibility that inter-trial variability emerges from correct patterns of activity triggered during some trials in anticipation of trial start, we computed the variability for non-conditioned neurons that were responsive after trial onset, i.e. neurons for which the session latency could be measured. The resulting graph did not differ significantly from the population average (Fig. 5A, cyan curve). This suggests that the variability increase prior to trial onset is either a consequence or a correlate of the learning.

In order to study the spatial organization of activity across recorded neurons, we plotted the variability as a function of the distance to the conditioned neuron. The variability increase was found selective to the conditioned neuron, as the mean variabilities computed for the neurons located at each distance did not significantly differ from the average variability of the population (Fig. 5B, late; Mann-Whitney U test, blue stars indicate significance at the $p < 0.01$ level). For sessions involving bad learners, no significant difference from population was noticeable at any distances (Fig. 5D, late). Overall this data indicates no observable spatial trend of the variability increase depending on the distance to the conditioned neuron. Our observation does not contradict the fact that neurons other than the conditioned one used to control behavior were also modified during the learning process but it excludes a possible gradient of variability or indicates that it is much localized, with length constant smaller than 250µm. This may in fact correspond to the recruitment of functional circuits by the conditioned unit unrelated in their topology to a simple motor cortical representation. In summary, the increase in variability at the end of the waiting period does occur in the conditioned neuron, for good learners, but does not seem to involve any specific motor cortex region around it, except possibly a small one.

Finally, to confirm that the variability was related learning, we computed the variability of the good learners at the end of the waiting period, averaged for groups of two sessions. The variability was high during the first sessions of the training and progressively decreased throughout the sessions (Fig. 6, solid blue curve). During the late sessions, the variability was close to the variability of a Poisson process. By contrast, the curve of performance increased the first days as long as variability was high, and stabilized at the last sessions when variability returned to intrinsic level (Fig. 6, dashed blue curve), buttressing that the variability indeed relates to learning. The course of the variability throughout sessions for the unconditioned neurons did not follow the same trend, as it slightly increased over days (Fig. 6, red curve), possibly demonstrating a refocus of learning (Mandelblat-Cerf et al., 2009). All the results presented here indicate that the conditioning of a single neuron can be achieved with our protocol, and that it does not seem to rely on a large neuronal ensemble in the motor cortex, but rather involves local effects linked specifically to the conditioned neuron.

DISCUSSION

We applied operant conditioning on single neurons in the motor cortex, to assess if this approach could be applicable to brain-machine interfaces (BMI), in terms of speed and reliability. Our results support the idea that using one neuron may be suitable for BMI control. The successfully conditioned neuron presented a number of functional singularities compared to simultaneously recorded neurons, in terms of discharge variability during the waiting period, neuronal reaction time and magnitude of the firing rate modulation.

In the current study, we looked at the early stages of learning of an operant conditioning task to evaluate how reactive a motor neuron could be to an external event, and with which trial-to-trial reliability it can react. The great majority of the neurons were successfully conditioned at least in one of the session. The initial motor competence of the conditioned neurons may account for this important proportion. Another study indeed pointed out that the control of modulation was higher for neurons strongly related to wrist movements (Moritz et al., 2008). Chance level in a given day is unlikely to explain the neuron's ability to fire more during trial, as we saw the strengthening of the conditioning effect over successive sessions. Improvement in the task required several days, similarly to other conditioning studies with rats (Gage et al., 2005, Marzullo et al., 2006). Conditioning neurons in the primate motor cortex seems to take minutes (Moritz et al., 2008), and it would be interesting to test, in monkeys or humans, a protocol identical to ours in rats.

We examined the kinetics of activity of all conditioned neurons to each single trial. Previous operant conditioning studies focused on mean firing rate changes (Fetz, 1969, Olds, 1965) or mean changes at trial onset (Gage et al., 2005, Marzullo et al., 2006). Only a few works reported single trial reaction times, but without quantification for all neurons and trials (Evarts, 1966, Schmidt et al., 1978). We selected for each neuron a whole session with the highest conditioning effect. We hoped that this particular session would display the fastest and most reliable discharge increases.

That way, we could draw an indication of what each firing cell would be able to do in a real BMI control situation. Despite the fact that units had the whole trial of several seconds to increase their firing rate, most of the conditioned units consistently responded within 500 ms, and nearly half of them below 200 ms. These latencies compare to the ones found by Schmidt and collaborators when conditioning motor cortex neurons in the hand-arm area (Schmidt et al., 1978) or by Evarts when conditioning a fast movement of grasping, while recording pyramidal tract cells in motor cortex (Evarts, 1966). Although Evarts specified that there was no

correlation between axonal conduction velocity and reaction time, he claimed that only the neurons with short axonal conduction velocity were quiescent at rest and active during movement. It would be valuable to test our protocol on cortico-motoneuronal cells that are silent during the waiting period, allowing an easy calculation of the reaction time and possibly higher conditioning effect because of the absence of background activity. Unfortunately the rat lacks those direct and fast connections to muscles motoneurons, contrary to primates (Lemon, 2008). Interestingly, however, we found that FSUs, putatively inhibitory interneurons (Murray and Keller, 2011), were at least as susceptible as RSUs to reliably display fast neuronal reaction time at trial onset, and this could not be explained by a higher baseline firing rate.

The reliability we observed in our study may appear unexpected. Contrary to most experiments recording single units during a behavioral task, the decoding rule was fixed and only one neuron was used. Fixing the rule could have led to the emergence of a stable map (Ganguly and Carmena, 2009), thereby removing the intrinsic motor representation instability at the single cell level (Carmena et al., 2005, Rokni et al., 2007). Moreover, the fact that only one neuron was used to move the bottle prevented any compensation by other neurons that could have given the same output. This could have enhanced the precision of single neurons firing rate, presumably bounded even after over-training (Cohen and Nicolelis, 2004). This would be in agreement with the minimum intervention principle of the optimal control theory (Todorov, 2004), but transposed from movements to neurons. For the sessions that were less reliable, it remains to be determined whether the failures were caused by changes in the internal states like attention or motivational drops, intrinsic stochasticity of some neurons, or a motor strategy limiting the precision of the firing rate. Each of these factors could also explain the variability of the conditioning and the non-monotonic curve of performance.

An important finding was observed when we compared the rank of activation of the conditioned neuron and of other simultaneously recorded neurons. Most remarkably, we found that the conditioned neuron was on average triggered before others and this was even truer for strong modulations. Our protocol did not require the conditioned neuron to increase its firing rate first. Indeed, responding in synchrony with the population and not ahead of it would only postpone the reward of a few hundreds milliseconds, which is negligible compared to trial time (7 to 30s) and would essentially give the same number of drinking reinforcements by the end of the session. It seems that other neurons produced a limited rate modulation that was not detected, or detected later, by our algorithm threshold. The increased propensity of our conditioned neuron to fire first at a threshold of 5 SD confirms that possibility. Two functional causes could lead the neuron to strongly fire earlier

than others: a change in intrinsic excitability or a differential effect of reinforcement pathways on the conditioned neuron. First, higher excitability occurs during learning phases (Ljubisavljevic, 2006, Luft and Schwarz, 2009, Pascual-Leone et al., 1994, Rosenkranz et al., 2007) or within the hour during classical conditioning (Moyer et al., 1996), but such a local increase has to our knowledge never been observed. These changes in intrinsic neuronal properties have indeed been reported to occur throughout the brain region relevant to the task (Saar and Barkai, 2003).

It is also well established that neuromodulatory dopamine projections to cortical motor neurons, called upon during learning and reward, enhance excitability and signal transduction of their targets (Hosp et al., 2009, Hosp et al., 2011, Schultz, 2007, Yasumoto et al., 2002). A possible interpretation of our results is that dopamine levels may change progressively and more selectively affects the neurons of the motor cortex that are involved actively in the task. These changes may be result from intrinsic cellular modifications affecting the conditioned motor cortical cell, or reflect distributed synaptic changes in the sensory and sensory-motor networks recruited to signal the task and afferent to the "conditioned unit". Other processes could be also involved such as the unmasking of latent priming effects revealed when the learning context reappears (tagging in (Redondo and Morris, 2011); state dependent learning in (Shulz et al., 2000)). Second, the dopamine release would eventually reinforce connections that were used, modifying later in time the cortical circuitry. The synaptic strengths of neurons belonging to any path from visual cortex (light onset) to the conditioned neuron were reinforced after reward or bottle movement, if they fired, through long-term potentiation and consolidation (Bao et al., 2001, Rioult-Pedotti et al., 2000). After a few training sessions, several of those circuits could have been reinforced separately, all including the conditioned neuron but not necessarily others. That convergence of paths could hence lead to stronger neuronal activation of the trained neuron. Other neurons could modulate their activity before, but not enough to be detected by our thresholds. The creation or consolidation of a more direct path to the conditioned neuron along with collaterals from farther region cannot be excluded.

We finally analyzed the inter-trial variability during the waiting period before trial. We realized that at the beginning of the waiting period, the population on average showed a variability that did not differ significantly from the variability of a Poisson process. This is in agreement with intrinsic properties of cortical neurons (Churchland et al., 2006b). However, the mean variability of the conditioned neurons increased throughout the waiting period and became significantly higher than in the rest of the population around the end of the waiting

period. This increase in variability was not observed in neurons that failed to be conditioned during more than half of the sessions. The high variability could be due insufficient preparation, anticipated trial starts or learning. First, the variability arising from uncertainty and lack of preparation of the motor plan (Afshar et al., 2011, Churchland et al., 2006b) is unlikely since the pattern to produce is unique at each trial onset. Second, neuronal patterns executed ahead of trial start would increase inter-trial variability of all tuned cells, which is not the case here. Third, increased variability is assumed to facilitate learning by exploring patterns of discharge that are not commonly triggered (Mandelblat-Cerf et al., 2009, Rokni et al., 2007), and this is supported here by the relationship between variability and success of conditioning and increase in the conditioning effect (see below).

In any case, what was particularly striking and to our knowledge unobserved before was the spatial selectivity of this mechanism. Whereas most studies noticed a widespread phenomenon (Pascual-Leone et al., 1994) or common to cells tuned for the task (Churchland et al., 2006b, Mandelblat-Cerf et al., 2009), the increased variability was in our study more focused on the conditioned neuron than on others including the tuned cells. The fact that no obvious spatial trend could be inferred, especially near the conditioned neuron, gives credence again to the hypothesis that specific modifications occur at the level of the conditioned neuron, sparsely, or in a very small region around. The deviation from the intrinsic cortical behavior remains high during the first sessions. It monotonically decreases during the following days and recovers those intrinsic properties, whereas the conditioning effect continues to increase. That follows a similar evolution as the one corresponding to long-term potentiation by dopamine in the motor cortex: the mechanism is necessary for learning but leaves performance unaffected (Molina-Luna et al., 2009). The gain in performance at later sessions could be due to a consolidation of the task on other surrounding neurons or in other regions of the brain. The fact that the mean variability of the rest of the population keeps on increasing after session 4 indeed supports that plasticity could continue in the near region of the conditioned neuron (Mandelblat-Cerf et al., 2009). Finally, the spatial selectivity we describe here might even be enhanced in humans, as dopamine projections to neocortex and especially motor cortex are denser in primates (Bjorklund and Dunnett, 2007, Luft and Schwarz, 2009).

To develop efficient and complex brain-machine interfaces, knowing how a single neuron can be conditioned when assigned to a straightforward output will help building bottom-up strategies for higher dimensional control. We showed in this study that single neurons can be fast to modulate their firing rate, and more reliably than commonly thought. Moreover, although changes can have occurred for other sparsely distributed or

unrecorded neurons, the conditioned neuron demonstrates specific properties. First, its increase in firing rate after trial onset precedes the increase for other neurons. Second, it tends to fire more strongly. Third, the increase in variability before trial, likely to be a correlate of learning, is specific to the conditioned neuron. The purpose of a full BMI with our paradigm would be to assign each of those conditioned neurons – or a few of them to increase reliability even more – to different parts or different tasks of a prosthetic device, whether controlling kinematic, dynamic or even higher level parameters (Musallam et al., 2004, Snyder et al., 1997). To that end, several other brain regions have to be tested in terms of single units conditioning abilities (Kobayashi et al., 2010, Marzullo et al., 2006, Shinkman et al., 1974, Steege et al., 1982). That would lead to a smooth control of an increasingly complex robotic device – based on the credence that hard training leads to voluntary dissociation of each direction of control, like the pianist moving fingers independently on the keys at a magical speed and precision. The fact that a specific neuron or a small region can be favored during the learning process bodes well for the specialization of small sets of neurons in this BMI paradigm.

Acknowledgments:

We thank Jean-Yves Tiercelin and Patrick Parra for mechanical work, Aurélie Daret for technical help, and Kossi Agbeviade, Mathieu Benoît and Jacques Giovanola at EPFL for the design and implementation of the actuator.

Grants:

This work was supported by CNRS, EU FP6 FET (FACETS), EU FP7 FET Open (Brain i Nets) and EU FP7 FET (BrainScales). PJA thesis was supported by ENP and FRM. VES was supported by a Career Development Award from the Human Frontier Science Program Organization.

Disclosures:

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCE LIST

Afshar A, Santhanam G, Yu BM, Ryu SI, Sahani M, Shenoy KV, Single-trial neural correlates of arm movement preparation. Neuron 71: 555–564, 2011.

Atencio CA, Schreiner CE, Spectrotemporal processing differences between auditory cortical fast-spiking and regular-spiking neurons. J Neurosci 28: 3897–3910, 2008.

Bao S, Chan VT, Merzenich MM, Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons. Nature 412: 79–83, 2001.

Bjorklund A, Dunnett SB, Dopamine neuron systems in the brain: an update. Trends Neurosci 30: 194–202, 2007.

Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O'Doherty JE, Santucci DM, Dimitrov DF, Patil PG, Henriquez CS, Nicolelis MAL, Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. PLoS Biol 1: E42, 2003.

Carmena JM, Lebedev MA, Henriquez CS, Nicolelis MAL, Stable ensemble performance with single-neuron variability during reaching movements in primates. J Neurosci 25: 10712–10716, 2005.

Churchland MM, Afshar A, Shenoy KV, A central source of movement variability. Neuron 52: 1085–1096, 2006.

Churchland MM, Yu BM, Ryu SI, Santhanam G, Shenoy KV, Neural variability in premotor cortex provides a signature of motor preparation. J Neurosci 26: 3697–3712, 2006.

Cohen D, Nicolelis MAL, Reduction of single-neuron firing uncertainty by cortical ensembles during motor skill learning. J Neurosci 24: 3574–3582, 2004.

Evarts EV, Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. J Neurophysiol 29: 1011–1027, 1966.

Evarts EV, Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. J Neurophysiol 31: 14–27, 1968.

Faisal AA, Selen LPJ, Wolpert DM, Noise in the nervous system. Nat Rev Neurosci 9: 292–303, 2008.

Fetz EE, Operant conditioning of cortical unit activity. Science 163: 955–958, 1969.

Fetz EE, Baker MA, Operantly conditioned patterns on precentral unit activity and correlated responses in adjacent cells and contralateral muscles. J Neurophysiol 36: 179–204, 1973.

Gage GJ, Ludwig KA, Otto KJ, Ionides EL, Kipke DR, Naive coadaptive cortical control. J Neural Eng 2: 52–63, 2005.

Ganguly K, Carmena JM, Emergence of a stable cortical map for neuroprosthetic control. PLoS Biol 7: e1000153, 2009.

Georgopoulos AP, Kettner RE, Schwartz AB, Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. ii. coding of the direction of movement by a neuronal population. J Neurosci 8: 2928–2937, 1988.

Hosp JA, Molina-Luna K, Hertler B, Atiemo CO, Luft AR, Dopaminergic modulation of motor maps in rat motor cortex: an in vivo study. Neuroscience 159: 692–700, 2009.

Hosp JA, Pekanovic A, Rioult-Pedotti MS, Luft AR, Dopaminergic projections from midbrain to primary motor cortex mediate motor skill learning. J Neurosci 31: 2481–2487, 2011.

Kobayashi S, Schultz W, Sakagami M, Operant conditioning of primate prefrontal neurons. J Neurophysiol 103: 1843–1855, 2010.

Lee D, Port NL, Kruse W, Georgopoulos AP, Variability and correlated noise in the discharge of neurons in motor and parietal areas of the primate cortex. J Neurosci 18: 1161–1170, 1998.

Ljubisavljevic M, Transcranial magnetic stimulation and the motor learning-associated cortical plasticity. Exp Brain Res 173: 215–222, 2006.

Luft AR, Schwarz S, Dopaminergic signals in primary motor cortex. Int J Dev Neurosci 27: 415–421, 2009.

Mandelblat-Cerf Y, Paz R, Vaadia E, Trial-to-trial variability of single cells in motor cortices is dynamically modified during visuomotor adaptation. J Neurosci 29: 15053–15062, 2009.

Marzullo TC, Miller CR, Kipke DR, Suitability of the cingulate cortex for neural control. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng 14: 401–409, 2006.

Molina-Luna K, Pekanovic A, Rohrich S, Hertler B, Schubring-Giese M, Rioult-Pedotti MS, Luft AR, Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. PLoS One 4: e7082, 2009.

Moritz CT, Perlmutter SI, Fetz EE, Direct control of paralysed muscles by cortical neurons. Nature 456: 639–642, 2008.

Moyer JR, Thompson LT, Disterhoft JF, Trace eyeblink conditioning increases ca1 excitability in a transient and learning-specific manner. J Neurosci 16: 5536–5546, 1996.

Murray PD, Keller A, Somatosensory response properties of excitatory and inhibitory neurons in rat motor cortex. J Neurophysiol 106: 1355–1362, 2011.

Musallam S, Corneil BD, Greger B, Scherberger H, Andersen RA, Cognitive control signals for neural prosthetics. Science 305: 258–262, 2004.

Olds J, Operant conditioning of single unit responses. Excerpta Med Int Cong Series 87: 372–380, 1965.

Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M, Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. Science 263: 1287–1289, 1994.

Pohlmeyer EA, Solla SA, Perreault EJ, Miller LE, Prediction of upper limb muscle activity from motor cortical discharge during reaching. J Neural Eng 4: 369–379, 2007.

Redondo RL, Morris RGM, Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. Nat Rev Neurosci 12: 17–30, 2011.

Rioult-Pedotti MS, Friedman D, Donoghue JP, Learning-induced ltp in neocortex. Science 290: 533–536, 2000.

Rokni U, Richardson AG, Bizzi E, Seung HS, Motor learning with unstable neural representations. Neuron 54: 653–666, 2007.

Rosenkranz K, Kacar A, Rothwell JC, Differential modulation of motor cortical plasticity and excitability in early and late phases of human motor learning. J Neurosci 27: 12058–12066, 2007.

Saar D, Barkai E, Long-term modifications in intrinsic neuronal properties and rule learning in rats. Eur J Neurosci 17: 2727–2734, 2003.

Schmidt EM, Single neuron recording from motor cortex as a possible source of signals for control of external devices. Ann Biomed Eng 8: 339–349, 1980.

Schmidt EM, McIntosh JS, Durelli L, Bak MJ, Fine control of operantly conditioned firing patterns of cortical neurons. Exp Neurol 61: 349–369, 1978.

Schultz W, Behavioral dopamine signals. Trends Neurosci 30: 203–210, 2007.

Scott SH, Gribble PL, Graham KM, Cabel DW, Dissociation between hand motion and population vectors from neural activity in motor cortex. Nature 413: 161–165, 2001.

Shadlen MN, Newsome WT, The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. J Neurosci 18: 3870–3896, 1998.

Shinkman PG, Bruce CJ, Pfingst BE, Operant conditioning of single-unit response patterns in visual cortex. Science 184: 1194–1196, 1974.

Shulz DE, Sosnik R, Ego V, Haidarliu S, Ahissar E, A neuronal analogue of state-dependent learning. Nature 403: 549–553, 2000.

Snyder LH, Batista AP, Andersen RA, Coding of intention in the posterior parietal cortex. Nature 386: 167–170, 1997.

Steege TD, Robbins CA, Wyler AR, Operant conditioning of single unit activity in parietal cortex. Brain Res 231: 309–324, 1982.

Taylor DM, Tillery SIH, Schwartz AB, Direct cortical control of 3d neuroprosthetic devices. Science 296: 1829–1832, 2002.

Todorov E, Optimality principles in sensorimotor control. Nat Neurosci 7: 907–915, 2004.

Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS, Schwartz AB, Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. Nature 453: 1098–101, 2008.

Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, Kim J, Biggs SJ, Srinivasan MA, Nicolelis MA, Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. Nature 408: 361–365, 2000.

Yasumoto S, Tanaka E, Hattori G, Maeda H, Higashi H, Direct and indirect actions of dopamine on the membrane potential in medium spiny neurons of the mouse neostriatum. J Neurophysiol 87: 1234–1243, 2002.

FIGURE CAPTIONS

Figure 1. Experimental setup on neuronal control protocol.

A: Cartoon of the experimental condition. The rat is suspended in a harness (not shown) attached on a PVC bar. Its hindlimbs touch a platform while its forelimbs are free to move. The head is fixed by a mechanical arm (shown in black) that is plugged to a PVC piece embedded into the dental cement of the implant. A bottle containing water and syrup is held by a metal piece placed on a one-dimensional linear axis, perpendicular to the rat's body. The bottle is first controlled automatically, then its speed is determined according to instant neural activity.

B: spiking activity of a single neuron (see 60 superimposed action potentials in the inset) during the waiting period (black marks), the trial (blue marks) and the reward (green marks). The smoothed firing rate of a single unit was used to move the bottle towards the rat from a lateral position. The speed depended on the difference between the firing rate and two thresholds (dotted horizontal lines). When close enough to the mouth, the bottle automatically moved in front of it (drinking zone) and stayed there for 3 s. The colored triangles (blue and green) between each phase of the experiment represent the colored LEDs that were switched on at that time.

Figure 2. Reconstruction method and kinetics of conditioning.

A: reconstruction of the bottle movement, using spikes recorded during trial (up: blue raster plot; bottom: blue curve) and during the waiting period (black). Reconstruction during trial is compared to the real position of the bottle at some key ordinates that were saved to file (red points).

B: for each reconstruction and for real trial duration, the mean (± s.e.m.) time-to-reward is plotted for eight several successive sessions. Stars indicate significant conditioning ($p < 0.01$, Mann-Whithney U test).

C: percentage of neurons that were successfully conditioned at each session. The total number of neurons used for that statistic is indicated below each data point. Only sessions with $n \geq 2$ neurons were used.

D: conditioning effect at each session averaged on all conditioned neurons, by comparing (reconstructed) time to get reward during trial with (reconstructed) time to get reward during waiting. Error bars represent s.e.m. A linear fit for both graphs is plotted.

E: average level of difficulty at each session, calculated as the maximum time (in milliseconds) needed above threshold to get reward, in milliseconds. The decrease of the trial duration across sessions is not considered here.

Figure 3. Modulation of firing rate at trial start.

A: raster plot of a neuron activity around trial start (t = 0). Dots represent spike times and they are colored depending on the experiment phase (black: waiting; blue: trial; green: reward periods). Small magenta ticks mark individual trial latencies.

B: peri-event time histogram (PETH) of the raster plot shown in A. This is the average firing rate over all trials.

C: count of individual latencies is plotted in 100 ms bins, and the peak of the distribution is indicated.

D: distribution of the average reaction time for all 17 neurons, in 100 ms bins.

Figure 4. Rank of activation of conditioned neurons and neighboring neurons simultaneously recorded.

A: PETH of neuronal activity normalized and centered on 0, for several neurons during one session (blue: conditioned neuron; green: previously conditioned neuron; red solid line: neuron never conditioned). Small and larger circles of different colors represent session latency for threshold at 2 and 5 SD. The other red neuron (dashed line) did not respond at that session and is not included in B-C. The latency of the green neuron could only be defined at 2 SD. Not all neurons recorded during that session have been plotted for clarity.

B-C: rank of activation for all sessions, based on the latencies defined as in A, for threshold at 2 SD (B) and 5 SD (C). This includes only the sessions where latency could be measured for at least one neuron. All the neurons are partitioned into three categories (blue: conditioned at that session; green: previously conditioned; red: never conditioned).

Figure 5. Inter-trial variability during the waiting period.

A: average time course of the variability in 200 ms bins. Only sessions during which a good learner was conditioned were used. Neurons are partitioned into three categories (blue: conditioned at that session; green: previously conditioned; red: never conditioned so far). The fourth curve (cyan) groups all the neurons for which we could define a session latency at 2 SD during the session studied (see Fig.4A). Colored stars indicate significance between the corresponding colored curve and the red curve at the $p < 0.01$ level. Only the

blue curve reaches significance for some time bins. The two bins used in B (early at t = 1s, late at t = 11s) are indicated by arrows.

B: average variability during early waiting (t = 1s) and late waiting (t = 11s), binned by distance to the conditioned neuron. Stars indicate significant differences with the variability of the population (Mann-Whitney, $p < 0.01$).

C-D: similar to A-B, but only with sessions were the conditioned neuron was overall reported as a bad learner (at least half sessions without significant conditioning)

Figure 6. Variability and conditioning effect across sessions.

Variability during late waiting for the conditioned neuron, averaged for each group of two consecutive sessions from the first day of conditioning (solid blue curve). The values take into account only the good learners. The red curve plots the variability of the unconditioned neurons at those sessions. Performance is represented by the conditioning effect (dashed line, with a different scale), as in Fig. 2D but only for good learners. Dotted line at variability = 1 indicates the variability of a Poisson process.

Figure 1:

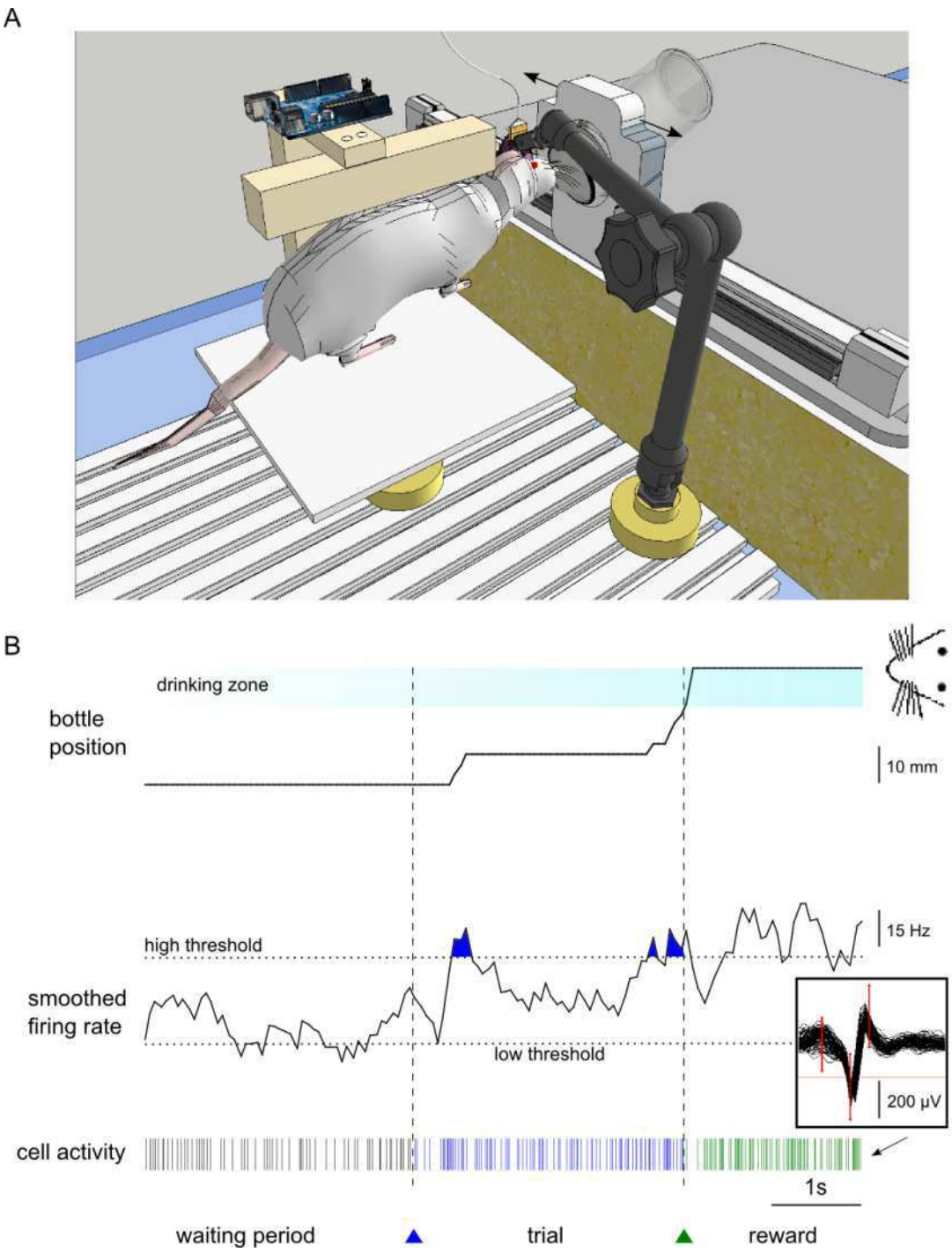

A
B
drinking zone
bottle
position
10 mm
high threshold
15 Hz
smoothed
firing rate
low threshold
200 µV
cell activity
1s
waiting period
trial
reward

Figure 2:

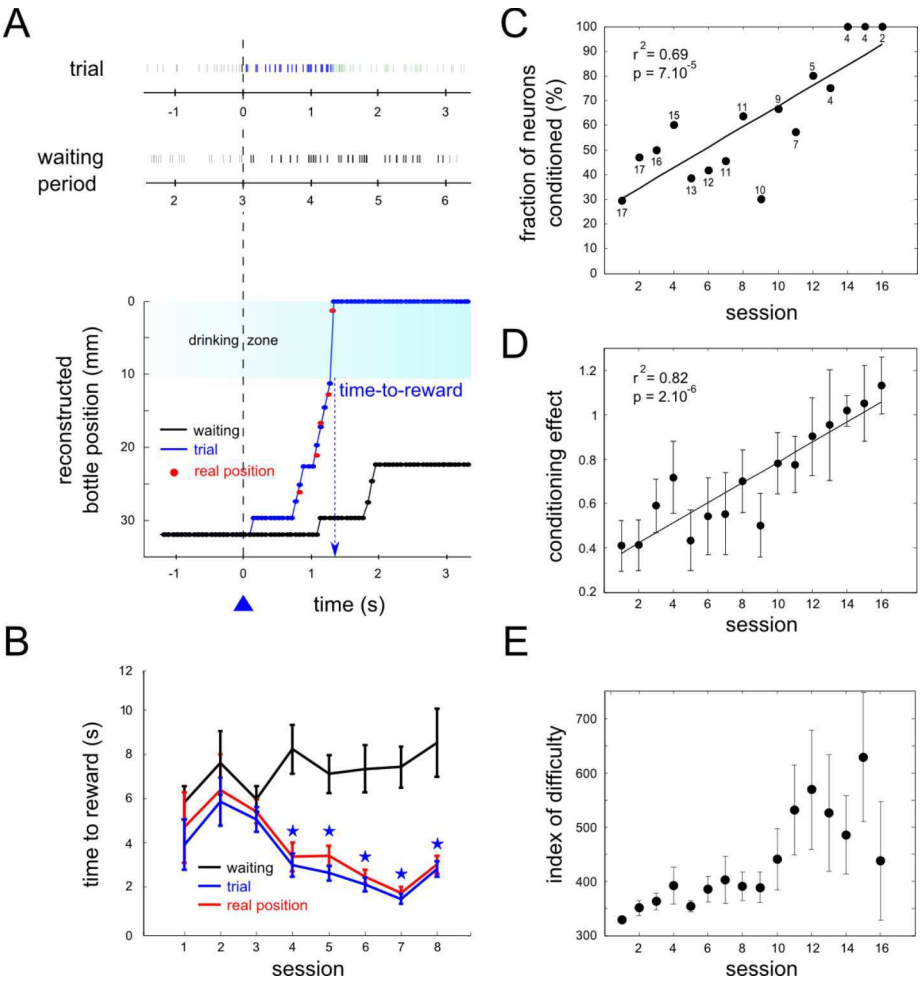

A
trial
waiting period
drinking zone
time-to-reward
waiting
trial
real position
reconstructed bottle position (mm)
time (s)
B
time to reward (s)
waiting
trial
real position
session
C
fraction of neurons conditioned (%)
r² = 0.69
p = 7.10⁻⁵
session
D
conditioning effect
r² = 0.82
p = 2.10⁻⁶
session
E
index of difficulty
session

Figure 3:

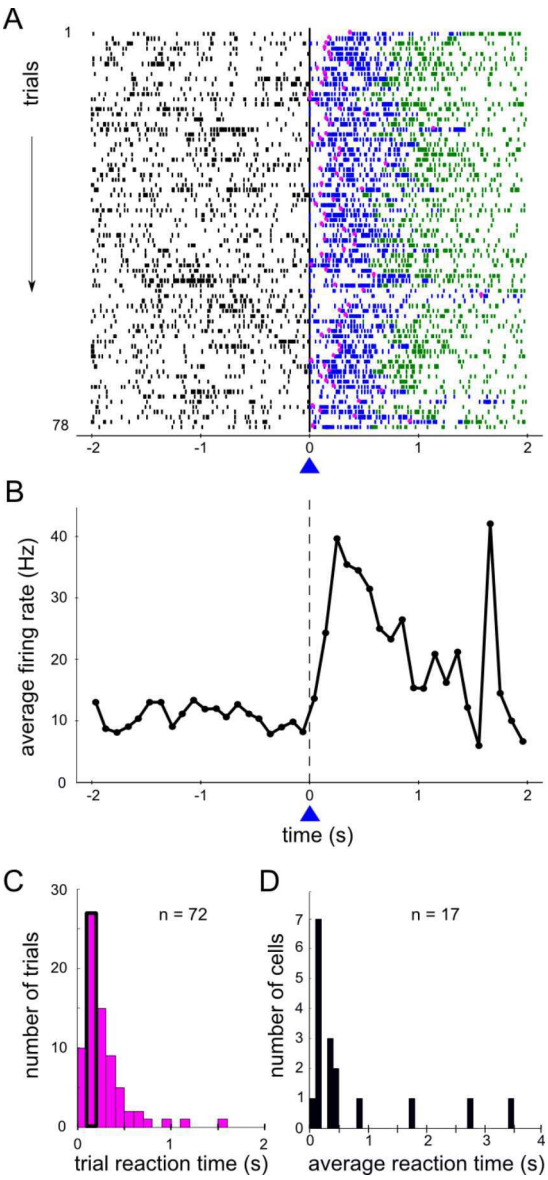


Figure 4:

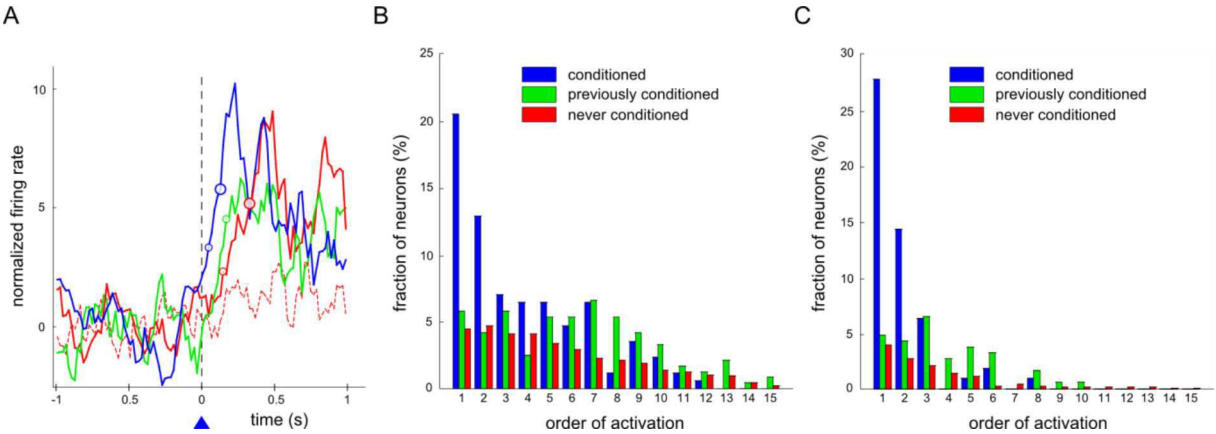


Figure 5:

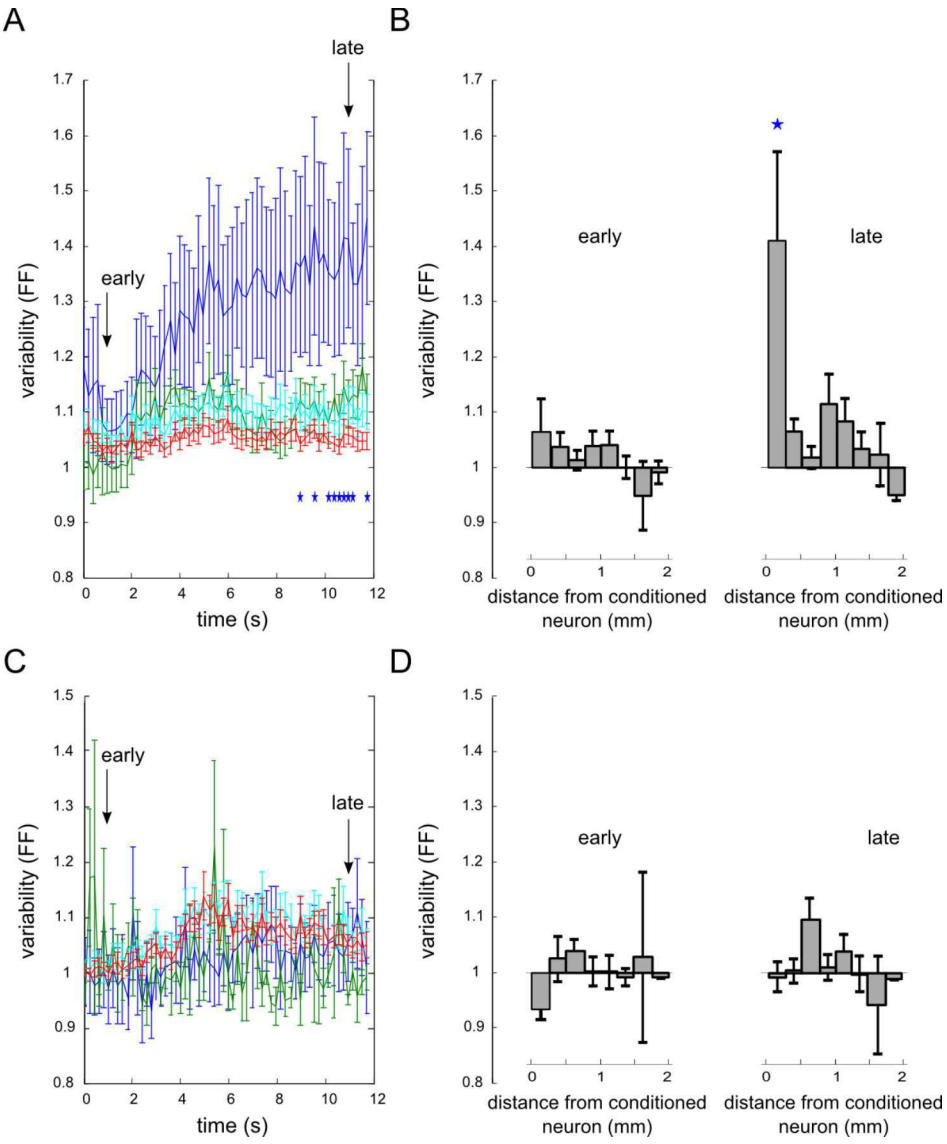
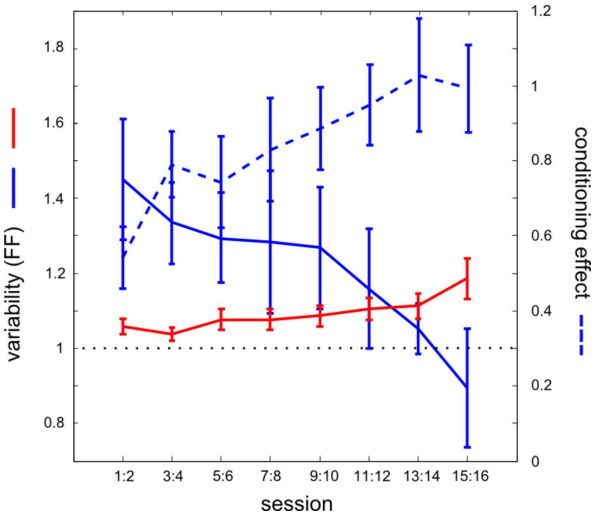


Figure 6:



— Conditionnement opérant de neurones

Partie III. INTERFACES CERVEAU-MACHINE

1. AVANT-PROPOS

Le terme « interface cerveau-machine » (ICM) recouvre dans le langage commun une variété de domaines, méthodes et techniques, à tort ou à raison. Nous nous proposons dans cette première sous-partie d'en définir plus précisément la signification et d'en circonscrire l'étendue. Nous passerons ensuite en revue les différentes méthodes d'interfaçage non-invasives, méthodes concurrentes de notre approche, et dont les progrès constants veulent qu'elles soient ici évaluées.

1.1. OBJECTIFS

1.1.i Terminologie

Avant de s'essayer à une définition de l'ICM et des champs d'applications voisins, il convient de prévenir que le terme interface cerveau-machine peut regrouper suivant les cas des domaines plus ou moins étendus. Si l'on voulait suivre la nomenclature la plus répandue, on pourrait aller voir ce que l'encyclopédie en ligne Wikipédia propose. L'appellation Interface Neuronale Directe, assez peu commune somme toute, regroupe en fait tous les termes liés à ce domaine, alors que sa version anglaise différencie clairement ICM et neuroprothèse.

A l'heure actuelle, deux types d'interactions fabriquées entre le cerveau et l'extérieur doivent être dissociées, suivant le sens de l'interaction. Les neuroprothèses englobent, de par leur étymologie, ces deux sens. Elles peuvent signifier des prothèses du corps déficient que l'on contrôle par ses neurones, ou inversement une prothèse d'une partie de cerveau déficiente incluant les organes sensoriels qui pallie son dysfonctionnement. Bien qu'elles aient peu en commun, cela permet de regrouper sous un même vocable des appels d'offre généraux, ou un regroupement de laboratoires comme c'est nouvellement le cas à l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne avec son *Centre en Neuroprothèses*. Bien que la Fondation pour la Recherche Médicale les nomme respectivement ICM motrices et sensorielles, nous nous proposons ici de réserver le terme ICM pour les premières et implant pour les secondes. Les implants furent les premiers à être imaginés puis conçus au milieu du siècle précédent. Les fameux implants auditifs cochléaires datent de 1957 (Djourno & Eyries, 1957), bien que Volta les testât avant 1800 en se stimulant avec des tiges métalliques dans ses propres oreilles (Desloovere, 1998). Leur utilisation massive – environ 100.000 personnes dans le monde – et leurs résultats étonnamment positifs en font l'implant de loin le plus abouti (Wilson & Dorman, 2008). Les implants visuels développés par Dobelle apparurent en 1974 (Dobelle et al., 1974) puis furent commercialisés sur un nombre restreint de personnes. La complexité de la vision et de la rétine et la difficulté d'implantation les rendent moins efficaces que leurs homologues cochléaires, qui eux n'interviennent pas directement dans le cerveau. C'est pourquoi, s'il est possible d'intervenir à un niveau de codage moins avancé de l'information visuelle, les implants rétiniens sont privilégiés par rapport aux implants corticaux. Selon une approche un peu différente, la stimulation non-sensorielle du cerveau met à disposition un large panel d'applications médicales, dont la plus connue et d'utilisation clinique répandue (Patil & Turner, 2008) est la stimulation cérébrale profonde appliquée pour la première fois chez l'homme par le Pr. Alim-Louis Benabid de Grenoble, destinée à pallier les troubles engendrés par la maladie de Parkinson, les troubles obsessionnels compulsifs ou la dystonie. Notons également la stimulation du nerf vagal contre l'épilepsie et la dépression, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive contre la dépression ou les ultrasons toujours en tests précliniques mais circonvenant à de nombreux inconvénients (Bystritsky et al., 2011) (voir 2.1.ii ci-dessous)

Les neuroprothèses motrices n'en demeurent pas plus faciles à classifier, ce que l'arrivée des interfaces contrôlées par les muscles rendra encore un peu moins évident (Jackson & Fetz, 2011). Historiquement, le terme interface cerveau-ordinateur (ICO) fut utilisé pour désigner des méthodes de condionnement non-invasives où les sujets apprennent à maîtriser leur activité cérébrale pour la manipulation d'un curseur sur un écran d'ordinateur. Cela demandait aux patients un entraînement en boucle fermée et impliquait un transfert d'information relativement faible dans le cadre d'une communication efficace. D'un autre côté, selon Isa, le

terme ICM a été introduit dans les années 1990 pour désigner de nouvelles méthodes d'enregistrement souvent invasives et d'analyse de l'activité d'une vaste partie du cerveau, de conception de micropuces, d'algorithmes et de robotique (Isa et al., 2009). De nos jours, la frontière s'atténue et il est courant d'utiliser indépendamment la terminologie ICM ou ICO dont la problématique est quasiment identique (Isa et al., 2009; Schwartz et al., 2006). Nous nous proposons de conserver le terme ICM pour inclure l'ensemble du domaine qui nous intéresse, même si un excès de rigueur devrait différencier les sorties contrôlant un programme ordinateur sans effecteur physique, comme un curseur de souris (ICO), de celles guidant un effecteur physique, que ce soit un robot ou son propre muscle (ICM). La frontière stricte entre les deux ne sera jamais tranchée, car des applications domotiques comme l'allumage d'une lampe ou toute autre commande discrète de ce type s'apparentent plus à des ICO qu'à des ICM. La séparation qui reste encore d'actualité est celle entre interfaces invasives et non-invasives, et nous conservons cette distinction d'importance, sans toutefois la rattacher au vocable ICO.

1.1.ii Défis

Le concept d'ICM a été introduit pour la première fois au début des années 1970 (Min et al., 2010). Le développement de l'électroencéphalographie (voir 1.2.i ci-dessous) permettait alors déjà de détecter l'activité cérébrale à travers le scalp et Jacques Vidal prévit en 1973 la possibilité de son application dans la génération de commandes de contrôle d'outils électroniques ou d'ordinateurs (Vidal, 1973). Depuis sa faisabilité a été testée sur les primates et sur les hommes, de manière non-invasive et même invasive (Hochberg et al., 2006). Cela dit, avant de pouvoir commercialiser, répandre et convaincre, de nombreux points nécessitent encore des ajustements ou de vraies percées.

Le point le plus essentiel et qui donne un avantage certains aux stratégies non-invasives repose sur les inconvénients liés aux approches invasives. L'idéal serait bien sûr qu'elles s'en extraient, tout en conservant leur avantage de pouvoir sonder l'activité cérébrale à l'échelle du neurone seul. Si le retour sensoriel a franchi en partie le cap de la possibilité pratique (Ayling et al., 2009), l'enregistrement intracortical se fait toujours au moyen d'électrodes destructrices et nécessite une opération neurochirurgicale incluant une craniotomie (Bjornsson et al., 2006). Les dégâts causés par l'introduction de ces morceaux en métal dans le cerveau posent en réalité moins le problème d'une perturbation de l'activité cérébrale que celles des réactions physiologiques de type œdème ou immunologiques comme l'encapsulation et de la destruction cellulaire par la microglie et les astrocytes (Leuthardt et al., 2009b; Spataro et al., 2005). C'est probablement pour cette raison que leur durée d'utilisation se limite à quelques mois ou quelques années au maximum, sans possibilité d'intervention pour les réparer (Hochberg et al., 2006). Les techniques invasives posent également le problème du réchauffement du cerveau, en particulier pour les futures ICM à technologie sans-fil (Wolf, 2008). Les autres aspects problématiques touchent par contre les deux types d'ICM. Puisqu'elles exigent encore pour la plupart un appareil d'enregistrement volumineux et restent en pratique peu utilisables dans la vie courante, leur fréquence d'utilisation se limite souvent à quelques séances expérimentales par semaine hors du domicile (Hochberg et al., 2006), ce qui empêche une maîtrise de l'outil et exige à chaque nouvel essai une ré-acclimatation à cause du caractère labile du codage moteur (voir Partie I.1.3.ii ci-dessus). Une autre limitation recouvre l'ensemble des problèmes liés à notre méconnaissance relative du codage de la commande motrice, heureusement compensée par l'apprentissage avec retour direct d'information. Le nombre limité de neurones enregistrés ne restreint par contre ni en théorie ni en pratique l'efficacité du décodage (Wessberg et al., 2000; Zohary et al., 1994). Le choix des algorithmes pourrait se révéler important, en particulier l'emploi de stratégies de coadaptation ou de règles fixes, et la nature de ces règles en particulier dans le cadre des ICM par ensembles restreints de neurones, où l'on pourrait assigner séparément le rôle précis de chaque neurone dans une tâche différente.

Puisque toutes ces techniques n'ont ni les mêmes moyens ni les mêmes buts, il conviendrait de disposer de quelques tests standards pour permettre une évaluation objective de leur efficacité, un peu comme le test de

Turing le propose pour la discussion dans le cadre de l'intelligence artificielle. La comparaison des projets expérimentaux décrits ci-dessous ne sera donc qu'indicative et relative.

1.2. METHODES NON-INVASIVES

Les techniques invasives font inévitablement courir un risque associé aux procédures chirurgicales, ce qui légitime toujours la recherche de solutions neuroprosthétiques non-invasives, malgré leurs performances légèrement moindres. En parallèle, le spectre de personnes concernées par les ICM est plus étendu si leur mise en application est simple, ce qui augmente l'attractivité économique des interfaces non-invasives. Nous passons ici en revue ce que ces méthodes apportent en termes de restauration de la commande motrice ainsi que leur facilité d'implémentation. Leur application s'étend par ailleurs à l'établissement de diagnostics comme l'épilepsie, en particulier si elles sont combinées entre elles (Ebersole & Ebersole, 2010), à certains déficits cognitifs importants (Sakkalis, 2011) et à des fins thérapeutiques par rétroaction biologique pour par exemple soigner la pédophilie (Renaud et al., 2011) ou la douleur (deCharms et al., 2005), mais cela sort du cadre de notre travail.

1.2.i Electroencéphalographie

Des techniques d'enregistrement non-invasives, l'électroencéphalographie (EEG) est la plus répandue grâce à son dispositif expérimental relativement pratique, portable et bon marché (Ushiba, 2010). L'EEG mesure à travers le crâne des différences de potentiels électriques générés par l'activité neuronale, contenant la somme des potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs de milliers ou de millions de neurones corticaux. L'ensemble peut se modéliser par un dipôle électrique produisant un signal mesurable hors de la boîte crânienne, d'une amplitude typiquement < 20 µV, et décomposable en rythmes dont les ondes mu (8-12 Hz) et beta (18-25 Hz) produites par le cortex sensorimoteur (Leuthardt et al., 2009b). La technique consiste à répartir 64 à 128 électrodes pour couvrir l'ensemble du cuir chevelu. La position des électrodes et un modèle du comportement électrique des différentes parties de la tête permettent de reconstruire par problème inverse l'occurrence et le lieu des sources corticales à l'origine du signal détecté en dehors. Si la résolution temporelle est inférieure à la milliseconde, la résolution spatiale reste moyenne à cause du nombre fini d'électrodes et de la non-linéarité des signaux dus à l'inhomogénéité de l'épaisseur, de la géométrie et de la conductivité des tissus qu'ils traversent (Chauveau et al., 2004; Min et al., 2010).

L'imprécision inhérente à l'EEG ont souvent laissé croire que son utilisation devait se restreindre à des détections par moyennage sur plusieurs essais, ou pour des applications en temps réel sur des sorties peu complexes, comme des outils pour épeler des lettres (Birbaumer et al., 2000). En fait, le contrôle d'un objet multidimensionnel en temps réel a été expérimenté seulement 4 ans après les premiers succès par enregistrements intracorticaux (Wessberg et al., 2000). Ici les hommes et la femme, sains ou paraplégiques, apprennent à moduler, en quelques mois et à raison de 30' par jour, 2 bandes de fréquence de la région sensorimotrice de chaque hémisphère afin de frapper des cibles réparties en cercle en 2D avec un curseur sur un écran. Leur capacité de guidage du curseur avoisine celle réalisée par les primates sur des protocoles invasifs (Wolpaw & McFarland, 2004). La généralisation au contrôle tridimensionnel a été effectuée pour la première fois en 2010 (McFarland et al., 2010). L'EEG peut servir à enregistrer des potentiels évoqués comme l'onde P300, déclenché par une stimulation sensorielle ou un évènement interne comme une activité cognitive, à des fins de détection d'intention suivant le stimulus proposé. C'est sur ce principe que fonctionnent les systèmes d'épellation qui proposent des caractères au sujet. En 2009, un patient parvient en une seconde à exprimer par ce biais son choix entre 'a', 'u' ou aucun caractère, avec 70 % de succès, et 64 électrodes, soit une vitesse plus de 20 fois supérieure aux essais précédents (DaSalla et al., 2009). Ce genre de système est d'ailleurs commercialisé depuis, et permet en outre d'envoyer des courriels, de synthétiser vocalement le texte ou de déclencher une alarme. Des jeux de plateau (Finke et al., 2009) ou des gadgets plus ou moins utiles se servent maintenant de l'EEG pour des applications en temps réel et rapidement manipulables.

1.2.ii Electrocorticographie

Les inconvénients liés à la sensibilité au bruit et au long apprentissage limitent malgré tout l'impact que pourraient avoir les EEG dans des applications cliniques (Leuthardt et al., 2009b). L'électrocorticographie (ECoG) se situe précisément entre l'EEG et les enregistrements intracorticaux puisqu'elle permet un enregistrement plus rapproché des zones corticales et sans la dispersion crânienne, mais elle nécessite toutefois une opération chirurgicale pour glisser les électrodes sur ou sous la dure-mère. Cependant une petite zone de couverture pourrait être suffisante pour acquérir des informations motrices utiles (Leuthardt et al., 2009a; Leuthardt et al., 2011). L'amplitude des signaux surpasse typiquement celle de l'EEG d'un facteur 5, et les gains sont notables en termes de résolution spatiale (0,125 contre 3 cm, voir Figure 22) et de bande fréquentielle (0-500 Hz contre 0-40 Hz). Alors que les bandes inférieures mu et beta relaient principalement des émissions de circuits thalamacorticaux et plus faiblement ceux associés aux mouvements produits ou imaginés, les hautes fréquences propres à l'ECoG, ou bande d'activité gamma (> 35 Hz), sont supposées être produites par des ensembles corticaux plus petits (Miller et al., 2010). La bande gamma montre une bonne corrélation avec les PA de neurones coordonnés de M1 chez les singes, et transporte des informations sur de nombreux aspects de la parole et de la fonction motrice chez les humains (Leuthardt et al., 2011; Leuthardt et al., 2009b; Pei et al., 2011). Cela rend l'ECoG d'autant plus attractif pour les ICM que les tests cliniques établissent leur durabilité à long terme et la faible réaction méningée subséquente, du moins dans le cas des chats et des chiens, car l'utilisation prolongée chez l'humain reste à tester (Leuthardt et al., 2009b).

De manière prévisible, l'applicabilité de l'ECoG aux ICM fut établie la même année que pour l'EEG, bien qu'avec un curseur en 1D, mais avec une appropriation bien moins exigeante, de quelques minutes ou dizaines de minutes (Leuthardt et al., 2004). Des études postérieures ont montré qu'après recherche des meilleurs paramètres le premier jour, le signal était assez robuste pour pouvoir employer les mêmes règles de décodage les jours suivants, avec une performance croissante (Blakely et al., 2009). Une étude en 2007 a mis en évidence à la fois la possibilité d'un contrôle de curseur en 2D, mais aussi des corrélats corticographiques des paramètres cinématiques du mouvement des mains, avec l'existence de direction préférée comme pour les neurones simples. Ces activités neuromotrices que les auteurs ont nommés potentiels locaux moteurs, n'ont à ce jour jamais été détectées avec l'EEG (Schalk et al., 2007). La possibilité de discrimination individuelle des mouvements des doigts et de reproduction de leur trajectoire renforce l'idée que cette technique permet un décodage moteur plus proche de celui offert par les microélectrodes que par l'EEG (Miller et al., 2009). Les zones d'activité accrue décelées à l'ECoG diffèrent peu entre un mouvement réel, un mouvement imaginé ou une ICM contrôlée par ce biais, outre la forte augmentation de l'activité dans ce dernier cas, ce qui confirme sa possible utilisation pour les paralytiques (Miller et al., 2010).

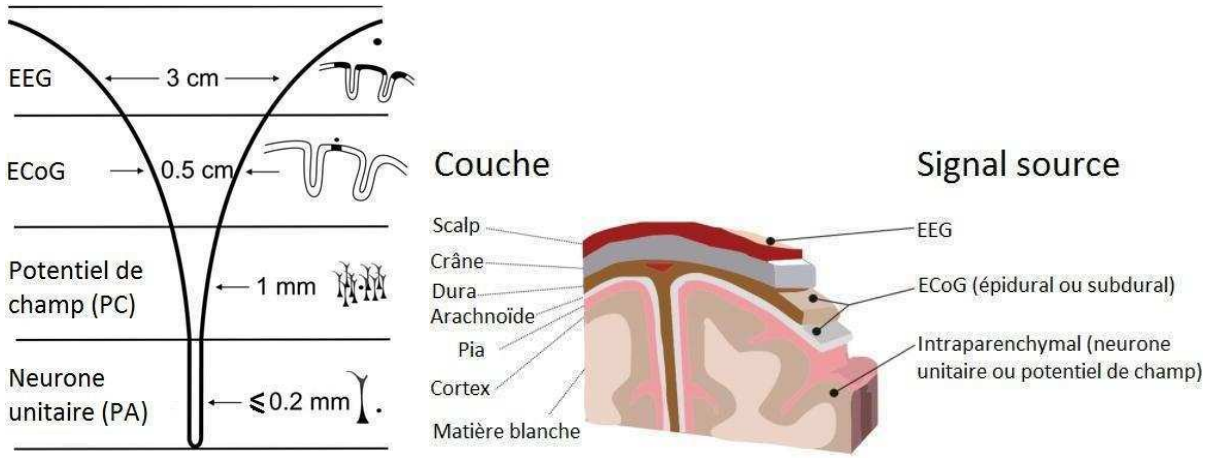


FIGURE 22 : Echelles des différentes méthodes d'enregistrement de l'activité neuronale (gauche), avec la localisation des capteurs par rapport aux couches de la tête (tiré de Schwartz et al. 2006)

1.2.iii Autres techniques

La première technique, qui s'apparente de près à l'EEG, est la magnétoencéphalographie (MEG). Elle se base exactement sur le même principe, excepté qu'elle enregistre des courants magnétiques et non électriques. Elle offre la même résolution temporelle mais sa résolution spatiale surpasse celle de l'EEG, offrant des informations anatomiques spécifiques jusqu'au mouvement gradué du doigt seul, ainsi qu'une gamme de fréquence bien plus large que celle de l'EEG (Birbaumer & Cohen, 2007). La détection assez fiable des mouvements de la main laisserait entrevoir la possibilité de contrôler une ICM en 2D avec peu d'entraînement (Battapady et al., 2009). Cependant, si ces courants magnétiques traversent bien plus facilement le crâne que leurs homologues électriques, leur amplitude est un million de fois plus faible que le courant magnétique terrestre, et les détecteurs et les infrastructures d'isolation associés coûtent plus cher et sont moins portatifs que pour l'EEG (Min et al., 2010).

L'IRM fonctionnelle est extrêmement répandue autant en recherche qu'en application clinique. Le magnétisme enregistré provient cette fois du volume et du flux sanguin et du niveau d'oxygénation pendant l'activation neuronale. En modifiant le niveau d'oxygénation relatif de leur zones corticales motrices bilatérales, des sujets peuvent contrôler en temps réel un bras robotique en 2D afin d'aller à la rencontre de cibles (Lee et al., 2009). Une autre technique, l'envoi d'ondes de spectre proche de l'infrarouge (NIRS) permet de retracer l'évolution de paramètres sanguins en calculant l'atténuation de certaines fréquences. Cette autre méthode pénètre malheureusement peu profondément dans le cerveau et possède une faible résolution spatiale de l'ordre du cm^3, contre 64 mm^3 pour l'IRM. Par contre, les optodes que l'on place autour du cuir chevelu rendent l'ensemble facilement transportable et le coût bien inférieur à l'IRM ou le MEG. Puisqu'il détecte les ondes P300, toutes les applications associées sont envisageables dans l'avenir. En fait il s'apparente beaucoup à l'EEG dans ses avantages et ses limitations, excepté qu'il n'a pas besoin de gel conducteur ni d'électrodes corrosives, mais que sa résolution temporelle et spatiale doivent encore être améliorées, tout comme sa dépendance à la respiration et la pression sanguine (Min et al., 2010). Pour terminer, la sonographie Doppler transcrânienne fonctionnelle (DTCf) envoie des ultrasons pour mesurer la vitesse du flux sanguin. Pour l'instant, elle se restreint aux gros vaisseaux ou artères et la variabilité interindividuelle de l'épaisseur de la boîte crânienne limite également son fonctionnement. L'ultrasonographie présenterait toutefois l'avantage de pouvoir à la fois enregistrer et stimuler (Bystritsky et al., 2011), la rendant optimale pour des ICM en boucle fermée. Toutes les méthodes précitées gagnent parfois à être utilisées de manière conjointe (Min et al., 2010).

Puisque nous n'aborderons pas le sujet dans la partie qui suit, et que les propriétés des potentiels de champ s'approchent presque plus de l'ECoG que de l'analyse de PA au niveau de neurones unitaires, nous pouvons dire ici que le décodage des potentiels de champ pour faire marcher une ICM a déjà été envisagé, pour l'instant par reconstruction d'un mouvement en 3D avec possibilité d'ouverture de la main, effectué par un singe. Les corrélations avec les mouvements approchent celles par neurones unitaires, avec un coefficient de corrélation de 0.74, et la bande de fréquence élevée 200 – 400Hz, peu investiguée jusqu'alors, produit les meilleurs résultats de reconstruction. L'augmentation du nombre de voies d'enregistrement n'améliore guère le rendement, et il est suffisant de sélectionner une vingtaine de voies parmi les meilleures. Il serait intéressant de voir ce que cette technologie permet avec retour direct d'information (Zhuang et al., 2010).

2. DECODAGE CONTRE ADAPTATION

En deçà de la dichotomie invasif / non-invasif règne une subdivision presque aussi marquée au sein même des technologies d'enregistrement intracorticales. Cependant leur chronologie diffère et leur poids respectif, bien qu'ils tendent à se compenser légèrement et que leur nette frontière s'estompe peu à peu, fait toujours pencher la balance en faveur de l'un. Un énoncé manichéen mettrait en opposition le paradigme des grands ensembles, qui consiste à enregistrer le plus possible de neurones, et à en décoder l'information motrice selon des règles figées ou presque, afin de les diriger vers un effecteur moteur, et le paradigme des petits ensembles, qui attribue au hasard à un petit nombre de neurones un rôle sur une sortie motrice, et par conditionnement opérant rend ce contrôle efficace. Si le développement théorique associé à chaque paradigme date des années

1970, la mise en application du premier date de la fin des années 90 et son hégémonie n'est contestée que depuis 2008. L'un s'appuie pleinement sur notre capacité à décoder, l'autre sur la capacité du cerveau à s'adapter. En fait le paradigme des grands ensembles se sert souvent d'adaptation, cérébrale ou algorithmique, et cherche parfois à réduire la taille de l'ensemble. Nous nous proposons d'étudier malgré tout leurs desseins respectifs, avant de répertorier les traits communs sur lesquels ils reposent et qu'il reste à perfectionner.

2.1. Paradigme des « grands ensembles »

2.1.i Principe

Les travaux pionniers d'Evarts dans les années 1960 mirent en relation de manière précise l'activité motrice et l'activité neuronale au niveau du neurone seul (voir Partie I.1.2.i ci-dessus), alors que les études précédentes concluaient juste à une répartition fonctionnelle et somatotopique du cerveau. Dès lors, la quête du code neuronal fut entamée. Humphrey fut le premier à proposer une reconstruction d'un mouvement du bras (Humphrey et al., 1970). Inclure plusieurs neurones, entre un et cinq, dans l'analyse permettait un gain significatif dans la corrélation entre mouvements réel et reconstruits. Il est donc apparu logique par la suite d'interroger le plus de neurones possible de manière à affiner la prédiction. Cette idée a été confortée par plusieurs constatations, théoriques autant que pratiques avec l'arrivée conjointe des enregistrements multiples (Chapin, 2004; Nicolelis & Lebedev, 2009).

Tout d'abord, le nombre de neurones cérébraux s'élève à 10^{11}, et l'intuition nous pousse à croire qu'augmenter la taille, infime, de l'ensemble servant au codage ne peut qu'aider à compenser l'incertitude inhérente au procédé (Kim et al., 2009). Deuxièmement, un neurone, même dans M1, n'exprime pas à lui seul une information utile ; au contraire, sa fréquence instantanée ou moyenne de décharge code, le plus souvent de manière non univoque, pour une multitude de paramètres tout à la fois cinétiques et musculaires, ainsi que pour de multiples mouvements et des parties disjointes du corps (Schieber & Hibbard, 1993). Cela corrobore l'hypothèse de Hebb qu'un neurone ne peut à lui seul représenter une perception ou une capacité (Deadwyler & Hampson, 1995; Nicolelis et al., 1997). Réciproquement, un paramètre moteur est traité dans plusieurs aires cérébrales à la fois (Carmena et al., 2003; Lebedev et al., 2005). Troisièmement, le principe de dégénérescence stipule que la sortie du code neuronal est surjective car des activités neurales distinctes peuvent mener à un comportement quasiment identique (Carmena et al., 2005; Leonardo, 2005). Quatrièmement, le contexte module la façon dont est codée l'information, en particulier l'attention dans les phénomènes sensoriels, ce qui implique d'avoir connaissance de ces paramètres d'état (Rickert et al., 2009). Cinquièmement, le processus de transmission synaptique et la nature même du PA créent une stochasticité et une variabilité intrinsèques dans l'information contenue dans le taux de décharge (voir Partie I.1.3.i ci-dessus), et ce malgré une maîtrise parfaite du mouvement. Eliminer ce bruit dans le signal présuppose un moyennage sur un ensemble important de neurones (Carmena et al., 2005). Sixièmement, des raisons propres à certaines méthodes obligent à recourir à de grands ensembles : c'est le cas du vecteur de population (voir Partie I.1.2.iii ci-dessus), qui exige de travailler sur un ensemble homogène, donc de grande taille, de direction préférée (Scott et al., 2001). Enfin, les techniques d'enregistrement extracellulaires actuelles présentent le risque de perdre certains neurones au fil des jours (Ganguly & Carmena, 2009), ce qui est d'autant plus dramatique que le nombre de neurones considérés est faible.

Cette amélioration de la prédictibilité des mouvements a été vérifiée dès les premières expériences d'ICM. La fonction d'abscisse la taille de l'ensemble et d'ordonnée la qualité du décodage est monotone croissante, quelle que soit la zone étudiée (Wessberg et al., 2000). Cette tendance s'essouffle cependant au-delà d'une centaine de neurones, à cause de la redondance de l'information (Rokni et al., 2007), de l'imperfection des méthodes de décodage, et pour des raisons théoriques si les neurones sont corrélés entre eux (Zohary et al., 1994), ce que confirme l'expérience. Toutefois les régions de placement des électrodes ont été limitées à des zones motrices, sensorielles, ou pariétales, à quelques exceptions près (Chapin et al., 1999; Patil et al., 2004). L'on gagnerait encore à inclure les zones cérébelleuses et subcorticales, même si cela ne fait que repousser d'un cran les limites inhérentes au principe.

2.1.ii Paramètres de décodage

La recherche des paramètres de décodage optimaux a constitué l'un des grands points-clés de la recherche en ICM, tant pour décrypter le fonctionnement du cerveau que pour fabriquer l'interface la plus efficace. Celle-ci diffère de la simple recherche de corrélation entre variables internes et états externes, puisque l'ICM permet justement un retour direct d'information et une familiarisation du sujet, d'où un changement par rapport à une situation sans apprentissage (Chase et al., 2009). Etonnamment, alors que les qualités de codage dynamiques du mouvement (codage de l'activité musculaire, voir Partie I.1.2.i ci-dessus) par les neurones semblaient manifestes (Cheney & Fetz, 1980; Evarts, 1968; Morrow & Miller, 2003; Mussa-Ivaldi, 1988; Todorov, 2000), les divers laboratoires engagés dans l'affaire se sont attachés à décoder des paramètres cinématiques, que ce soit de vitesse (Kim et al., 2008; Taylor et al., 2002; Velliste et al., 2008) ou de position (Carmena et al., 2003; Chapin et al., 1999; Serruya et al., 2002; Wessberg et al., 2000). Cela tenait d'ailleurs probablement moins de l'idéologie que des caractéristiques des effecteurs employés : le levier ou les bras robotisés de l'époque ne recréent pas la musculature complexe du bras et leur guidage en vitesse ou en position semble plus direct, tandis que le curseur d'écran ne peut guère qu'être contrôlé cinématiquement. Le fait que la capacité de décodage de la force de serrage surpasse celle des mouvements du bras (Carmena et al., 2003) nous conforte dans notre hypothèse. Une sorte de consensus perdure entre les groupes issus des laboratoires de Nicolelis, Donoghue et bien sûr Georgopoulos sur le contrôle des neuroprothèses par leurs paramètres extrinsèques. La remarquable réalisation du groupe de Schwartz, où un singe dont les bras sont contraints se sert d'un bras robotisé pour attraper de la nourriture et la rapporter à sa bouche (Velliste et al., 2008), l'illustre à merveille et tend à renforcer cette manière d'aborder le problème. En parallèle, l'équipe de Lee Miller basée à Chicago concentre la quasi-totalité de ses efforts à promouvoir l'intérêt d'un décodage dynamique et son applicabilité aux ICM. Bien que l'EMG comporte du bruit et soit stochastique par nature (voir Partie I.2.1.iv ci-dessus), les décodeurs de son équipe parviennent à prédire 70 à 75 % de sa variance dans M1 (Fagg et al., 2007; Pohlmeyer et al., 2007), mais aussi trouvent des corrélats musculaires dans certains neurones du cervelet ou du noyau rouge (Holdefer & Miller, 2009; Miller & Sinkjaer, 1998). Leur premier test concluant en pratique a combiné à la fois une prédiction conséquente des forces exercées par 4 muscles autour du poignet, avec 100 électrodes dans M1, et la stimulation électrique fonctionnelle de ces mêmes muscles après induction d'une paralysie temporaire. L'objectif de viser une cible avec un couple exercé par le poignet est atteint en un délai de quelques centaines de millisecondes ainsi que la nécessité de stabilisation pendant 0.5 s pour obtenir la récompense (Pohlmeyer et al., 2009). Cette belle réussite laisse entrevoir une application directe pour les paralysés, mais un des objectifs de ce groupe depuis quelques années (Fagg et al., 2007) reste d'appliquer son savoir sur des mains artificielles relativement fonctionnelles (Kilgore et al., 2008). Il existerait pourtant selon certains auteurs 30 % d'imprévisibilité due aux plateaux de potentiels et aux réflexes spinaux, qui ne sont pas codés par le cerveau mais affectent notablement le muscle (Pohlmeyer et al., 2007). Certains paramètres de décodage, tels la position finale du mouvement (Aflalo & Graziano, 2006a) ou les fragments temporels de mouvements (Hatsopoulos et al., 2007) n'ont pas à ce jour été utilisés pour des ICM fonctionnelles.

En parallèle de cette concurrence, des groupes ont choisi d'aborder le problème sous un angle différent. Les neuroscientifiques ont constaté que les neurones progressivement éloignés de M1 avaient tendance à informer sur des paramètres de plus haut niveau cognitif. Plus encore que les zones du cortex prémoteur, les régions pariétales contiennent des informations décodables sur les intentions du sujet (voir Partie I ci-dessus). La première application de ce concept aux ICM date de 2004, réalisée par le groupe d'Andersen spécialement prolifique sur la question du rôle du cortex pariétal. Dans la tâche standard de cibles équiréparties sur un cercle, l'analyse de la décharge des neurones de l'aire médiane intrapariétale et de PMd permettent sans aucun mouvement du singe d'inférer la position qu'il désire atteindre sur l'écran, avec un taux de réussite restreint possiblement du fait du nombre limité de neurones enregistrés (Musallam et al., 2004). Le premier avantage qu'offre une telle approche est l'utilité de ce genre de commande cognitive simple pour les personnes handicapées. Plutôt que de contrôler une prothèse avec difficulté, le patient peut faire état de son humeur, s'il lui manque la commande vocale, ou de désirs simples qu'un robot pourrait effectuer en se chargeant de toutes les contraintes de bas-niveau : allumer la lumière, relever son lit, choisir sa chaîne. Cette

méthode pourrait être appliquée directement dans d'autres zones cérébrales, pour par exemple détecter les lettres imaginées par le patient (DaSalla et al., 2009; Pei et al., 2011), en lieu de l'utilisation lourde de programmes d'épellation, ou pour capter ses émotions directement (Musallam et al., 2004). La technique, toujours appliquée aux intentions et suivant le même protocole expérimental, a été améliorée en optimisant plusieurs paramètres, jusqu'à transmettre pour 8 cibles, dans le cas du meilleur des deux singes, une information proche de celle transmise par les mouvements oculaires destinés à sélectionner des lettres. Elle s'appuie sur le faible temps de détection considéré optimal, en 260 ms seulement (Santhanam et al., 2006). Cette supervision de haut degré pèche en contrepartie par son absence de flexibilité, de réceptivité et de sensibilité.

2.1.iii Algorithmes de décodage

Si la détermination des paramètres moteurs à décoder est cruciale, il faut encore établir la manière de traiter l'information en temps-réel de ces dizaines de neurones afin d'évaluer l'état de la sortie choisie. Quand Donald Humphrey reconstruisit un ensemble de paramètres extrinsèques et intrinsèques, il n'avait alors aucune influence d'aucune sorte puisqu'il était le premier à le faire. C'est pourquoi raisonnablement il en testa plusieurs. Parmi celles disponibles à l'époque, incluant les filtres linéaires avec délai de Wiener, la méthode affine qui consistait à sommer linéairement chaque taux de décharge avec un coefficient multiplicateur se révéla à son étonnement la meilleure, pour des reconstructions tout comme pour des prévisions 1h après (Humphrey et al., 1970). Après les premières réalisations d'ICM, le dilemme n'a pas été tranché car l'utilisation d'algorithmes plus complexes, linéaires ou non-linéaires, n'a pas donné de meilleurs prédictions ou résultats que la régression simple (Carmena et al., 2003), pas plus que les réseaux artificiels de neurones dont on aurait pu espérer, au vu de leur proximité conceptuelle avec le fonctionnement du cerveau, un progrès marqué (Wessberg et al., 2000). Notons que d'autres stratégies, plus marginalement, ont été employées, comme les séparateurs à vaste marges (*support vector machines*), ou les filtres à particules (Kim et al., 2006b). Contrairement aux filtres linéaires, certaines stratégies de décodage nécessitent l'étape préliminaire de connaître le comportement de chaque neurone seul vis-à-vis du mouvement. C'est le cas lors de l'attribution des directions préférées au cours du vecteur de population. C'est aussi le cas du maximum de vraisemblance qui reconstruit à partir des probabilités des neurones de décharger en telle quantité suivant les différentes directions de mouvement en choisissant la direction la plus vraisemblable (Yu et al., 2004). Le groupe de Krishna Shenoy l'a réutilisée lors de la tâche de détection d'intention citée plus haut, pendant la phase préparatoire au mouvement, dépassant de loin la quantité de transmission d'information maximales des ICM de ce type réalisées jusqu'alors (Santhanam et al., 2006). Le filtre de Kalman peut remplacer le filtre linéaire. Contrairement à ce dernier, le filtre de Kalman est un filtre à réponse impulsionnelle infinie et intègre par récursion l'historique des données précédentes et des filtres calculés, mais a l'avantage d'être rapidement calculé à partir des seules données actuelles. Ce filtre peut par ailleurs à l'inverse capturer la dynamique récursive de processus neuronaux dans l'intégration sensorielle, par exemple lors d'une tâche de poursuite visuelle (Dimova & Denham, 2009). En général, il donne légèrement de meilleurs résultats que le filtre linéaire (Kim et al., 2008; Wu et al., 2004b). Malheureusement, en dehors de la théorie, peu de groupes ont pu, chez le singe (Chase et al., 2009; Koyama et al., 2010; Li et al., 2009) ou l'humain (Kim et al., 2008), comparer les algorithmes entre eux en boucle fermée. En effet, les ressources et les efforts engagés dans ce genre de recherche laissent en vérité peu de place pour ce luxe (Cunningham et al., 2011).

Plusieurs astuces améliorent l'efficacité de ces algorithmes. L'ordre de grandeur de l'ensemble utilisé, de plusieurs dizaines à plus d'une centaine, peut être diminué par un facteur d'ordre 2 à 4, pour des résultats proches (Pohlmeyer et al., 2007) voire meilleurs, en sélectionnant les neurones les plus aptes au décodage (Sanchez et al., 2004). Les neurones délaissés pourraient par exemple être employés pour le contrôle d'autres paramètres, en se basant éventuellement sur le même principe de sélection. Le progrès majeur de cette méthode se situe en vérité dans la problématique du fardeau computationnel que représente la classification des PA et les algorithmes de décodage, contrainte fondamentale dans l'implémentation d'un ICM portable de basse consommation (Sanchez et al., 2004). Puisque la conduction des PA à travers la moelle épinière prend un

certain temps, l'activité motrice présente nécessairement un décalage avec l'activité cérébrale. Morrow et Miller ont constaté qu'il existe bien un décalage optimal pour retrouver les données musculaires, de l'ordre de 50 ± 25ms, confirmant les latences musculaires observées alors (Cheney & Fetz, 1980), alors que les temps de conduction ou de facilitation post-décharge avoisinent plutôt les 5-10 ms. Un seuil spinal non-linéaire, la lenteur intégrative de l'amplification et un filtrage passe-bas des courants musculaires expliquerait cette différence (Morrow & Miller, 2003). Affecter pour chaque neurone un coefficient ainsi qu'un délai indépendant généralise en fait la simple somme linéaire à instant t, et rend compte du délai optimal différent de chaque neurone (Suminski et al., 2010; Wessberg et al., 2000). Il est étonnant que Humphrey n'ait pas trouvé de meilleurs résultats par le biais de ces filtres de Wiener. De manière beaucoup plus basique, le taux de décharge peut être filtré avant application de l'algorithme, typiquement par une moyenne pondérée du nombre de PA de la seconde qui vient de s'écouler (Chase et al., 2009; Velliste et al., 2008).

Rappelons que, comme pour le paragraphe précédent, la performance est intimement liée au fait que l'ensemble opère en boucle fermée et non ouverte. Les différences plus marquées pour un décodage différé s'amenuisent quand le sujet interagit avec la prothèse, puisqu'il peut adapter son comportement afin de pallier les imprécisions de celle-ci (Chase et al., 2009). Pour le vecteur de population, dans un décodage différé, les erreurs proviennent à la fois de la manière de filtrer les PA, des mésestimations des directions préférées des neurones ou de leur anisotropie, alors que ces deux dernières sont compensées en contrôle direct, ce qui condamne les différences de filtrage du taux de décharge à être la principale source d'erreur (Koyama et al., 2010). Une possibilité opposée mais complémentaire consiste pour ces erreurs résiduelles mais non négligeables à rendre l'algorithme adaptatif (voir 2.3.i ci-dessous), ou à suivre les possibles non-stationnarités du code pour réenclencher une classification par exemple (Kim et al., 2006b). Cependant le contrôle risque malgré tout de présenter des imperfections inhérentes à la nature de l'effecteur, auxquelles des ajustements spécifiques pourront remédier. S'il est décidé que l'ICM recevra des ordres de niveau musculaire, il faudra très certainement intégrer les mécanismes réflexes et les courants calciques persistants responsables des plateaux de potentiels musculaires, ainsi que des non-linéarités pour inhiber les petits mouvements faussement détectés pendant le repos (Pohlmeyer et al., 2007).

2.1.iv Performances et limitations

De nombreuses études ont donc confirmé depuis 12 ans l'intuition que grâce à une neuroprothèse l'on peut contrôler un objet par le seul biais de la pensée. Au lieu de faire face à une accumulation de problèmes, les chercheurs ont pu constater un certain nombre de « bonnes » surprises :

- les représentations internes d'un mouvement correspondent en partie aux corrélats neuronaux d'un mouvement réel (Fetz, 2007)
- les paralysés de longue date possèdent encore la faculté d'activer ces zones (Shoham et al., 2001).
- opérer en boucle fermée permet de contrôler un curseur avec un nombre au final faible de neurones (8-30) (Serruya et al., 2002; Taylor et al., 2002)
- une centaine de neurones répartis dans diverses zones motrices ou péri-motrices autorise le guidage d'un bras robotisé également muni d'un mécanisme de pince pour attraper des objets (Carmena et al., 2003)
- léguer la primauté du contrôle au cerveau dispense l'animal d'effectuer le mouvement (Carmena et al., 2003; Taylor et al., 2002)

Cette dernière propriété laisserait présager la possibilité de disposer d'un membre robotisé tout en conservant les fonctions motrices en état de marche. Le groupe de Carmena à Berkeley s'est proposé de suivre les modifications des neurones, ceux à la fois directement impliqués et ceux non-impliqués dans l'algorithme fixé de décodage, pendant un contrôle neuronal d'un bras robotisé puis un contrôle normal de son bras. Si tous les neurones modulent leur direction préférée quand ils agissent par l'ICM, leurs caractéristiques normales sont instantanément récupérées quand ils reviennent à un contrôle manuel. Contrairement aux interférences

prolongées pendant et après l'application d'un champ de force visqueux (Mandelblat-Cerf et al., 2011), un apprentissage long semble ici prévenir ces délais de réapprentissage (Ganguly et al., 2011). La coexistence de deux décodeurs distincts avec passage instantané de l'un à l'autre sans gêne pour le singe (Ganguly & Carmena, 2009) laisse espérer que les problèmes de généralisation à des mouvements, des postures (Ajemian et al., 2008) ou des contextes divers (Rickert et al., 2009) pourront être résolus sur les manipulateurs d'ICM dans le futur, au moins en partie.

Pour une ICM à sortie discrète, la performance peut être mesurée assez naturellement, en comptant le nombre de réponses justes et le temps mis pour les produire, ce que l'on regroupe souvent en termes d'information mutuelle (mais voir 2.3.iv ci-dessous). La meilleure interface produit une information mutuelle de 6,5 bps, ce qui correspond à l'énonciation d'une quinzaine de mots par minutes (Santhanam et al., 2006), bien loin devant tous les autres systèmes neuronaux (Taylor et al., 2003; Wolpaw & McFarland, 2004). Néanmoins quand il s'agit d'une prothèse continue, l'évaluation du contrôle neuronal est ardue puisque l'on ne peut plus comparer le mouvement réel du mouvement prédit, désormais identiques. Il est seulement possible de les comparer avant l'introduction du contrôle neuronal, en mode normal de décodage du mouvement, avec un coefficient de corrélation souvent autour de 0.6, assez variable selon les zones et les paramètres décodés. La seule façon de juger la valeur d'une ICM s'exerce en constatant ce dont elle est capable. En ce sens, le travail du groupe de Schwartz en 2008 pose les jalons du domaine, en termes de précision et d'utilité. Les singes, capables de se nourrir en dirigeant un bras robotisé à 3 degrés de liberté et disposant de surcroît d'une pince pour attraper les boules de nourriture, ont toutefois subi un entraînement fastidieux et progressif de plus d'un mois car pour une mission aussi complexe, le passage du contrôle manuel au contrôle neuronal représentait un saut trop important. Le vecteur de population utilisait plus de 100 neurones (Velliste et al., 2008). Cette limite des capacités d'appropriation rapide suggère a priori que le décodage initial soit le plus précis possible, pour réduire l'apprentissage. On peut donc légitimement se demander combien de dimensions une telle technique permet de contrôler simultanément. Un décodage musculaire permet un contrôle précis en 1D, avec des temps de réaction de l'ordre de 300 ms, similaires à ceux d'un mouvement normal (Pohlmeyer et al., 2009), et un décodage en position en 2D avec retour proprioceptif par exosquelette permet d'attraper des cibles presque aussi rapidement que lors d'un mouvement réel (Suminski et al., 2010). Chacune de ces réalisations requiert environ 40-50 neurones. Que ces neurones codent à la fois pour une panoplie de paramètres et même de muscles ne présuppose pas de leur capacité à les coder avec justesse tous en même temps, a fortiori si les mouvements ne sont pas hautement stéréotypés comme on est en droit de le supposer pour une ICM. Augmenter la taille de l'ensemble enregistré présente des limites théoriques dues à la corrélation entre les neurones (Zohary et al., 1994), et une limite de taille pourrait majorer les espérances de la quête d'échantillons plus larges. Sans garantie de succès, on pourrait procéder en séparant des ensembles localisés en les attribuant chacun à un paramètre. Par exemple, des chercheurs ont montré que sur une petite région de la zone motrice primaire de la main, on pouvait reconstruire avec 90 % de précision des mouvements individuels de doigts, et ce sans que la zone précise revête une importance primordiale (Acharya et al., 2008). Mais ce décodage marcherait-il si plusieurs doigts bougeaient en même temps ? Si chaque doigt était contrôlé par une région disjointe ? La meilleure manière de le savoir reste encore de le tester directement en conditions réelles et constater comment se comportent les neurones et la prothèse (Song & Giszter, 2011).

2.2. Paradigme des « petits ensembles »

2.2.i Principe

A l'inverse, le paradigme des petits ensembles postule qu'un ensemble restreint de neurones est en mesure de commander une prothèse. La frontière entre grand et petit ensemble manque de netteté puisque l'on a vu que certains algorithmes utilisaient à peine autour de 10 neurones (Serruya et al., 2002). La différence fondamentale repose plutôt sur l'approche conceptuelle. Les grands ensembles soutiennent la vision qu'un décodage préparatoire ou qu'une évaluation des propriétés des neurones doit être entreprise afin de reconstruire ensuite le mouvement tel qu'il a ou aurait été fait. Cela présuppose qu'il existe intrinsèquement

un code, que l'on sache trouver l'algorithme correspondant, et enfin que l'animal puisse se l'approprier une fois la tâche transférée au cerveau seul. Par opposition, les petits ensembles s'appuient sur la faculté cérébrale d'adaptation, plastique ou cognitive, et postule qu'un ou quelques neurones quelconques peuvent altérer leur fonction originelle et endosser le rôle qu'on leur a prédéfini, toutefois avec probablement quelques réserves à découvrir, suivant la région cérébrale et le type de neurone considéré. D'ailleurs, les neurones engagés dans une tâche d'ICM avec décodage reflètent progressivement mieux le mouvement prosthétique et moins bien le mouvement réel (Lebedev et al., 2005). Par ailleurs, le cerveau est capable d'incorporer la représentation d'un objet artificiel nouveau dans ses structures sensorimotrices (voir 3.2.i ci-dessous). Il semble peu réaliste d'espérer que l'on pourra entraîner une centaine de neurones simultanément, c'est pourquoi ce paradigme se concentre sur la modulation de décharge d'un petit groupe de neurones à la fois. Certains travaux laissent malgré tout espérer des réorganisations neuronales fonctionnelles plus massives, par dizaines de neurones simultanément (Ganguly & Carmena, 2009; Jarosiewicz et al., 2008). Il procède par conditionnement opérant de neurones (voir Partie II.1.2 ci-dessus), bien que l'on pourrait dans le futur considérer des méthodes plus dirigées ou coercitives pour transformer le neurone, par stimulation par exemple (Jackson et al., 2006b).

Une grande partie des remarques, fondées, qui poussent à considérer les grands ensembles comme seule voie possible dans les ICM, n'ont plus raison d'être sous ce nouvel angle. L'absence de spécialisation, la dégénérescence, l'étendue du code, l'importance du contexte s'évanouissent par l'exigence explicite que le neurone s'adapte à son nouveau rôle, et ce quelles que soient les circonstances. Le fait de n'avoir accès qu'à un neurone sur un milliard ne pose pas de problème rédhibitoire, quand on connaît par exemple la capacité du cerveau à cibler précisément la commande d'une unité motrice isolée (Basmajian, 1963) donc à faire converger le code sur un ou quelques neurones isolés et ainsi synthétiser l'ensemble de l'information pertinente. Deux des objections relevées précédemment persistent tout de même. Tout d'abord, l'enregistrement extracellulaire présente le défaut de ne pas suivre avec certitude un même neurone pendant une durée infinie. La perte du neurone conditionné signifie donc la perte de la fonction. Multiplier les neurones conditionnés pour une même tâche permettrait de limiter le risque, mais comme pour les grands ensembles, le seul moyen sûr de le prévenir passe par l'adoption de nouvelles techniques d'enregistrement plus stables (voir 2.1.i ci-dessous). La variabilité constatée à l'échelle du neurone et non de la population lors de l'apprentissage intensif d'un mouvement stéréotypé (Carmena et al., 2005; Cohen & Nicolelis, 2004) ne doit pas faire oublier qu'aucune contrainte de reproductibilité n'a jamais été posée pour ces neurones unitaires. Par contre la stochasticité inhérente à la décharge neuronale demeure l'un des problèmes majeurs de cette approche, car elle soumet le contrôle à une fluctuation incompressible. Comme précédemment, engager plusieurs neurones conditionnés pour une même fonction divise d'autant la variance du processus. Ensuite, engager des non-linéarités dans le processus peut permettre de limiter les fluctuations de régime normal. Enfin choisir des neurones qui ne déchargent pas au repos peut permettre de discriminer plus facilement deux états, ce qui sera très utile si le rôle qu'on leur attribue est binaire.

2.2.ii Performances et limitations

Comparé au paradigme précédent, le manque de recherches réalisées dans ce nouveau cadre diminue d'autant notre capacité à l'évaluer et à déterminer les manières d'aborder le problème en termes de genre et nombre de neurones, d'algorithmes et de processus d'apprentissage. La plupart des travaux portent sur le conditionnement d'un seul neurone ou deux, voire un peu plus si l'on procède par coadaptation (voir 2.3.i ci-dessous). Malgré la stochasticité et surtout la continuité du mécanisme de décharge neuronale en PA, les ensembles de sortie ont toujours présenté une complexité plus que binaire. Dès les premiers travaux de Schmidt sur le conditionnement opérant en vue d'utiliser une prothèse (Schmidt, 1980; Schmidt et al., 1977; Schmidt et al., 1978), l'espace cible a été divisé en huit régions, prédisposant presque autant le neurone à un contrôle sur un espace continu que discret. La variabilité du taux de décharge et le fait qu'il ne puisse être défini de manière instantanée exigent son lissage temporel, ce qui décroît bien sûr sa réactivité. Par cette sélectivité en fréquence de décharge, le singe est censé pouvoir transmettre de l'information, mais le taux annoncé de 3.85 bps (voir 2.3.iv ci-dessous) ne tient pas compte des désagréments causés par un échec et ne

peut être comparé aux valeurs obtenues pour les ICM des grands ensembles (Santhanam et al., 2006; Taylor et al., 2002). Il est possible également de diviser l'espace des fréquences en moins d'intervalles tout en conservant une sortie de type continue. C'est ce qu'ont fait Moritz et collègues en plaçant un seuil pour distinguer deux états possibles. Ce seuil place une non-linéarité, mais conserve la linéarité au-dessus du seuil pour un contrôle plus adaptable. Notre approche (voir Partie II.2.3.iii ci-dessus) serait plutôt de type intermédiaire binaire / linéaire, puisque la vitesse du biberon saute directement à sa valeur standard de façon discontinue dès franchissement du seuil. Dans le protocole de Moritz, dès que le taux de décharge du neurone de leur singe dépasse ce seuil, cela active proportionnellement un muscle temporairement paralysé par stimulation électrique fonctionnelle. Par ce moyen le singe parvient à faire bouger une manette de manière graduée vers la cible. En rajoutant un seuil bas ou un autre neurone pour contrôler le muscle extenseur, le singe peut inverser le sens de rotation du poignet et orienter la manette suivant l'une des quatre positions possibles hors de la position de repos. Outre le précieux avantage de ne recourir qu'à un ou deux neurones, trois faits rendent ce moyen de procéder particulièrement attractif. D'une part, et contrairement aux travaux antérieurs de Fetz et collègues (Fetz & Baker, 1973), tous les neurones du cortex moteurs sélectionnés pour diriger la manette ont pu être conditionnés, ce qui permet de ne faire aucun présupposé contrairement au paradigme des grands ensembles où les neurones d'intérêt doivent présenter une modulation dans la tâche concernée. D'autre part, durant le pic de performance dans la tâche à deux seuils, un singe a réalisé les impératifs sans aucune erreur pour les 38 neurones engagés successivement. Enfin l'apprentissage prend en moyenne une heure seulement (Moritz et al., 2008). La limite principale de ce type d'approche se situe dans le temps mis pour obtenir la récompense, de l'ordre de la seconde. Il reste à déterminer si un apprentissage plus long, un lissage moins tolérant, ou une motivation plus grande peuvent diminuer ce délai nuisible à des ICM devant fonctionner en temps réel. Rappelons que si le cortex moteur dispose probablement du meilleur rendement de conditionnement opérant, d'autres zones peuvent être utiles si le nombre de neurones unitaires ou multiples doit être augmenté, comme le cortex cingulaire du rat, même si une partie seulement sera capable de réaliser les objectifs demandés (Marzullo et al., 2006). Une ICM par conditionnement opérant a été testée en 2000 sur une patiente souffrant de sclérose latérale amyotrophique, à la fois par un contrôle d'un groupe neuronal connecté à une électrode neurotrophique et par EMG. Un curseur était bougé de gauche à droite sur un clavier virtuel quand le taux de décharge augmentait, mais le retour de droite à gauche n'a pas pu être maîtrisé (Kennedy et al., 2000). Le faible rendement et le taux d'erreur d'une telle machine, potentiellement imputables à la lourde condition du patient, à son manque de motivation, ou au protocole utilisé, font qu'il serait à nouveau utile de tester le paradigme de conditionnement opérant sur une personne mieux portante.

2.3. PROPRIETES COMMUNES

Que les deux approches concurrentes fonctionnent sur un principe essentiellement différent ne doit pas faire oublier que leurs buts sont identiques et que les moyens pour y parvenir et les enjeux se recoupent en de nombreux points.

2.3.i Coadaptation

Pour commencer, nous avions vu que la dichotomie grands ensembles / petits ensembles s'apparentait quelque peu à la perspective décodage / conditionnement. Pour autant, lors de l'appropriation de l'ICM, le cerveau rencontre de nouvelles contraintes auxquelles il doit s'adapter et modifie par plasticité les caractéristiques des neurones impliqués, direction préférée ou intensité de modulation (Ganguly et al., 2011). Cette adaptation est une forme de conditionnement opérant, moins brutale et moins ciblée, qui améliore le niveau de contrôle. Néanmoins, au lieu de laisser au cerveau le soin intégral de se réarranger pour produire l'activité idoine, l'on peut alléger sa charge en cherchant un compromis, itératif la plupart du temps, entre adaptation cérébrale et adaptation du décodeur. C'est cette adaptation progressive et partagée que l'on nomme coadaptation.

La manière la plus simple de fonctionner et dont la convergence paraît très probable consiste à recalculer le décodeur sur la période immédiatement précédente. En effet, le changement entre contrôles manuel et neuronal induit des changements sur les caractéristiques des neurones. On peut donc recalculer la direction préférée ou le filtre linéaire le plus approprié, pour trouver les paramètres de décodage qui auraient le mieux marché sur cette période. Introduire ces paramètres produit par contre à la fois un progrès mais aussi un changement puisque le sujet n'y est pas encore habitué. Les premiers groupes à avoir présenté des ICM ont testé à la fois un décodage adaptatif et non-adaptatif, avec filtres linéaires ou réseaux de neurones artificiels, et ont constaté la supériorité du premier sur le second (Wessberg et al., 2000), gain vérifié également pour les ICM non-invasives (Wolpaw & McFarland, 2004). Dans un cas extrême, les paramètres n'ont pas besoin d'être déterminés au départ, et la convergence se fait de la même manière, malgré des manœuvres moins réussies au début (Taylor et al., 2002). Cela mime mieux les conditions réelles dans le cas d'une implantation dans un patient dont les membres ne fonctionnent plus. Parfois même, les postulats de départ sont encore plus exigeants, et l'on peut mettre en œuvre des types plus sophistiqués de coadaptation. Lors d'un paramétrage du mouvement du bras, il suffit de corréler l'activité cérébrale avec le mouvement effectué, ou désiré pour une ICM. Mais si l'objet est moins familier, comme un fauteuil roulant automatisé, des outils de communication sophistiqués divers ou une trachée artificielle, l'apprentissage devra être repensé. C'est une version simplifiée de ce dernier cas que nous a proposée l'équipe de Kipke en 2005, où une dizaine de neurones du MC d'un rat produit par combinaison linéaire aléatoire des taux de décharge une note de musique plus ou moins haute (Gage et al., 2005). Pour gagner sa récompense le rat doit « chanter » la note qu'on lui expose brièvement, plus haute que sa note moyenne de repos, pendant 540 ms. Au début de l'expérience, le rat naïf dans cette tâche ne suppose pas forcément bien quelle note il doit chanter. Un filtre de Kalman permet d'inférer des données non disponibles car cachées et bruitées de manière à pouvoir les corréler au taux de décharge et de tenir compte de l'historique de cette corrélation, contrairement au filtre linéaire. Après quelques jours, les rats sont capables d'atteindre la note avec un bon pourcentage de réussite, voire de généraliser à une note plus basse que la note de repos (Gage et al., 2005). Un autre intérêt au filtre de Kalman est qu'il intègre dans son calcul la tendance d'évolution de la variable cachée, comme au cours de prédictions météorologiques où des liens entre météo précédente et météo à venir existent. Ici cette fonction n'était pas activée, puisque la note voulue était constante, et il est difficile de savoir comment généraliser cet algorithme à une trachée plus perfectionnée qui produirait de vrais sons complexes.

On peut définir la coadaptation par tout autre type de procédé qui entend changer les règles de contrôle afin d'assister l'apprentissage, puisqu'à l'adaptation algorithmique suivra nécessairement une adaptation cérébrale. Par exemple, le long mécanisme d'apprentissage qui augmente progressivement le nombre de dimensions contrôlées par le singe peut être considéré comme de la coadaptation (Velliste et al., 2008). Certains voient également dans ce suivi de paramètres optimaux une nécessité afin de suivre les changements fonctionnels du neurone et attentionnels de la personne (Kim et al., 2006b). Pour la première raison, la plasticité n'agit pas comme un processus non maîtrisable, et l'on peut la contraindre à ne pas opérer, du moins à rester neutre sur les neurones enregistrés (Ganguly & Carmena, 2009; Ganguly et al., 2011). Pour la deuxième raison, il faut espérer qu'un sujet intégrant une ICM sera assez concentré ou motivé lors de son utilisation, ce qui semble être une condition nécessaire pour que s'opèrent des modifications dans le cerveau adulte (Bach-y Rita & Kercel, 2003). De plus, l'avantage d'utiliser des algorithmes fixes se constate dans la réduction de la complexité de l'électronique embarquée dans le cas d'une prothèse entièrement portative. L'absence d'algorithmique, hormis pour la classification des PA, diminuerait la taille et surtout la consommation d'un tel système, par une gravure électronique directe des paramètres utilisés, comme les coefficients associés aux neurones.

Inversement la coadaptation s'emploie comme moyen d'étude des changements cérébraux qui s'opèrent durant l'apprentissage. Cette faculté plastique peut être suivie par une stratégie inverse. Une fois les paramètres de décodage optimisés et adaptés au contrôle neuronal, changer les règles de manière instantanée contraint l'animal à une opération de réorganisation cérébrale dont on peut suivre en partie les modalités et le

cours (Jarosiewicz et al., 2008). C'est également avec un processus similaire d'optimisation itérative des paramètres que l'on peut reconstruire les intentions latentes, par exemple où le sujet vise (Chase et al., 2010).

2.3.ii Déclenchement du mouvement

Les premières craintes qui viennent à l'esprit quand on parle d'ICM, outre les aspects éthiques, concernent la volonté de contrôle qui pourrait nous échapper, que ce soit dans le sommeil ou en réunion si l'on n'y prête pas suffisamment attention. Cela correspond précisément à la question du déclenchement volontaire du mouvement. En effet, durant des mouvements imaginés, vus ou réels, de nombreuses cellules modulent leur activité pendant la préparation même du mouvement. La seule anticipation du mouvement par la prothèse n'entraînerait quant à elle aucune conséquence fâcheuse, contrairement à un mouvement volontairement retenu, pendant lequel les neurones modulent leur activité (Churchland et al., 2006b; Riehle & Requin, 1995). Que soient reflétées des informations sur les indices, le contexte, ou le mouvement, il faut espérer que le sujet ne laissera pas échapper un mouvement involontaire de la prothèse. Par ailleurs, on sait que les animaux maniant une ICM arrivent à limiter ou éliminer leur activité motrice d'origine (Carmena et al., 2003; Chapin et al., 1999; Lebedev et al., 2005), mais cela ne prouve pas qu'ils pourraient en sens inverse interrompre les mouvements de l'ICM lors d'un déficit d'attention ou de l'exécution d'une tâche différente, en partie car le nombre de neurones impliqués dans l'ICM est plus circonscrit. A notre connaissance aucun résultat ne porte sur cette faculté d'inhibition du mouvement de l'ICM, alors que quelques recherches ont porté sur des moyens annexes de les réfréner.

L'on pourrait proposer de ne cibler que des neurones qui modulent leur activité seulement lors d'un mouvement réel. Cependant le PMd n'est pas la seule zone qui contient des neurones influencés pendant la préparation ou l'observation, et M1 n'en est pas dépourvu (Rickert et al., 2009; Tkach et al., 2007). Cibler uniquement des neurones du faisceau pyramidal direct pourrait aussi se révéler insuffisant puisque les interneurones ne sont pas de simples relais et jouent un rôle actif durant la préparation (Prut & Fetz, 1999). Au contraire, étendre les régions ciblées à celles qui informent de la libération du mouvement, comme pré-AMS (Nachev et al., 2008; Rizzolatti et al., 1990; Rizzolatti & Luppino, 2001) ou le cervelet (Kassavetis et al., 2011), pourrait a priori fonctionner. En cela, les ondes cérébrales renseignent particulièrement bien sur l'état du sujet. L'activité β diminue et se désynchronise des ondes α entre l'observation d'un mouvement et sa réalisation, ce que l'on peut constater par l'EEG (Babiloni et al., 2002). Pour éviter de devoir implanter dans ces zones, l'enregistrement des potentiels de champ suffit non seulement à détecter ces changements d'état (Tkach et al., 2007), mais discrimine mieux l'état comportemental que ne le font les PA, dans le cortex pariétal (Pesaran et al., 2002; Scherberger et al., 2005). Le groupe d'Andersen a pu le tester sur une ICM avec déclenchement libre du mouvement de l'animal, donnant 90 % de succès, et jusqu'à une résolution temporelle de 200 ms entre deux mouvements (Hwang & Andersen, 2009). L'ECoG offre en théorie évidemment la même possibilité de détection (Miller et al., 2009), tout en nous renseignant sur le fait que l'imagerie miroir du cerveau ne produit une activité que 4 fois moindre comparée à celle durant un mouvement réel (Miller et al., 2010) ; cependant aucun test pratique ne vient confirmer son efficacité, contrairement à l'EEG qui sur des humains sains, victimes d'AVC ou de sclérose latérale amyotrophique a donné avec une seule électrode de bons résultats, pour certains (Bai et al., 2008). Une application clinique pour déclencher ou stopper un système de suppression de tremblement a même pu être expérimentée sur des patients, les détections de mouvements volontaires pouvant se faire après de longues périodes d'inactivité (Ibanez et al., 2010). A plus petite échelle, il est possible à partir de l'activité neuronale de procéder à la détection du moment de déclenchement du mouvement. Cela a été réalisé au moyen de réseaux de neurones artificiels (Acharya et al., 2008), ou de tests de vraisemblance sur de possibles changements dans le code dus à une modification de l'attention (Kim et al., 2006b).

2.3.iii Aide au mouvement

Dans les précédentes réalisations d'ICM où des actuateurs sont utilisés, et malgré les forts progrès réalisés en une décennie, pratiquement aucune (Velliste et al., 2008) n'a atteint un stade de développement qui pourrait

la rendre vraiment utile à un patient. Subsistent des problèmes de bruit dans la trajectoire, d'un manque d'information pertinente et aussi la lenteur dans le temps de réaction. La fréquence d'échantillonnage d'une vingtaine de points par seconde limite en effet la rapidité des mouvements, qui couvrent en théorie l'espace [0,01 Hz-10 Hz] chez l'homme. Augmenter cette fréquence diminuerait d'autant la précision du décodage (Kim et al., 2009). Mis à part les problèmes intrinsèques de décodage, l'absence de retour sensoriel (Hepp-Reymond et al., 2009) concernant également les propriétés musculaires, corporelles ou spinales, comme les réflexes, condamnent la trajectoire des ICM actuelles à un degré d'imprécision incompressible. En attendant des ICM physiologiquement plus adaptées au corps humain, l'assistance au mouvement paraît nécessaire pour circonvenir ces limitations. Au lieu de laisser le monopole du contrôle au cerveau, la stratégie dite de « contrôle continu partagé » délègue une partie des responsabilités directement à la prothèse. Dans une expérience d'ICM reproduite, alors que les signaux corticaux venant du singe guidaient post-hoc un bras robotique muni d'une pince, l'introduction de capteurs mimant certains réflexes améliore de manière très significative le mouvement du bras. L'optimum est réalisé pour une répartition du contrôle de respectivement 70 % et 30 % pour le cerveau et les senseurs, avec des performances jusqu'à 7 fois meilleures qu'avec un contrôle neuronal simple (Kim et al., 2006a). Des détecteurs de position, de collision, ou d'autres informations pertinentes pourraient également être testés dans ce cadre de contrôle continu partagé (Kim et al., 2009). Concernant les propriétés mécaniques et électrophysiologiques des muscles, tendons et articulations, toutes lois de contrôle peuvent être envisagées, mais intégrer dans le robot ou sa commande des mécanismes biomimétiques semble être une façon assez sûre d'aboutir.

Nous avons précédemment considéré la capacité des ICM à détecter des intentions (voir 2.1.ii ci-dessus) ou de manière presque équivalente des paramètres tels que la position finale du bras (Aflalo & Graziano, 2006a), et le fait de pouvoir lisser le mouvement avait ici l'inconvénient d'un manque de souplesse dans la réactivité. Compléter ou inférer une suite de mouvements (Giszter, 2008) participe du même principe et présente les mêmes désagréments. Un procédé intermédiaire consiste à contrôler par le cerveau à la fois le mouvement de l'ICM, mais également des paramètres qui permettront d'adapter la prothèse ou le robot à la situation voulue. La notion d'impédance mécanique d'un bras traduit sa propension à un ordre d'intensité donnée à réagir de manière plus ou moins marquée, comme une résistance variable laisse plus ou moins passer de courant à voltage donné. Elle représente à la fois la rigidité, la viscosité et l'inertie. Le système neuromusculaire des mammifères ne peut être représenté par une source idéale ni de courant ni de tension, et ses caractéristiques sont hautement adaptatives (Kim et al., 2009). Le contrôle d'impédance, couplé à des senseurs, des réflexes, et des PMA, permet par exemple de s'adapter au profil d'un terrain dans le cadre d'une locomotion quadrupède robotisée (Kimura et al., 2007). Pour un décodage extrinsèque, il faudra évaluer les paramètres d'impédance, ce qui en pratique n'est pas simple. Pour un décodage intrinsèque, musculaire, le calcul des impédances peut être réalisé par l'établissement d'un modèle musculo-squelettique, et l'on est alors en mesure de reconstruire proprement des mouvements même en présence de différents champs de force (Kim et al., 2007). L'on voit donc le défi dans la création d'une ICM réaliste en toute circonstance qui sera à la fois de garantir et de limiter l'asservissement du mouvement, pour éviter les soubresauts tout en préservant souplesse et sensibilité à la volonté et aux paramètres extérieurs.

2.3.iv A propos de l'information mutuelle

Compte tenu du nombre d'ICM possiblement réalisables, discrètes, continues, robotisées, affichées, testées sur humain ou singe, sain ou malade, restreint ou non, il serait très pratique de disposer d'une mesure commune pour en déterminer l'efficacité, à défaut de l'utilité. Des chercheurs se sont proposé d'utiliser la notion d'information mutuelle, notion majeure dans la théorie de l'information qui sert à déterminer la quantité d'information que l'on peut déduire d'un signal à partir d'un autre. Si ces deux signaux sont identiques, bijectifs ou parfaitement corrélés, l'information que donne l'un sur l'autre sera maximale. Dans le domaine des neuroprothèses, les deux signaux sont l'activité neuronale et l'intention du sujet. L'information mutuelle reflète combien de données nous sommes en mesure d'extraire de la volonté du patient à partir de l'enregistrement électrophysiologique, ce qui se conçoit plus aisément lors d'un choix binaire ou discret parmi

plusieurs possibilités que lors d'un mouvement complexe. Cette mesure semble si péremptoire pour cetains chercheurs qu'elle peut en devenir un but, disons une valeur à optimiser (Santhanam et al., 2006).

Le premier chercheur à parler en termes de transfert d'information cerveau vers machine en bits par seconde (bps) fut le premier à concevoir un succédané d'expérience d'ICM. Edward Schmidt, en divisant l'espace des fréquences en 8 segments, voulait savoir si le singe était rapidement capable de passer de l'un à l'autre suivant des contraintes imposées par l'expérimentateur. La précision et la vitesse du contrôle du taux de décharge renseignait donc sur l'intention du singe de viser l'une de ces 8 cases. Le calcul serait simple si le singe réussissait tout le temps et en un temps fixe, disons en 1 s. En bits, cela transmet ln(8) / ln(2) = 3 bits, et ce chaque seconde, donc 3 bps. Dans le cas où des erreurs peuvent apparaître, la mesure devient moins triviale à conceptualiser. Celle que nous propose Schmidt est nommée quantité de flux d'information. Elle multiplie les 3 bps trouvés précédemment par la probabilité de succès du singe à placer son taux de décharge dans le bon segment. En essence, si le singe y parvient une fois sur deux, nous aurions un flux de 3 / 2 = 1,5 bps. Mais cette quantité ne représente au final rien de concret. Prenons un exemple plus simple : demandez à un ami de prédire s'il pleuvra ou non demain, en supposant qu'en moyenne il pleuve un jour sur deux dans son pays. La quantité maximale à transmettre est de 1 bit. Supposons que notre ami tire au dé pour déterminer sa réponse ou donne sa réponse totalement au hasard. Selon le calcul de Schmidt, puisqu'il donne la bonne réponse un jour sur deux, la quantité d'information serait de 0,5 bit. Or, une mesure crédible devrait nous donner un score nul, puisqu'aucune information utile, si ce n'est le résultat de son dé, ne nous est donnée. Les 3,5 bps trouvés en 1980 (Schmidt, 1980) non seulement ne peuvent être comparés aux 6,5 bps de (Santhanam et al., 2006), mais n'ont en plus que peu de sens. En fait les vérités annoncées par la prédiction sont en partie perdues par ses mésestimations.

L'information mutuelle tient compte de l'influence de ces mauvaises prédictions dans l'information qui est transmise, et donne bien une valeur nulle dans notre dernier cas (Cover & Thomas, 2006). Dans le cas général, un des signaux contient bien une indication sur l'autre signal, mais celle-ci reste théorique, et inutile si nous ne pouvons extraire ces informations cachées. Supposons une ICM à trois choix, et supposons par ailleurs que le sujet parvienne pour chacun de ces choix à l'indiquer avec une probabilité haute de 0.95 %. La théorie de l'information nous donne une information mutuelle de 1.25 bits. Est-on pour autant capable de soutirer plus d'un bit à chaque essai. Probablement pas, puisque pour qu'un système soit acceptable, il doit être soit autocorrectif, soit permettre de pouvoir corriger ses erreurs. Dans le deuxième cas, une des 3 sorties doit donc être un signal de correction d'une erreur précédente. Il reste donc un choix binaire si l'on excepte la correction, 0 ou 1. Donc à chaque étape, le sujet ne pourra jamais dévoiler plus d'un bit ; un calcul approché donne 0,88 bit transmis en moyenne par étape. Il semble que la théorie de l'information soit incapable de nous fournir une valeur pratique, mais seulement une borne supérieure théorique d'un intérêt moindre. Hormis le fait qu'ils déterminent les probabilités d'occurrence de chaque cible par l'algorithme de Blahut-Arimoto (assignation des probabilités des cibles afin de produire une information mutuelle maximale), le calcul de (Santhanam et al., 2006) est identique à celui exposé précédemment et reste essentiellement une valeur théorique.

Plus important encore, l'information mutuelle synthétise en une seule valeur le nombre de bps maximal et le taux de succès. Pour une ICM, ces deux derniers nombres traduisent chacun des informations essentielles qu'il convient de ne pas mélanger. En particulier, le taux de succès, ou plutôt son complémentaire, le taux d'erreur, sera souvent un paramètre primordial à considérer bien avant l'information mutuelle ou la transmission maximale pratique exposée plus haut. Outre la donnée du temps mis pour corriger les erreurs passées, une mauvaise prédiction peut avoir un coût en lui-même (Taylor et al., 2003). Un patient atteint de sclérose latérale amyotrophique qui appellera par erreur les infirmières à minuit sera probablement gêné. Un handicapé qui activera l'accélérateur à la place du frein aurait préféré moins de possibilité offertes mais avec une plus grande sécurité. Enfin, si l'on étend le concept à des mouvements et qu'on applique l'information mutuelle à des capacités de locomotion, une ICM fonctionnant à 99 % et d'information mutuelle 100 bps aura au final une

transmission maximale de 0 bps puisque la personne chutant toutes les heures l'aura soit cassée soit abandonnée.

Notons malgré tout que l'information mutuelle est utilisée en dehors de la compétition ou l'évaluation de plusieurs ICM. En l'utilisant de manière relative et non absolue, trouver l'information mutuelle maximale transmise par des algorithmes permet par exemple de trouver le délai optimal pour corréler les courbes de taux de décharge et de mouvement. L'on peut ainsi trouver quel sera le meilleur algorithme de décodage possible mais aussi déterminer si le neurone est plutôt sensoriel ou moteur ou les deux (Suminski et al., 2009).

3. FERMER LA BOUCLE

Le développement en dix ans des ICM s'est principalement concentré sur la façon de décoder l'activité neuronale et de transférer la réponse sur un actuateur performant. En parallèle, des recherches ont porté sur la manière de fermer la boucle, mais cette fermeture reste pour l'instant assez sommaire. Outre le retour global apporté par la présence ou non de récompense, durant un conditionnement opérant, le retour prend la forme d'un stimulus auditif et/ou visuel en fonction du taux de décharge, et l'addition des deux n'apporte aucune amélioration (Fetz, 1969). Il est même possible de ne pas suivre le taux de décharge et observer malgré tout une modulation de ce taux (Marzullo et al., 2006; Skinner, 1938). Dans les premières expériences mettant en jeu une ICM, on a observé une amélioration du contrôle comparé au décodage en différé, cela grâce au retour visuel que l'animal ou l'homme peut exercer sur l'effecteur. Des indicateurs visuels de la force de saisie (Carmena et al., 2003) ou des pressions ou stimulus vibratoires s'y sont ajoutés (Kim et al., 2006a), mais auraient moins de succès pour des tâches de manipulation plus compliquées (Kim et al., 2009). Cette interaction apporte un gain notable, mais des rétroactions plus poussées ou plus directes sont susceptibles de faire progresser le domaine d'un grand pas.

3.1. STIMULATION INTRACORTICALE

Plus rapide encore que le retour visuel, la façon la plus directe de construire une boucle de rétroaction se trouve manifestement être induite par une microstimulation électrique effectuée directement dans le cerveau. Outre sa rapidité de rétroaction, elle présente l'avantage, pour des ICM invasives, de recourir aux mêmes techniques que celles d'enregistrement, ce qui simplifie d'autant les méthodes. Plusieurs systèmes intégrant stimulation et enregistrement ont été développés pour intégrer un retour défini par l'utilisateur, déclenché en fonction d'évènements comportementaux aussi rapides que le mouvement des vibrisses ou en fonction de l'activité neurale (Jackson et al., 2006b; Rolston et al., 2010; Venkatraman et al., 2009). La stimulation électrique ou magnétique transcrânienne ne propose pas quant à elle une résolution spatiale suffisante pour espérer un retour précis (Burke & Pierrot-Deseilligny, 2010). Par ailleurs, la stimulation transcutanée ou des nerfs cause des douleurs et des sensations indésirables, alors que la stimulation percutanée constitue une approche plus robuste, moins douloureuse, mais plus invasive (Giszter, 2008). Dans tous les cas, le retour représente un passage obligé puisque la qualité de la posture et des mouvements de patients qui en sont privés sont considérablement appauvris, même si la force musculaire reste intacte (Sanes et al., 1985).

3.1.i Techniques

La microstimulation intracorticale s'utilise depuis plusieurs décennies pour dévoiler la topographie du cerveau (Asanuma et al., 1968). Elle a aussi été utilisée avec le dessein de créer des connexions imposées, par mécanisme Hebbien (Jackson et al., 2006b). Nous l'avons enfin rencontrée lors du processus de guidage d'un rat dont le comportement moteur est asservi (projet roborat) au moyen de stimulations électriques intracérébrales du genre droite, gauche et avant, respectivement dans S1 et le rhinencéphale (Talwar et al., 2002). C'est ce genre d'information qui pourrait être utile pour informer le cerveau sur l'état de la prothèse.

La microstimulation intracorticale consiste à envoyer un courant depuis une électrode ayant pénétré dans le cortex, dans le but de déclencher des modifications électriques locales et par suite des PA dans les neurones environnants, ou dans les fibres axonales en passant. Elle se différencie des stimulations de surface qui

permirent d'établir la somatotopie motrice et sensorielle (Rasmussen & Penfield, 1947), ou la tentative de coder l'information visuelle par une stimulation électrique topographiquement ordonnée reproduisant les points de singularité géométrique d'une image (Dobelle et al., 1974). Alors que les courants nécessaires pour provoquer une réponse depuis la surface avoisinent les 6 mA et excitent les neurones jusqu'à 2 mm alentour (Ronner et al., 1980), des courants 80 fois moindre suffisent à évoquer une réponse depuis l'intérieur du cortex, avec une résolution spatiale 20 fois supérieure (Ronner et al., 1981; Ronner & Lee, 1983). Dans V1, les perceptions visuelles associées à ces courants plus faibles et plus localisés, appelées phosphènes, présentent en général une meilleure stabilité, moins de scintillements ou de nuages (Schmidt et al., 1996), ce qui les rend mieux adaptés à la fois pour des implants visuels ou auditifs et pour des ICM.

Trois considérations nous préoccupent particulièrement ici : la quantité de neurones stimulés en fonction de l'intensité du courant, l'allure de la propagation en termes d'homogénéité, et enfin la courbe temporelle qu'elle dessine. Pour le premier point, les expériences d'Asanuma et collègues donnent une loi de propagation en distance proportionnelle à l'inverse du carré de l'intensité, en cela conforme au théorème de Gauss. Pour une impulsion de 0,2 ms, le seuil de courant varie, suivant la zone étudiée et l'état cérébral, entre 100 et 4000 $\mu A.mm^{-2}$, sans que cela dépende de la forme de la pointe de l'électrode. Les courants typiquement employés en microstimulation intracorticale, de l'ordre de 10 µA, touchent quelques centaines à quelques milliers de cellules corticales du chat, selon leur excitabilité (Tehovnik, 1996). Le second point se réfère à la relative contribution des différents éléments neuronaux, dendrites, somas et axones, dans l'activation directe des neurones. Des éléments expérimentaux montrent que dans la matière grise, l'activité évoquée provient majoritairement des axones et les dendrites et somas y prennent une faible part (Rattay, 1999), ce qui étend largement par transmission synaptique ou rétrograde l'effet de la stimulation (Butovas & Schwarz, 2003; Deliano et al., 2009). Contrairement à l'idée originelle d'Asanuma d'une activation gaussienne, l'effet de la microstimulation intracorticale touche un faible volume qui propage le message de manière éparse ; par ailleurs une augmentation de l'intensité de stimulation n'active pas les neurones plus éloignés mais augmente la proportion des neurones stimulés dans un même volume (Histed et al., 2009). L'effet dépend donc fortement de l'inter-connectivité de la zone. Les conséquences peuvent être a priori contre-intuitives. Le laboratoire de Logothetis à Tübingen a suivi l'impact d'une stimulation du corps géniculé latéral par IRMf. La zone cible V1 subit une excitation prévisible, mais tout en interrompant les signaux efférents de V1 vers les zones suivantes du cortex extrastriatal. Après cette courte excitation suit une plus longue période d'inhibition (Logothetis et al., 2010). Nous constatons d'ores-et-déjà que la course temporelle ne ressemble pas juste à une impulsion en créneau. Pour évaluer plus précisément cette course pour une stimulation simple, des chercheurs ont repris le protocole de détection visuelle de cohérence parmi des points bougeant dans deux directions opposées. Par une reconstruction inverse à partir des données comportementales en termes de succès du singe quand il était aidé par une stimulation stimulation sous-liminaire dans l'aire médio-temporale, ils ont pu reconstruire le décours temporel induit : une très forte et très brève composante excitatrice, suivie d'un rebond plus long (~ 200 ms) et plus faible d'inhibition GABAb, terminé par une phase très faible et prolongée d'excitation (Masse & Cook, 2010). Une nouvelle fois encore, le résultat de la stimulation va dépendre de la zone ciblée ; pour une même zone les chercheurs ne s'accordent pas toujours sur l'effet inhibiteur, excitateur ou plus complexe du courant envoyé, dans le cadre du traitement de Parkison par exemple (Montgomery & Gale, 2008; Vitek, 2002).

Une impulsion de courant de quelques millisecondes ne suffit pas en général à provoquer des réponses suffisantes pour un changement comportemental. Toutefois stimuler longuement une région à courant constant même très faible provoque des dégâts. C'est ainsi que l'on crée des lésions pour observer la localisation des électrodes par histologie. Pour la microstimulation intracorticale tel n'est pas le but, et pour s'en préserver, l'électrode doit se décharger après chaque impulsion, dont la durée ne doit pas dépasser la chronaxie du tissue stimulé, soit deux fois la plus petite durée – rhéobase – qui évoque un PA (Tehovnik, 1996). Le fait de devoir envoyer un courant négatif ou positif dépend par contre de la position et de l'orientation des neurones par rapport au à la localisation de l'électrode (Rattay, 1999).

3.1.ii Intégration du retour sensoriel

La microstimulation intracorticale peut produire des perturbations sensorielles détectables par le sujet, mais dont la perception n'est pas forcément précise. Il faut donc être en mesure de produire des décharges qui ne soient pas perçues comme des gênes et qui soient compréhensibles. Newsome et collègues reportèrent les premiers qu'une microstimulation intracorticale dans la partie du cortex visuel extrastriatal responsable de la sélectivité directionnelle des stimulus poussait les singes à croire que des points à l'écran bougeaient plutôt dans une direction cohérente avec la direction préférée de la zone stimulée (Salzman et al., 1990). Cela contraignait toutefois à n'informer l'animal que d'une façon possible, hormis en variant l'intensité de la stimulation. Romo et collaborateurs testèrent huit ans plus tard l'éventualité d'une discrimination à partir d'une même électrode, en variant la fréquence de stimulation. La comparaison portait sur la fréquence de la vibration de deux percepts tactiles présentés l'un après l'autre, chacun pendant 0,5 s. Le second était remplacé directement par une stimulation dans S1, sans aucun stimulus extérieur, et les singes pouvaient discriminer des vibrations / stimulations d'écart 8Hz, avec des performances et des temps de réaction quasiment identiques à une discrimination tactile normale (Romo et al., 1998). Leur deuxième expérience, très similaire, remplaçait le premier stimulus par une stimulation électrique, avec les mêmes résultats, prouvant ainsi que la stimulation directe intracérébrale pouvait donner lieu à un percept pouvant être retenu pendant plusieurs secondes par l'animal. L'expérience n'étant pas ici faite sur des humains, on ne peut déterminer si l'activation mécanique et la stimulation donnent lieu à des sensations identiques (Romo et al., 2000), contrairement aux travaux de Penfield. Une discrimination spatiale peut être comprise par des animaux, si les sites de stimulation sont suffisamment distincts. Dans le cortex auditif, des gerbilles parviennent à distinguer des stimulus venant de sources séparées de 0,7mm. Par visionnage ECoG, on constate que le changement de comportement ne provient pas du fait que les sources focalisées empruntent des chemins séparés, mais reflète au contraire une intégration étendue des stimulus (Deliano et al., 2009). Contrairement aux expériences de Romo, il est donc possible de faire comprendre un code de stimulation sans qu'il soit nécessairement naturel, pour peu que l'on dispose d'un temps d'apprentissage de quelques sessions. Varier la longueur et l'intervalle de temps entre des stimulations intracérébrales dans S1 ou imprimer un codage spatial en stimulant des électrodes dans un ordre précis suffit à induire une discrimination correcte dans environ 90 % des cas chez des singes (Fitzsimmons et al., 2007). L'intégration de la microstimulation intracorticale aux ICM balbutie encore. Toujours dans l'équipe de Nicolelis, des singes ont utilisé leur capacité de discrimination à partir de stimulations du même type, afin d'obtenir une indication sur la localisation d'une cible à atteindre, avec un curseur contrôlé par l'activité neuronale (O'Doherty et al., 2009), mais sans que cela n'ajoute rien en termes de retour direct d'information. Ils ont réalisé toutefois un progrès significatif très récemment en intégrant cette discrimination duale en simultané avec un contrôle du bras dans un environnement virtuel (O'Doherty et al., 2011). A notre connaissance, une seule tentative a été mise au point à ce jour, par l'équipe de Kipke l'an dernier, sur une tâche de conditionnement opérant de neurones du cortex moteur chez les rats. Une rétroaction informant du taux de décharge de ces neurones est soit absente, soit réintroduite dans le cortex visuel des rats par microstimulation intracorticale. Cette information en temps réel peut être spatiale sur des électrodes différentes, ou fréquentielle, comme dans (O'Doherty et al., 2009). Ce projet ambitieux a abouti à des résultats très mitigés, car le retour sensoriel pouvait soit aider, soit perturber le rat, soit être neutre (Marzullo et al., 2010). Il est donc difficile de savoir à quelle fréquence maximale des sensations pourront être intégrées par le cerveau.

L'inconvénient majeur de la microstimulation intracorticale porte sur l'absence de contrôle suite à l'envoi de courant. Par exemple, le décours de la transmission d'information présente un motif temporel plus long qu'une stimulation naturelle, lui-même évanescent mais plus informatif (Masse & Cook, 2010). L'efficacité d'une stimulation de neurone unique au moyen d'une électrode juxta-cellulaire est avérée dans S1 chez le rat. Elle dépend toutefois du type de neurones, les interneurones répondant plus fortement mais de manière plus variable que les neurones excitateurs. Le temps de réaction de l'animal présente par contre le désavantage d'être plus long et plus variable que pour un stimulus naturel ou une microstimulation intracorticale classique (Houweling & Brecht, 2008). Un neurone sensoriel ne contient d'ailleurs pas assez d'information à lui seul pour

enclencher un changement comportemental, si l'on rentre dans le cadre plus général où cette décision n'est pas synchronisée avec un évènement précis. La stimulation simultanée de 4 à 5 neurones devrait cependant suffire à informer un animal de manière asynchrone sur un comportement à tenir (Stuettgen & Schwarz, 2008), alors que la quantité de PA disponible lors d'une tâche comportementale avoisine les 13.000 (O'Connor et al., 2010). Peu de neurones sensoriels accaparent en fait une grande quantité de l'information sur la décision à prendre, principalement situés en couches IV et V (O'Connor et al., 2010). De manière plus générale, le niveau de compréhension précise du code sensoriel, encore assez vague aujourd'hui, sera un indicateur fort de la conduite à tenir, suivant la qualité du retour. Par exemple, pour les expériences de discrimination vibratoires vues plus haut dans ce paragraphe, le taux de décharge semble contenir les informations de performance psychométrique bien mieux que la périodicité de la décharge (Hernandez et al., 2000). Plus la microstimulation intracorticale interviendra tard dans le traitement, plus il sera difficile de mimer exactement un percept sensoriel, mais plus le retour d'information sera rapide et pourra engager des connexions courtes et efficaces avec le cortex moteur.

3.2. Appropriation proprioceptive

Outre la nécessité d'un retour sensoriel utilisable qui puisse aider à la manœuvrabilité de l'ICM, il semble important que celui-ci paraisse naturel. L'idéal serait qu'il puisse non seulement être compris, mais aussi intégré comme une donnée non artificielle. Par exemple, renseigner la position du bras par un son de fréquence variable conviendra moins qu'une information proprioceptive pour le contrôle d'un bras robotisé, bien que rien ne prouve qu'avec beaucoup d'entraînement le sujet ne soit pas capable d'associer le son directement à une position sans passer le stade perceptuel auditif conscient. Dans tous les cas, le retour proprioceptif ainsi que l'appropriation semblent primordiaux. Nous étudierons dans un premier temps comment l'utilisation régulière d'outils reconfigure le cerveau.

3.2.i Utilisation d'outils

Nous avons déjà quelques intuitions quant à l'appropriation de ces objets comme partie de notre corps après que l'on a appris à s'en servir longuement. Une pléthore d'exemples assez divers appuie l'idée que quasiment tout élément extracorporel auquel on a dédié assez de temps peut être manié de façon experte tout en l'intégrant à notre schéma corporel, les deux étant liés. Le stylo que l'on a tellement de mal à stabiliser étant enfant devient une extension de notre pensée quand il s'agit d'écrire. Ni l'âge ni la conceptualisation de l'écriture ne sont le problème car passer à sa mauvaise main nous ramène instantanément à un niveau quasi-nul. En général les extensions que nous intégrons en nous sont manuelles, comme la raquette de tennis qui transforme un espace péri-personnel en espace personnel, la fourchette ou la souris d'ordinateur.

L'utilisation de l'outil a longtemps été considérée comme un des points fondamentaux permettant de caractériser la différence homme/animal. En effet les premiers bénéficient de deux avantages notables, la bipédie couplée à la faculté de préhension. En réalité, des nombreuses espèces, des mouches aux primates supérieurs en passant par les rats disposent de cette capacité d'utilisation d'outil (Hart et al., 2008; Okanoya et al., 2008), les dauphins pouvant même l'enseigner à leur progéniture (Kruetzen et al., 2005). Les éléphants et plus encore les hauts primates savent modifier l'outil et l'utiliser à des fins de chasse (Hart et al., 2008; Pruetz & Bertolani, 2007).

Si le singe n'a pas coutume de créer ou conserver un outil, il est aisé en conditions expérimentales de le contraindre à en employer et s'y habituer. Le groupe d'Iriki au Japon, qui place l'intégration et l'utilisation croissante des outils comme une des raisons principales de l'émergence de la conscience de soi et de l'intelligence chez l'Homo Sapiens, a étudié les changements plastiques corticaux subséquents au maniement répété d'un petit râteau nécessaire à l'obtention d'un renforcement alimentaire. Les neurones bimodaux, qui ont l'étonnante propriété d'être à la fois activés par des stimulus tactiles et visuels, sont particulièrement appropriés pour l'étude de changements perceptuels. Ils sont situés dans le cortex intrapariétal où l'information somatosensorielle et visuelle est intégrée. Ils synthétisent en quelque sorte la place d'une région

corporelle vis-à-vis de l'environnement physique, sans besoin de recourir à des fonctions cognitives de plus haut niveau. Ces neurones en partie visuels, préoccupés à l'origine par la partie corporelle correspondante (main) deviennent pour certains d'entre eux réactifs en quelques minutes à une région de l'espace supplémentaire (voir Figure 23), celle correspondant au râteau, comme si la main s'était simplement étendue et allongée (Iriki et al., 1996). Pour le cas d'une personne non-amputée mais privée de tout retour sensoriel, il serait par exemple intéressant de voir si ce mécanisme fonctionne quand un hologramme 3D ou une reconstruction sur écran se substitue au râteau, mais tout en permettant de ramener de la nourriture

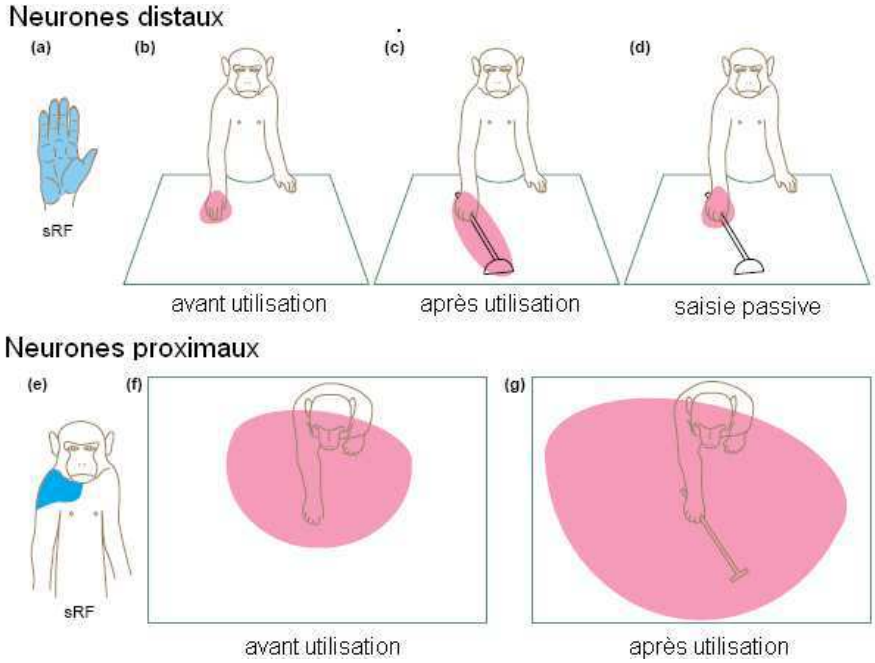


FIGURE 23 : Champs récepteurs des neurones bimodaux de la main (haut) et de l'épaule (bas), avant manipulation d'outil et après, et durant une saisie passive (tiré de Maravita & Iriki 2004).

(virtuelle) lointaine. Pour ce qui est de l'incorporation (*embodiment*), c'est-à-dire la capacité à concevoir un élément extérieur comme faisant partie de soi, un serpent affiché sur l'écran où est reconstruite la main provoque un retrait de la main, ce qui pourrait vouloir dire que le singe s'attribue l'image de sa main comme une extension de son propre corps. Les champs récepteurs des neurones intra-pariétaux sont également étendus à la zone de l'écran (Iriki et al., 2001). De plus, des singes qui utilisent des pinces normales ou inversées les intègrent comme partie de leur corps, si l'on regarde de quelle manière les neurones de PMvr codent pour une ouverture ou une fermeture de l'outil (Umilta et al., 2008).

L'utilisation d'outils peut impliquer l'extension et le développement d'axones, issus de la jonction temporo-pariétale, et dont l'extrémité terminait originellement dans le fundus du sillon intrapariétal, vers des régions plus antérieures de ce dernier, précisément là où ont été trouvés les neurones bimodaux (Hihara et al., 2006). La tomographie à émission de positrons a précisé les différences d'activation du cerveau entre l'utilisation d'un râteau utilisé comme outil pour ramener de la nourriture, et comme simple objet donnant une récompense, en indiquant un rôle du cervelet dans la création d'un modèle interne (Imamizu et al., 2000), des cortex médio-temporal, pré-SMA, inférieurs temporaux et du sulcus intrapariétal (Obayashi et al., 2001). Tous ces indices comportementaux et neurophysiologiques tendent à montrer que même pour un objet extra-corporel associé au sujet après la naissance, ce dernier peut parvenir à se l'approprier comme faisant partie intégrante de son corps.

3.2.ii Perception et sensation

Nous avons vu que les représentations neurales consécutives à l'utilisation d'un outil étayent la thèse de l'appropriation de l'outil comme membre du corps. Cependant les problèmes de représentation corporelle sont

assez délicats, comme le montrent plusieurs expériences où il est assez aisé de tromper notre conscience. Comment alors déterminer avec certitude si le sujet a réellement assimilé l'outil alors qu'il peut se tromper sur la sensation de ses propres doigts ? Il suffit de croiser le majeur et l'annulaire et d'en stimuler un des deux pour savoir que notre proprioception peut être fallacieuse. Par ailleurs, la puissance du cerveau l'amène parfois à se tromper, ce dont pourraient bénéficier les personnes implantées. Les expériences de main artificielles ont montré que l'on pouvait déclarer une main en caoutchouc, même grossièrement fabriquée, comme étant la nôtre, après quelques stimulations visuelles et sensorielles concomitantes (Ehrsson et al., 2005). L'équipe d'Olaf Blanke s'intéresse aux représentations extracorporelles et aux erreurs de conscience corporelle, et constate que la perception dans l'espace de notre corps entier peut être altérée, à l'aide d'une simple vidéo ou d'un mannequin (Lenggenhager et al., 2007). Il est donc aisément concevable qu'un outil soit perçu par notre esprit comme partie de notre corps, sous réserve que l'on ait un retour sensoriel quand celui-ci bouge ou est touché.

Les ICM existantes utilisent presque uniquement le retour visuel pour contrôler le mouvement, alors que le retour somatosensoriel des récepteurs musculaires, cutanés et articulaires semble critique. Les mouvements de patients dépourvus de ce retour perdent largement en précision et la posture fléchit, même quand la force musculaire demeure intacte ; et les articulations dérivent dans des directions aléatoires en l'absence de suivi visuel (Sanes et al., 1985). Le déficit moteur apparaît d'autant plus gênant que les mouvements à effectuer ont une amplitude faible (Sanes et al., 1984), les mouvements distaux complexes restant toujours possibles avec des membres déafférentés et privés de retour visuel (Taub et al., 1966). Par ailleurs, on observe un ralentissement des mouvements et une absence de coordination chez certains patients présentant des neuropathies (Sainburg et al., 1995). Récemment, un protocole très utilisé en neuropsychologie clinique (Rossetti et al., 1994) permettant de déceler l'importance de la proprioception dans les ICM a été mis au point. Un singe dont le bras est caché effectue une tâche classique de poursuite de cibles avec un curseur contrôlé par ses neurones de M1. Sous la table, un exosquelette guide le bras passif suivant des mouvements aléatoires, nuls, ou mimant le mouvement du curseur. Dans ce dernier cas, non seulement le singe réalise la tâche avec plus de souplesse et de rapidité, mais les neurones codent également mieux le mouvement effectué dans le cas congruent (Suminski et al., 2010). Les auteurs ont également observé que rejouer un mouvement avec un retour proprioceptif donne de meilleures informations aux neurones sur le mouvement réalisé qu'un retour visuel, mais que les corrélats neuronaux et les capacités de codage au cours de la combinaison des deux sont pratiquement indiscernables de ceux durant le mouvement réellement entrepris par l'animal. En particulier, l'étude présente beaucoup de neurones ayant un délai négatif, c'est-à-dire codant pour un évènement moteur allant arriver plus que pour un évènement sensoriel étant arrivé (Suminski et al., 2009). Outre ces preuves de l'intérêt d'un retour proprioceptif, l'information tactile doit de toute façon être associée à une information sensorielle kinesthésique pour être naturelle. Un retour tactile seul produirait probablement une confusion chez l'utilisateur (Kim et al., 2009). Pour entreprendre ce retour proprioceptif, puisque le code neuronal sensoriel n'est pas encore disséqué dans ses spécificités, une réinnervation apparaît comme le seul moyen de recréer un lien kinesthésique détérioré, à moins que des stimulations de type thalamique prouvent leur efficacité (Francis et al., 2008). La réinnervation ciblée est une procédure chirurgicale qui prend les nerfs dirigés vers une partie du corps désormais absente, et les réoriente vers un muscle proximal et des sites cutanés. Quand on touche cette partie, comme une petite région de la poitrine ipsilatérale, cela crée la sensation que le membre amputé reçoit ces stimulus. Non seulement les personnes regagnent une sensibilité au toucher, mais ils parviennent à discriminer des textures avec encore plus de précision et de sensibilité que du côté opposé de la poitrine. La zone cérébrale associée, celle de la main, plus développée, explique ce gain, bien que le nombre de mécanorécepteurs au niveau de la poitrine reste identique. Cela suggère que des interfaces tactiles pourraient être utilisées pour donner un sens du toucher physiologiquement approprié à un membre prosthétique, pour une meilleure utilisation et une meilleure intégration dans sa représentation corporelle (Marasco et al., 2009).

4. RESULTATS (CONTROLE BIDIRECTIONNEL)

Cette partie expose les résultats obtenus pour les neurones qui ont suivi un protocole de conditionnement pour un contrôle bidirectionnel de l'actuateur 1D sur lequel est posé le biberon. L'animal est ici en présence d'une prothèse à un degré de liberté, contrôlée en temps réel par le taux de décharge des neurones sélectionnés et conditionnés. Tous ces neurones avaient au préalable été entraînés à moduler leur taux de décharge par le protocole de conditionnement unidirectionnel.

Si en théorie le contrôle bidirectionnel du biberon s'appuie sur un conditionnement opérant, et si le contrôle unidirectionnel engage un actuateur contrôlé par l'activité cérébrale, nous avons préféré séparer les résultats obtenus lors de ces deux phases. En effet, la première, bien qu'elle mobilise un actuateur dépendant de la sortie neuronale, ne consiste qu'à provoquer le renforcement d'un motif neuronal fixé. La récompense, représentée par l'avancée du biberon, est identique chaque fois que la modulation attendue du taux de décharge survient. Elle ne varie par rapport à un conditionnement opérant classique que dans le fait que la récompense se trouve effectivement dans l'actuateur contrôlé par les neurones, et qu'elle est progressive et différée dans le temps. Cette sortie reste assez peu utilisable dans un cas pratique, puisqu'elle ne fait pas intervenir la précision dans la modulation de la décharge, donc ne peut être utilisée que pour une sortie binaire. Le conditionnement unidirectionnel s'apparente donc à une interface cerveau-ordinateur grossière. A l'opposé, le contrôle bidirectionnel met en jeu un actuateur de type linéaire, donc qui pourrait être intégré utilement dans un robot/machine contrôlé par le cerveau. Nous avons mis l'accent sur la précision du contrôle, et le simple dépassement des seuils ne suffit pas à opérer un contrôle efficace. Par ailleurs, il intègre une composante temps-réel : les impératifs varient au cours du temps et doivent être traitées aussi rapidement que possible par le cerveau. La modulation exigée peut rapidement passer d'une activité élevée à une activité moyenne ou basse, alors que pour un conditionnement opérant classique, on cherche à renforcer un même motif en donnant une récompense chaque fois qu'il apparaît.

4.1. MOUVEMENT DE L'ACTUATEUR

4.1.i Neurones sélectionnés

Parmi les sept neurones qui ont franchi les étapes du conditionnement unidirectionnel, tous ont directement suivi le protocole bidirectionnel. Malgré le caractère très progressif des étapes qui mènent de l'unidirectionnel au bidirectionnel, le passage total à ce dernier peut se révéler problématique même si le rat avait un bon taux de succès sur le protocole unidirectionnel avec punition par retour arrière (voir Partie II.2.3.iii ci-dessus). La difficulté supplémentaire consiste non seulement à arrêter le biberon une fois arrivé devant la langue, mais également, d'apprendre qu'une fois le biberon passé, celui-ci peut encore revenir en arrière suivant des règles identiques. Par exemple, il n'est pas rare qu'une augmentation du taux de décharge soit difficile, mais qu'une fois le biberon passé de l'autre côté du museau, le neurone ne parvienne pas à revenir à son faible taux de décharge de base. Puisque certains rats n'obtenaient pas autant de récompenses que lors des phases précédentes, et que comme nous l'avons dit précédemment, nous avons souhaité au maximum éviter les périodes de faible récompense pour ne pas compromettre l'acceptation de la fixation de la tête, nous avons assisté le rat dans sa tâche en ajoutant une aide. Ainsi, nous disposons d'une échelle entre 0 et 10 entre un guidage totalement neuronal et un guidage totalement automatique, comme l'avaient implémenté Velliste et collaborateurs lors du passage du contrôle moteur au contrôle neuronal dans leur tâche de saisie 4D (Velliste et al., 2008). Une proportion de la vitesse dépend de la sortie neuronale et l'autre partie sera une vitesse d'assitance, dirigée vers la cible.

Des sept neurones, les quatre derniers ont pu pendant une session entière contrôler le biberon de manière totalement libre de toute aide. Seules les trajectoires pour des sessions où n'intervient que l'activité neuronale sont donc comparables et d'intérêt pour évaluer le niveau de contrôle du neurone. Avec le même principe de reconstruction que pour notre analyse du conditionnement unilatéral (voir 4.1.ii ci-dessous), nous avons pu reconstruire le mouvement du biberon, dont nous ne possédions que certaines positions clés. Par cette

méthode, il nous est donc possible de retracer à chacun des essais la trajectoire du biberon en fonction de la position du rat et de la zone où le rat peut boire. De plus, cela permet de dresser un parallèle entre la position du biberon et comment le neurone conditionné (NC) a déchargé en fonction de cette position (voir 4.2 ci-dessous). Enfin, cela autorise à comparer les caractéristiques de la trajectoire reconstruite pendant l'essai avec des trajectoires de contrôle reconstruites en utilisant l'activité neuronale produite pendant la période d'attente. Ici, l'intégralité de la période d'attente est utilisée pour avoir un même nombre d'essais à comparer et des trajectoires d'une durée assez longue. Nous ne cherchons plus ici à comparer précisément les activités neuronales pendant l'essai et l'attente, mais plutôt à recréer à partir du motif d'activité enregistré pendant l'attente des trajectoires les plus indépendantes de la tâche possibles pour voir dans quelle mesure notre protocole favorise par chance la venue du biberon dans la zone de récompense. Les neurones entraînés, bien que choisis selon des critères identiques (stabilité, rapport signal sur bruit, modulation avec le mouvement), présentent entre eux de nombreuses dissimilitudes, que ce soit la forme moyenne du PA, le taux de décharge moyen, ou les caractéristiques de modulation de décharge (comparer par exemple Figure 25E et Figure 27E). Qu'un neurone décharge par larges bouffées de PA ou par variation plus graduelles modifiera nécessairement la course moyenne du biberon et les stratégies à adopter pour faire venir et maintenir le biberon. Compte tenu du faible nombre total de neurones soumis au protocole bidirectionnel sans aide, et des différences des trajectoires et des motifs neuronaux, nous avons procédé à une étude de cas pour chacun de ces 4 neurones.

4.1.ii Reconstruction bilatérale

Ainsi que pour l'évaluation de l'effet du conditionnement sur le neurone où nous comparions les délais d'obtention de la récompense pendant les périodes d'essais et d'attente, nous avons reconstruit la position du biberon à chaque essai pour connaître les trajectoires suivies par celui-ci, et pour pouvoir les comparer à des trajectoires produites par une activité indépendante de la position du biberon. En effet, le taux de décharge pendant l'essai doit s'adapter à la position du biberon et aux règles fixées par l'expérimentateur pour que le rat puisse obtenir sa récompense. Mesurer les trajectoires d'une activité neuronale quelconque nous donnera un indice sur la facilité de placer le biberon dans la zone de récompense, pour notre protocole et avec nos règles. Pour cela, nous n'avons pas restreint l'activité de la période d'attente à [+3 s +6 s], mais nous avons sélectionné chaque période d'attente en entier pour avoir des trajectoires d'une durée similaire à la durée de l'essai (10 ou 15 s). Cette reconstruction nous a permis par la même occasion d'évaluer l'activité neuronale du NC à une position instantanée de la bouteille donnée et de comparer cette relation avec la relation optimale désirée (voir Figure 11B). Comme au cours de l'analyse des latences d'essais individuels dans l'unidirectionnel, nous avons choisi la session présentant les meilleures trajectoires. Le fait que nous intégrions la totalité des essais de cette meilleure session (environ 50) et que nous comparions les motifs neuronaux et les trajectoires avec ceux obtenus avec l'activité de l'attente limite le biais introduit par cette meilleure session. Contrairement aux meilleures sessions de conditionnement unidirectionnel où les temps de réaction du neurone sont faibles, le contrôle bidirectionnel présente des temps de réaction plus aléatoires, possiblement à cause d'une difficulté accrue de la tâche. Nous avons donc centré les positions des trajectoires à 20 % de la course totale du biberon (ou 80 % s'il part depuis l'autre côté). Cela permet une meilleure visualisation et une meilleure comparaison des trajectoires entre elles.

4.1.iii Trajectoires

Pour deux rats, les trajectoires n'ont été testées que depuis un même côté pour le départ (Figure 25). Pour le premier groupe de neurones (choisis ensemble pour le conditionnement multiunitaire) (Figure 25 B & D), on observe une grande régularité, à la fois dans le nombre de passage par la position 20 % (42 essais sur 44) et dans la forme des trajectoires (Figure 25B). A partir de déviations légères par rapport à la zone de récompense, les trajectoires y reviennent toujours, que ce soit de la droite ou de la gauche. Le Raster (Figure 25E) montre par code couleur les PA correspondant au temps passé dans la zone de récompense (traits bleus). Il montre aussi la force de la modulation (bouffées de PA) et une latence en général proche du début de l'essai. Nous voyons cependant que les temps de réaction de l'entité multi-unitaire sont moins réguliers et restent supérieurs à ceux constatés durant la phase de conditionnement unidirectionnel (voir Figure 16). Par contraste, les trajectoires

reconstruites avec l'activité de l'attente peinent à dépasser le seuil (5 essais sur 44), et n'atteignent jamais la zone de récompense. Pour le premier neurone (Figure 25 A & C), nous avons sélectionné la seule session où l'aide est absente. Nous voyons que le biberon rentre souvent dans la zone de récompense mais ne parvient pas régulièrement à être maintenu à l'intérieur. Le test contrôle avec l'activité de l'attente présente un taux de passage à la position 80 % similaire. Des seuils plus bas auraient permis de conduire le biberon plus facilement dans la zone de récompense, mais il en aurait été ainsi également pour la reconstruction pendant l'attente. Nous avons tracé sur la Figure 24 les distributions de l'activité par rapport au seuil, pendant l'attente, et pendant l'essai uniquement pour les positions entre la position de départ du biberon et la zone d'entrée de la récompense. Nous voyons pour le premier groupe de neurone que l'activité de l'essai (Figure 24A, courbe verte) est située à droite (taux de décharge plus élevé) que l'activité de l'attente (Figure 24A, courbe noire). Le seuil haut (ligne verticale verte) est placé tel qu'il autorise un déplacement adéquat du biberon vers le rat pendant l'essai 21 % du temps, mais beaucoup moins (4 %) avec l'activité de l'attente (Figure 24B, barres de droite). Par contre, pour le deuxième neurone, la distribution de l'activité pendant l'essai (Figure 24C, courbe verte) n'est pas située plus à droite de celle de l'activité pendant l'attente (Figure 24C, courbe noire). Le seuil haut (ligne verticale verte) ne permet pas de distinguer les deux distributions à droite de ce seuil, ce qui explique que l'on observe des trajectoires similaires pour les deux reconstructions, à savoir un rapprochement du biberon lorsque l'activité franchit le seuil haut (les trajectoires sont centrées sur cet évènement) puis une trajectoire variable par la suite (Figure 25). Nous pouvons donc conclure que le premier groupe de neurones démontre une capacité à moduler sa décharge pendant l'essai de manière appropriée à l'exigence de récompense, ce que son activité de base ne peut expliquer ; au contraire, les capacités du deuxième neurone à moduler sa décharge de façon adéquate ne sont pas satisfaisantes, puisqu'une activité indépendante de ces exigences, celle obtenue pendant l'attente, donne un contrôle du biberon similaire à celui obtenu pendant l'essai.

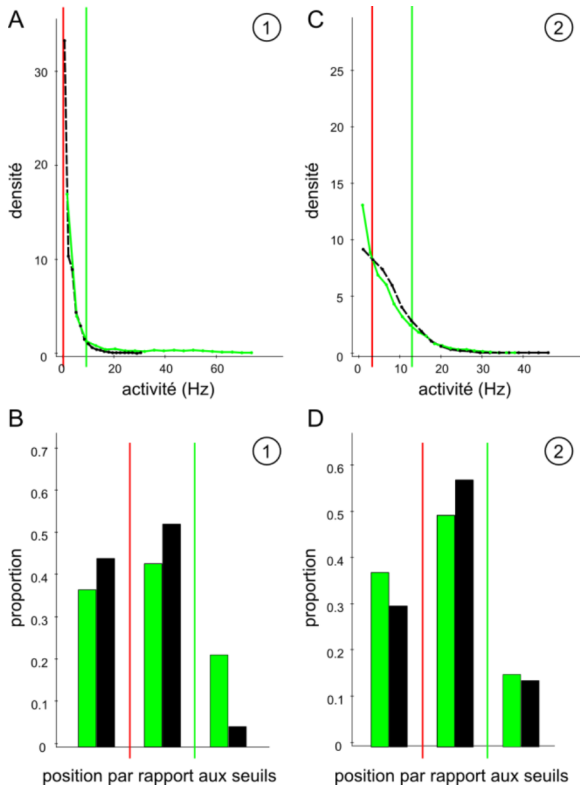


FIGURE 24 : (A) Distribution des activités neuronales pendant l'attente (courbe noire en pointillés) et pendant l'essai (courbe verte). Seules les activités correspondant à des positions du biberon entre le point de départ et l'entrée dans la zone de récompense ont été considérées (voir Figure 25). Les seuils bas et haut sont indiqués par les lignes verticales rouge et verte. (B) Proportion des distributions par rapport au seuil, pour l'activité de l'attente (barres noires) et de l'essai (barres vertes). Les positions du biberon considérées sont les mêmes qu'en A. (C-D) Comme pour A et B, pour un autre neurone.

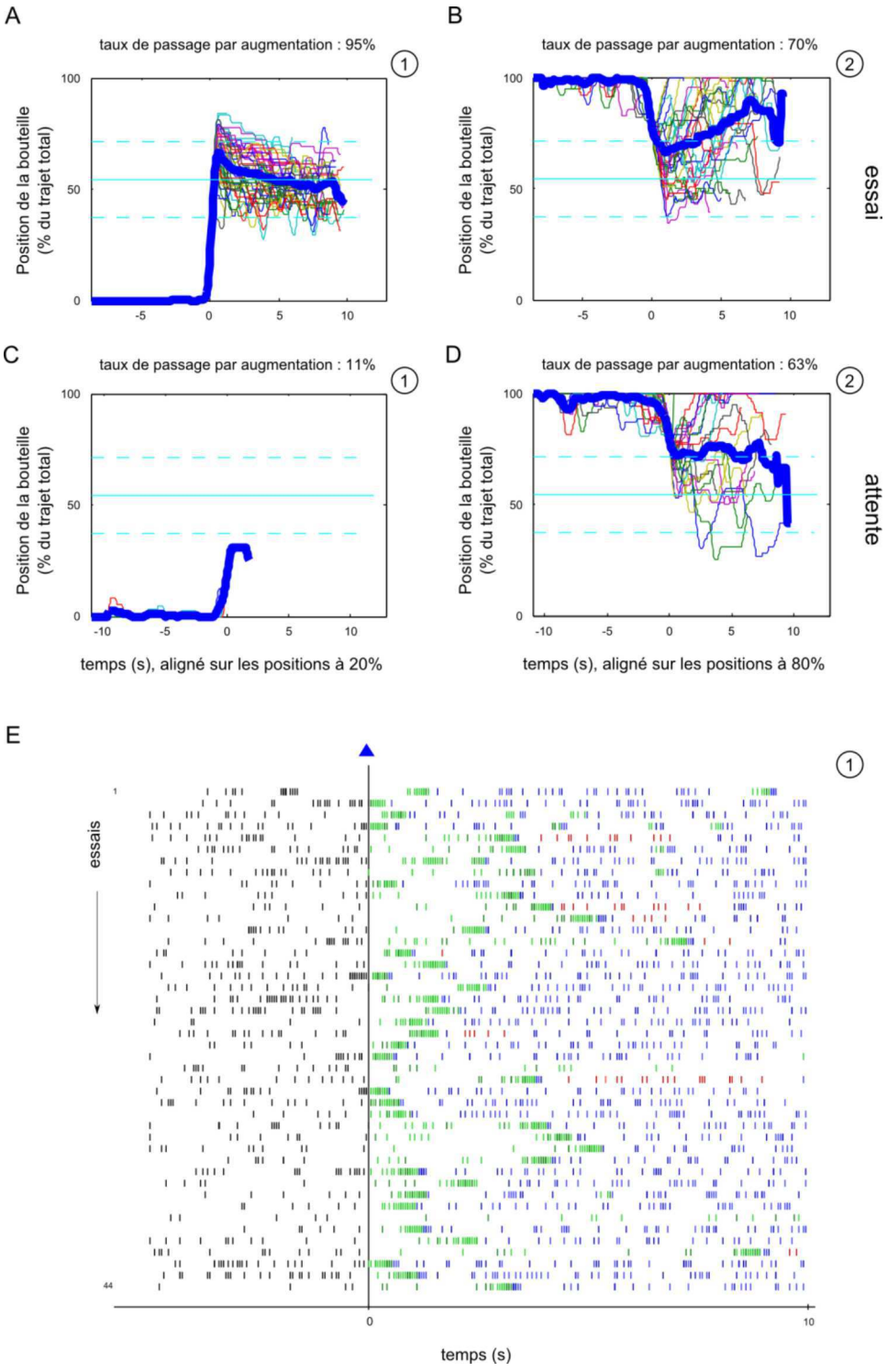


FIGURE 25 : Les cellules sont les mêmes qu'en Figure 24, représentées par des numéros (A) Trajectoires à chaque essai d'une même session, centrées au point de passage à 80 %. Les trajectoires (lignes fines en couleur) sont reconstruites à partir de l'activité pendant chaque essai, et la moyenne des trajectoires est tracée par-dessus (courbe épaisse bleue). Le nombre de fois où le neurone est au moins parvenu à la position 80 % est indiqué au-dessus du graphe. Les traits cyan horizontaux marquent les limites de la zone de récompense (traits pointillés) et la position du museau (trait plein). (B) Idem avec un autre enregistrement multiunitaire (deux unités sur une même électrode), et des points de passage à 20 %. (C-D) Comme pour A et B, mais en utilisant l'activité pendant l'attente. (E) Raster sur [-5 s +10 s] de chaque essai pour le neurone utilisé en B. Les couleurs utilisées pour les occurrences de PA dépendent de la position du biberon (noir : attente ; vert : biberon à droite, bleu : biberon dans la zone de récompense ; rouge : biberon placé à gauche). Les numéros entourés désignent une même entité à conditionner.

Pour le troisième neurone, nous illustrons dans la Figure 26 une session pour laquelle le biberon part d'un côté du rat, et nécessite une augmentation du taux de décharge, ainsi qu'une autre session pour laquelle le biberon part de l'autre côté, et nécessite une baisse du taux de décharge (Figure 26). Nous apercevons que pour chaque côté de départ, les trajectoires s'accordent beaucoup mieux avec les objectifs qu'en utilisant la période d'attente. Dans ce dernier cas et pour un départ à droite, l'activité trop basse dans 98< % des cas entraîne rapidement le biberon à effectuer toute la course sans s'arrêter au milieu et à n'y revenir que dans de rares cas (Figure 26C). Au contraire, la trajectoire moyenne pendant l'essai est freinée et termine sa course dans la zone de récompense (Figure 26A). Avec un départ à gauche, les trajectoires utilisant le taux de décharge de l'attente manquent une fois sur deux de passer la barre des 80 % et reviennent rapidement vers la position de départ à 100 % de la course (Figure 26D). Pendant l'essai, au contraire, les trajectoires franchissent dans 92 % des cas la barre des 80 % et la trajectoire moyenne reste ici encore dans la zone de récompense. Cela montre une aptitude du neurone à moduler son taux de décharge de façon efficace en fonction de la position instantanée du biberon, et ceci quelque soit la position de départ. Pour le dernier neurone, nous avons intercalé pour une partie de la session un départ du côté opposé aux deux autres périodes de début et de fin de session qui l'encadrent (Figure 27). Nous remarquons ici encore une faculté du neurone à décharger correctement en fonction de la position de départ. Non seulement le neurone parvient à augmenter son taux de décharge suffisamment dans 93 % des cas, mais il est capable au cours d'une même session de le maintenir en-dessous du seuil et le mener plus rapidement et plus sûrement que le neurone précédent (comparer Figure 26A et Figure 27B). La Figure 27E nous permet de suivre les trajectoires dans l'ordre de leurs apparitions. En particulier, les premiers essais suivant les transitions de changement de côté de départ présentent plus de difficulté à amener le biberon dans la zone de récompense (traits bleus), puis les essais suivants le permettent plus facilement en général. Cela montre que le neurone peut produire une réaction systématique inappropriée au début ou au cours de l'essai, mais est capable d'adapter cette réponse en fonction des exigences qui lui sont présentées.

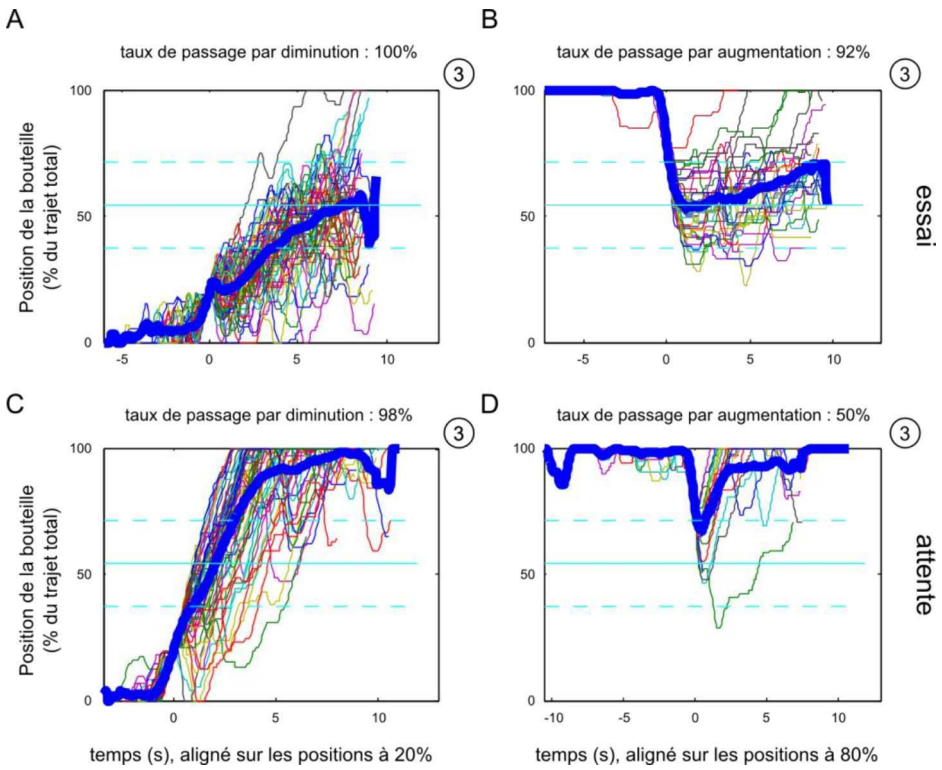


FIGURE 26 : Comme pour la figure précédente, mais pour un troisième neurone. Les figures A & C puis B & D correspondent à une session différente avec des positions de départ opposées. Pour A & C (resp. B & D), la consigne opérante de la tâche consiste d'abord à diminuer (resp. augmenter) le taux de décharge pour amener le biberon dans la zone de récompense.

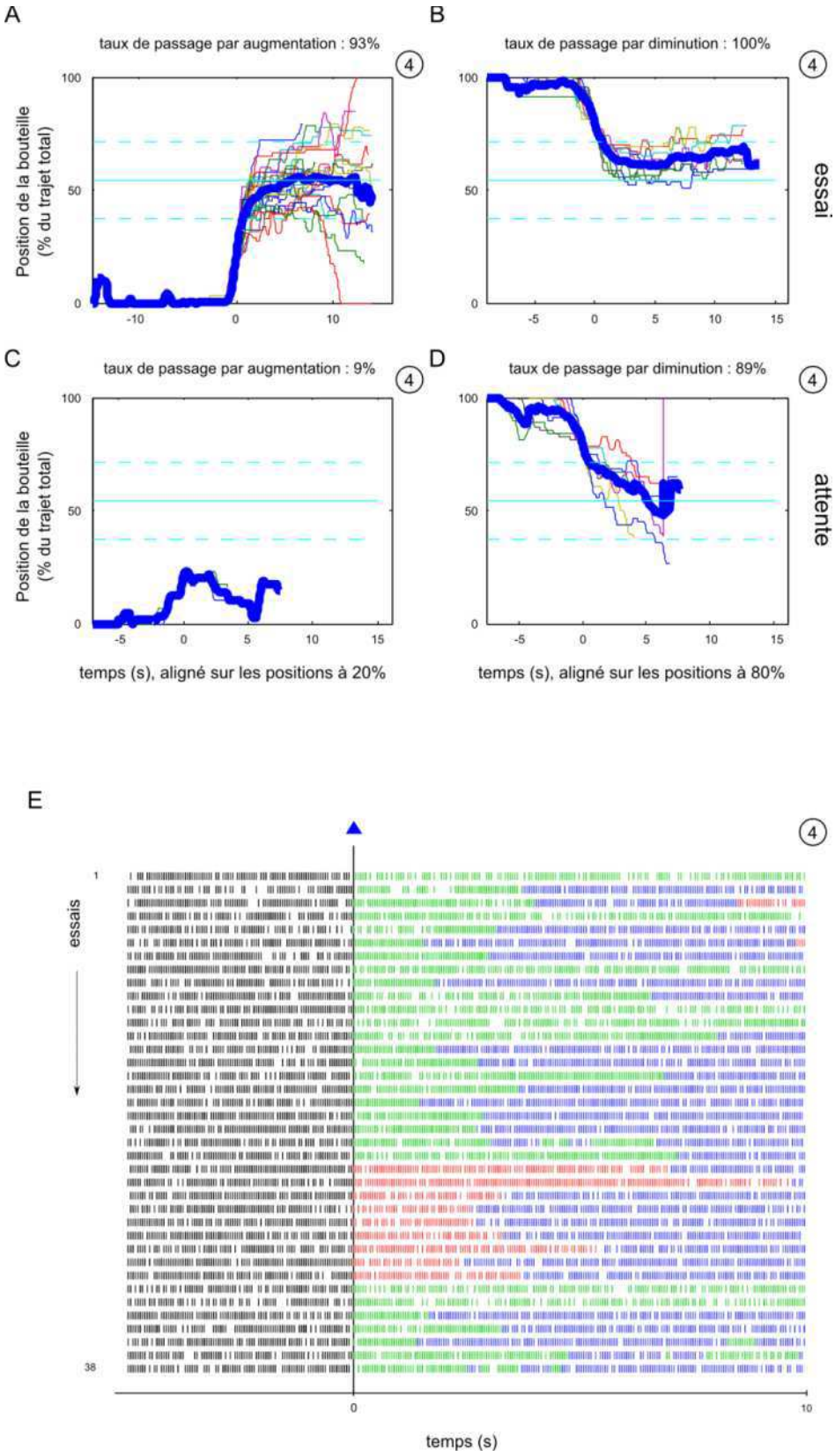


FIGURE 27 : (A-D) Comme pour la figure précédente, mais pour un même neurone, durant une même session. (E) Raster sur [-5 s +10 s] de chaque essai pour le neurone utilisé. Les couleurs utilisées pour les occurrences de PA dépendent de la position du biberon (noir : attente ; vert : biberon à droite, bleu : biberon dans la zone de récompense ; rouge : biberon placé à gauche).

4.2. CORRELATS NEURONAUX

Pour terminer nous nous sommes intéressés à l'activité neuronale correspondant à la production de ces trajectoires. Nous avons choisi tout d'abord le neurone ayant effectué une tâche bidirectionnelle depuis les deux côtés au cours de la même session. Cela permet d'avoir un échantillon de points de position de la bouteille mieux équilibré de part et d'autre du rat. La courbe du taux de décharge en fonction de la position décrit, à l'exception des positions extrêmes, une courbe croissante (voir Figure 28A), conformément à ce qu'un contrôle optimal donnerait, pour engendrer un attracteur vers le museau du rat (voir Figure 11). Les positions de départ, les plus latérales, ne rentrent pas dans ce schéma. En effet, pour cela il faudrait que le neurone présente immédiatement au début de l'essai un taux de décharge adéquat, comme ce dont il était capable lors d'un contrôle unidirectionnel. Dans le cas contraire, l'activité enregistrée reste de manière globale du mauvais côté du seuil. Les positions extrêmes enregistrent donc toutes les activités qui ne sont pas optimales. Une fois que l'activité désirée est observée, le biberon se rapproche du rat et quitte cette case de départ. Il n'aura donc été enregistré globalement que des activités non optimales et un court instant d'activité optimale ou désirée. Cela explique donc qu'un rat non parfaitement réactif au déclenchement de l'essai ait une moyenne plus basse pour la position droite extrême (point vert le plus à droite), et une moyenne pour la position gauche extrême (point rouge le plus à gauche) plus haute que ce que l'on pourrait attendre. Réciproquement, les points suivants (par exemple le 2^{e} point vert en partant de la droite) sont eux biaisés dans le sens inverse, puisque dans de nombreux cas, le biberon passe par cette case avec une activité qui a permis de sortir de la case de départ, donc une activité adéquate. Une nouvelle fois, les biais dépendent fortement des caractéristiques de décharge du neurone et s'exercent de manière plus ou moins prononcée. Pour avoir une idée de ces biais, nous avons tracé l'activité en fonction de la position pour un contrôle aléatoire, à savoir en utilisant la reconstruction précédente des trajectoires du biberon avec l'activité pendant la période d'attente (4.1.ii ci-dessus). Pour ce même neurone, le lien décrit plus haut entre le taux de décharge et la position n'est plus présent. L'activité ne monte que légèrement pour les positions gauche, à l'exception la position gauche la plus extrême ; autour du museau, elle ne montre aucune tendance monotone croissante (Figure 28B). Nous avons vérifié l'algorithme en traçant le même graphe pour l'activité reconstruite pendant l'essai, qui donne un graphe similaire à celui obtenu en Figure 28A (Figure 28C). Des petites déviations au départ peuvent entraîner des décalages dans les cases, ce qui atténue ici la tendance néanmoins toujours croissante de la courbe. Nous en déduisons que le neurone parvient à moduler son activité pendant l'essai et à s'adapter en temps réel aux conditions auxquelles il est soumis pour pouvoir produire un mouvement optimal.

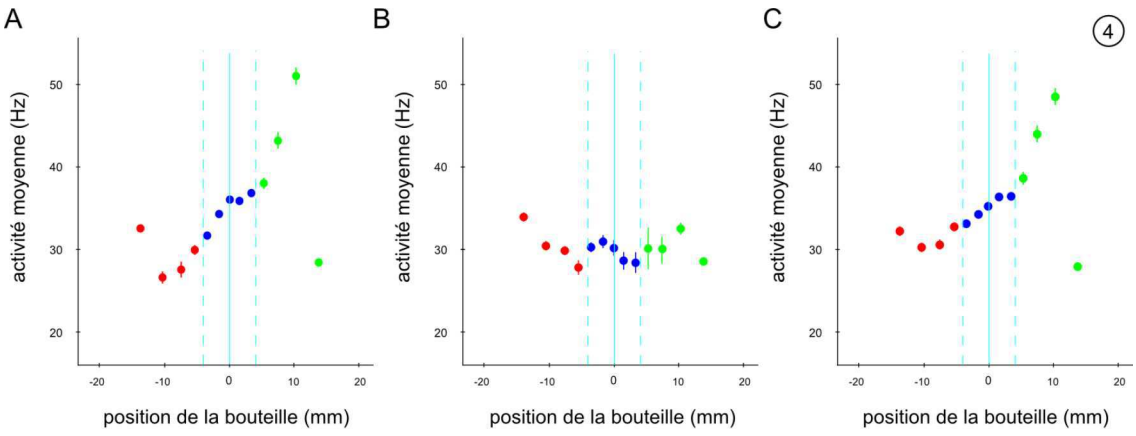


FIGURE 28 : Taux de décharge du neurone conditionné en fonction de la position réelle du biberon, pour 13 intervalles de position différents (points rouges : biberon à gauche du rat ; points verts : à droite ; points bleus : biberon accessible au museau du rat). Les barres d'erreur représentent l'erreur type de la moyenne. (A) Activité en fonction de la position réelle du biberon. (B) Activité pendant l'attente en fonction de la position reconstruite à partir de cette même activité. (C) Vérification de l'algortihme : reconstruction comme en B, mais avec l'activité pendant l'essai.

Nous avons ensuite regardé l'activité multi-unitaire qui a produit l'ensemble de trajectoires présentées en Figure 25B (Figure 29). L'échantillon n'est ici plus équilibré, puisque les positions situées tout à gauche ne sont pas atteints. Comme sur l'exemple précédent, nous observons globalement une tendance croissante de l'activité en fonction de la distance au rat, à l'exception de la position de départ (Figure 29A). Cela contraste avec les caractéristiques issues de la reconstruction avec les données de l'attente, puisque l'activité reste trop faible et le biberon ne parvient jamais à atteindre la position de la récompense (Figure 29B). Les deux unités n'ont pas pu être précisément discriminées lors de cette session. La première unité présente une distribution d'IEP caractéristique d'un neurone unitaire (neurone magenta dans la Figure 29C), alors que l'autre ne présente pas une période réfractaire claire. Le cross-corrélogramme montre qu'une partie de l'unité 2 contient des PA du neurone 1 (données non présentées). Le neurone clairement identifié, ou unité 1, affiche une tendance monotone encore plus nette que celle pour l'activité multi-unitaire (Figure 29C, magenta), alors que l'unité 2 module moins son taux de décharge et montre une activité non optimale aux points extrêmes (Figure 29C, cyan). Nous n'avons malheureusement pas pu mieux isoler le neurone 1 en une seule unité pour rendre compte du degré de contrôle, possiblement meilleur, qu'il aurait pu démontrer. Ce deuxième exemple confirme encore qu'un neurone peut moduler son taux de décharge en fonction d'objectifs à redéfinir sans cesse en temps réel.

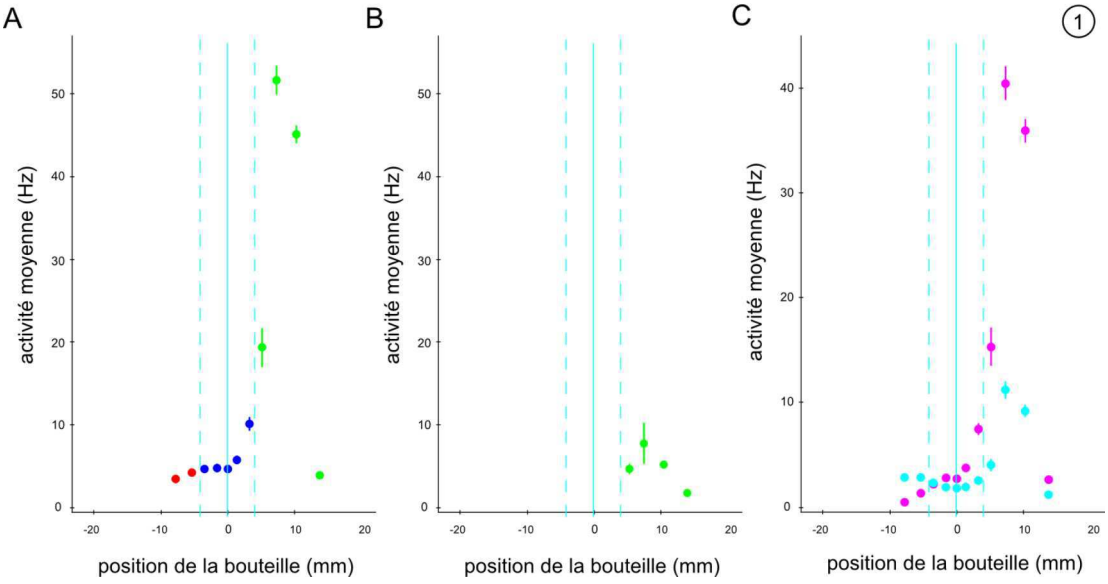


FIGURE 29 : (A-B) Taux de décharge des deux neurones conditionnés en fonction de la position du biberon. Comme pour la figure 24, A représente les données réelles et B la reconstruction pendant l'attente. (C) Comme en A, mais avec l'activité séparée de chaque neurone de l'électrode (points magenta et cyan).

DISCUSSION

1. DISCUSSION DES RESULTATS

Nous avons appliqué un protocole de conditionnement opérant de neurones unitaires en vue de valider si cette méthode pourrait être applicable dans une interface cerveau-machine (ICM) en termes de vitesse et de fiabilité. Nos résultats appuient bien l'idée qu'utiliser un petit nombre de neurones pourrait être suffisant pour un contrôle en temps réel. Notre travail vise à démontrer deux points : 1. le neurone conditionné (NC) répond au conditionnement de façon efficace et s'attribue un rôle spécifique dans l'apprentissage 2. le conditionnement précité permet par la suite de contrôler un actuateur 1D en temps réel.

1.1. SPECIFICITE DU NEURONE CONDITIONNE

1.1.i Vitesse de modulation

Dans une première étude, nous nous sommes intéressés aux premiers stades du paradigme de conditionnement opérant de neurone pour vérifier la réactivité d'un neurone du cortex moteur à un évènement extérieur, et avec quel degré de confiance. Quinze neurones parmi ceux sélectionnés dans notre série d'expériences ($N_{neurones}$ = 17) ont été conditionnés avec succès au moins dans une session. Le biais de notre sélection en faveur de neurones hautement phasiques et liés à un mouvement de la patte peut expliquer cette forte proportion. Une autre étude a en effet montré que le contrôle de la modulation était plus élevé pour les neurones fortement liés au mouvement du poignet (Moritz et al., 2008). On peut difficilement croire à un succès aléatoire des neurones à produire plus de PA pendant l'essai, puisque la Figure 15 C & D révèle une tendance progressive à la hausse dans l'effet de conditionnement au fur et à mesure des sessions. Le perfectionnement dans cette tâche requiert en moyenne plusieurs jours, en accord avec les études précédentes de conditionnement sur le rat (Gage et al., 2005; Marzullo et al., 2006). Le conditionnement de neurones dans le cortex moteur du primate semble ne prendre que quelques minutes (Moritz et al., 2008), et il serait intéressant de pouvoir tester notre protocole sur les singes ou sur les humains.

Alors que la plupart des études précédentes de conditionnement opérant se sont focalisées sur les changements de taux de décharge moyen (Fetz, 1969; Olds, 1965), ou les changements moyens du taux de décharge au début d'un essai (Gage et al., 2005; Marzullo et al., 2006), nous avons examiné la cinétique de l'activité au cours de chaque essai, pour les neurones ayant réagi au protocole conditionnement avec succès. Quelques travaux ont noté les temps de réaction des neurones à chaque essai, mais sans quantification de tous les neurones ou de tous les essais (Evarts, 1966; Schmidt et al., 1978). Les exigences pour obtenir la récompense deviennent de plus en plus élevées au fil des sessions en termes de durée d'essai et de vitesse moyenne de déplacement du biberon, et les rats n'ont jamais atteint un niveau de surentraînement puisqu'un succès répété à cette tâche fait qu'ils ont été alors soumis au protocole conditionnement bidirectionnel. Nous avons donc sélectionné pour chaque neurone la session entière (environ cinquante essais) correspondant à l'effet de conditionnement le plus fort. Cette dernière valeur est représentée par EC, différence normalisée des moyennes entre les délais d'obtention de la récompense calculés pendant l'essai et pendant l'attente. Nous avons espéré que cette session particulièrement performante afficherait des augmentations rapides et régulières de décharge. De cette manière, nous gagnons une indication sur ce que chaque neurone est capable de produire pour un contrôle ICM. Malgré le fait que les unités ont un essai entier de plusieurs secondes pour augmenter leur taux de décharge, 76 % des NC répondent de manière régulière en moins d'une seconde, et la plupart en moins de 500 ms. Pour huit unités, les pics des temps de réaction à chaque essai tombent en dessous de 200 ms (Figure 16C).

De plus, pour la meilleure session de nos huit cellules, la récompense a été obtenue dans l'ensemble dans 99,8 % des cas. Une telle régularité peut paraître inattendue. Néanmoins, contrairement à la plupart des expériences qui enregistrent des neurones au cours d'une tâche comportementale, la règle de décodage a été fixée et un neurone seulement a été utilisé. Fixer la règle de décodage peut avoir conduit à l'émergence de

cartes neuronales stables (Ganguly & Carmena, 2009), enlevant ainsi l'instabilité au niveau du neurone possiblement associée à la représentation motrice (Carmena et al., 2005; Rokni et al., 2007). De plus, le fait qu'un seul neurone a été utilisé pour guider la bouteille a empêché toute compensation, du point de vue de l'algorithme, par d'autres neurones qui puisse donner un même résultat au niveau du biberon. Cela peut avoir amélioré la précision du taux de décharge du neurone, prétendument limitée même au cours d'un sur-entraînement moteur (Cohen & Nicolelis, 2004). Cela serait en accord avec le principe d'intervention minimale de la théorie du contrôle optimal (Todorov, 2004), mais transposé du mouvement au neurone. Pour les sessions où le neurone a été moins régulier, il reste à déterminer si les échecs pendant les essais étaient dus à l'attention ou à des baisses de motivation, à la stochasticité intrinsèque de certains neurones, ou à une mauvaise stratégie (motrice par exemple) employée résultant en une incertitude du taux de décharge. Chacun de ces facteurs pourrait expliquer la variabilité du conditionnement et la courbe de performance non monotone.

Dans tous les cas, les latences obtenues dans cette série d'expériences peuvent être favorablement comparées à celles trouvées par Schmidt et ses collègues pendant une tâche de conditionnement de neurones codant pour les mouvements du bras du singe (Schmidt et al., 1978), ou par Evarts pendant une tâche rapide de saisie chez le singe, où furent enregistrés des cellules du faisceau pyramidal (Evarts, 1966). Assez étonnamment cependant, nous avons trouvé que les unités à décharge rapide, interneurones inhibiteurs putatifs (Murray & Keller, 2011), ont produit un temps de réaction neuronal plus rapide au départ de l'essai que les unités régulières, et que cela n'était pas dû à un taux de décharge de base plus élevé. Bien qu'Evarts (Evarts, 1966) spécifiât qu'il n'y avait aucune corrélation entre les latences antidromiques et le temps de réaction, il affirma que seuls les neurones à latences faibles étaient quiescents au repos et actifs pendant le mouvement. Il serait intéressant de tester notre protocole sur des cellules corticomotoneuronales qui sont silencieuses durant l'attente, ce qui permettrait un calcul plus fiable du temps de réaction à chaque départ d'essai et possiblement un effet de conditionnement plus élevé en l'absence d'activité de base pendant l'attente. Malheureusement, les rats ne possèdent pas ces connections directes et rapides vers les motoneurones des muscles, contrairement aux primates (Lemon, 2008).

1.1.ii Rang d'activation du neurone conditionné

Par la suite, nous avons calculé la latence de chaque neurone au cours d'une session, pour comparer celle du NC avec celles des autres neurones enregistrés simultanément. Remarquablement, nous avons trouvé que le taux de décharge du NC était déclenché en moyenne en avance sur les autres (Figure 19). Cela arrive sans qu'aucune contrainte forte ne pousse le NC à s'activer en premier. En effet, répondre en même temps que la population et non en avance n'aurait fait que reporter la récompense de quelques centaines de millisecondes en moyenne. Un tel délai est négligeable en comparaison de la durée de l'essai (7 à 30s) et aurait en essence donné le même nombre de renforcements liquides à la fin de la session. Il semble que les autres neurones aient produit une modulation de décharge qui n'aurait pas été détectée, ou détectée plus tard, par le seuil de notre algorithme. Deux raisons fonctionnelles pourraient amener le neurone à décharger fortement avant les autres : un changement de l'excitabilité intrinsèque ou un effet différentiel du renforcement des circuits passant par le NC. Pour la première cause, une plus haute excitabilité survient durant les phases d'apprentissage (Ljubisavljevic, 2006; Luft & Schwarz, 2009; Pascual-Leone et al., 1994), mais une telle augmentation locale n'a à notre connaissance jamais été observée. Une augmentation spécifique aux neurones aptes à l'apprentissage, soit environ 40 % des neurones, avait été observée en tranches dans l'hippocampe (Moyer et al., 1996), ou chez le chat éveillé dans une zone de représentation motrice localisée (Pananceau & Rispal-Padel, 2000), alors que dans notre cas elle ne concerne pas les autres neurones non conditionnés engagés dans la tâche. Ces changements dans les propriétés intrinsèques des neurones ont en effet été reportés sur l'ensemble d'une région cérébrale impliquée dans la tâche (Saar & Barkai, 2003). Les projections dopaminergiques aux neurones du cortex moteur, qui rentrent en jeu pendant l'apprentissage et les récompenses, améliorent l'excitabilité et la transduction de signaux chez leurs cibles (Hosp et al., 2009; Hosp et al., 2011). Le fait que certains neurones, dont le NC, sont devenus plus excitables pourrait provenir

d'une évolution différentielle des états de ces cellules. La distinction de ces cellules favorisées pourrait survenir avant même un renforcement des connexions entres neurones, et selon l'historique de leur activité de décharge, par marquage synaptique par exemple (Redondo & Morris, 2011). Cela mène à la deuxième cause probable : la libération de dopamine renforcera au final les connexions utilisées lors de la tâche, modifiant plus tard les circuits corticaux. Les poids synaptiques des neurones ayant déchargé sur le trajet du cortex visuel (DEL qui s'allume) jusqu'au NC ont été renforcés après mouvement de la bouteille, par potentiation à long terme et consolidation (Bao et al., 2001; Rioult-Pedotti et al., 2000). Après quelques sessions, plusieurs de ces circuits auraient pu être renforcés séparément, chacun incluant le NC mais pas nécessairement les autres. Cette convergence de chemins pourrait donc produire une plus forte activation du NC. Les autres neurones pourraient moduler avant, juste assez pour véhiculer l'information vers le NC, mais pas assez pour être détectés par nos seuils. La création ou la consolidation d'un chemin plus direct vers le NC avec des collatérales vers les autres neurones enregistrés reste une autre possibilité. Une sélectivité temporelle à l'action dopaminergique (Arbuthnott & Wickens, 2007) semble moins probable puisque les neurones déchargent à des temps très proches les uns des autres, mais cette hypothèse ne peut pas être rejetée.

1.1.iii Variabilité localisée

Nous avons finalement analysé la variabilité inter-essais pendant la période d'attente avant l'essai. Nous avons réalisé qu'au début de l'attente, la population montre en moyenne une variabilité qui ne diffère pas beaucoup de celle d'un processus de Poisson. Ceci est en accord avec les propriétés intrinsèques des neurones corticaux (Churchland et al., 2006b). Pourtant, la variabilité moyenne des NC augmente pendant l'attente et devient significativement plus élevée que celle du reste de la population autour de la fin de l'attente. Cela survient uniquement pour les neurones que nous avons qualifiés de bons élèves, c'est-à-dire qui ont été conditionnés positivement pendant au moins 50 % des sessions sur le total. Cette accroissement de variabilité pourrait être du à une préparation motrice insuffisante, à des débuts d'essais anticipés ou au contraire indiquer une forme de mémoire de travail anticipatrice de l'essai et nécessaire à l'apprentissage. Premièrement, une variabilité résultant d'une incertitude ou d'un manque de préparation du programme moteur (Afshar et al., 2011; Churchland et al., 2006b) est peu probable puisque le motif à produire est invariablement le même à chaque début d'essai. Deuxièmement, les motifs neuronaux activés en avance par rapport au début de l'essai devraient augmenter la variabilité des cellules engagées dans la tâche, ce qui n'est pas le cas ici. Troisièmement, l'augmentation de variabilité est supposée faciliter l'apprentissage en explorant des motifs de décharge qui ne sont pas communément déclenchés (Mandelblat-Cerf et al., 2009; Rokni et al., 2007) ; cela est étayé ici par la relation entre la variabilité et le succès du conditionnement et son effet (voir ci-après).

Dans tous les cas, ce qui est particulièrement frappant et qui à notre connaissance n'a jamais été observé auparavant est la sélectivité spatiale de ce mécanisme. Alors que la plupart des études ont noté un phénomène étendu (Pascual-Leone et al., 1994) ou commun aux cellules engagées dans la tâche (Churchland et al., 2006b; Mandelblat-Cerf et al., 2009), l'augmentation de variabilité est dans notre étude plus focalisée sur le NC que sur les autres neurones, y compris les neurones engagés dans la tâche. Le fait que l'on ne remarque aucune tendance spatiale, en particulier près du NC, renforce à nouveau l'hypothèse que des modifications spécifiques surviennent au niveau du NC, sur une très petite région autour, ou de manière éparse. Le possible changement d'excitabilité locale discuté plus haut pourrait elle-même être responsable de cette augmentation de variabilité (Manuel et al., 2006). Pour tenter de confirmer que ces traits spécifiques sont des corrélats de l'apprentissage, nous avons tracé la variabilité du NC à des sessions différentes, en commençant par le premier jour d'entraînement. La déviation au comportement cortical intrinsèque reste élevée durant les premières sessions. La variabilité décroît au cours des jours suivants et revient à son niveau de base, alors que la performance continue de monter ou reste haute. La dynamique de ce processus suit une évolution similaire à celle correspondant à une potentiation à long-terme par action dopaminergique dans le cortex moteur : le mécanisme est nécessaire pendant l'apprentissage mais son arrêt laisse la performance inchangée (Molina-Luna et al., 2009). Le gain de performance aux sessions tardives pourrait être dû à une consolidation de la tâche par les neurones environnants ou dans d'autres régions du cerveau. Le fait que la variabilité moyenne du

reste de la population ne cesse d'augmenter après la session 4 appuie l'hypothèse que la plasticité prendrait le relais dans une région proche du NC (Mandelblat-Cerf et al., 2009). Cette sélectivité spatiale que nous avons mise en évidence pourrait même être plus saillante chez l'humain, où les projections dopaminergiques au neocortex et plus spécifiquement au cortex moteur sont plus denses chez les primates (Bjorklund & Dunnett, 2007; Luft & Schwarz, 2009).

1.2. Neurone unique et interface cerveau-machine

1.2.i Faisabilité du contrôle

Quarante ans après les premières expériences de Fetz sur le conditionnement opérant du taux de décharge de neurones unitaires (Fetz, 1969; Fetz & Baker, 1973; Fetz & Finocchio, 1975), et plus de trente ans après la réalisation d'un contrôle précis et en temps réel de neurones moteurs chez le singe éveillé (Schmidt, 1980), l'utilisation de la décharge neuronale d'un petit nombre de neurones recommence tout juste à affirmer sa légitimité. Avec de nouveaux collaborateurs, Fetz a montré la possibilité de modifier en temps réel le taux de décharge d'un ou deux neurones, en un conditionnement d'une dizaine de minutes seulement, afin de contrôler le couple exercé par un poignet préalablement paralysé (Moritz et al., 2008). Toutefois le temps de réaction des neurones n'est pas clairement indiqué et semble sur les exemples présentés nécessiter autour d'une seconde suivant les cas pour déclencher l'augmentation de décharge adéquate. Ce contrôle relativement fin (4 cibles d'amplitude différentes, et distinctes de l'activité de base, peuvent être atteintes de manière récurrente dans le pic de performance) montre la capacité d'un neurone unique à déclencher de manière fiable des PA suivant la quantité voulue. Pour autant, ces résultats manquent de prouver que ce taux est adaptable en temps réel et rapidement. En effet la consigne reste fixe, et réaliser un objectif de mouvement changeant peut a priori demander une certaine préparation. L'on sait à la fois que le manque de préparation dans un mouvement retarde l'enclenchement de celui-ci (Churchland et al., 2006b) et que la mauvaise préparation mentale entraîne des imprécisions dans le mouvement (Churchland et al., 2006a). Il est donc primordial de pouvoir tester la capacité de réaction et d'adaptation du neurone unique conditionné en fonction de contraintes variables au cours du temps. Notre travail se situe à l'intermédiaire entre un jeu de cibles fixes et des contraintes impromptues auxquelles le rat devrait faire face instantanément, puisque le mouvement du biberon dépend uniquement de l'activité de son cerveau et non de facteurs aléatoires. La genèse d'un modèle interne et d'une copie efférente peut donc simplifier sa tâche.

Les neurones qui sont parvenus au stade du conditionnement bidirectionnel de l'actuateur 1D (N = 7) ont chacun présenté des capacités différentes pour le contrôle du biberon. Ils ne sont pas tous arrivés à cette phase avec le même niveau de performance au contrôle unidirectionnel. Certains sont parvenus plus rapidement que d'autres à mener le biberon à la gueule du rat. Les motifs généraux de décharge des neurones expliquent, sinon leur faculté propre à apporter et maintenir le biberon dans la zone de récompense, la variation des trajectoires moyennes observées au cours des essais. Comme pour l'étude des latences individuelles, nous ne nous sommes intéressés qu'aux meilleures sessions afin d'évaluer moins notre protocole particulier que ce que l'on peut attendre d'un neurone dans ce type de tâche après entraînement. Nous avons constaté que certains neurones parviennent à faire évoluer le biberon vers la zone de récompense, depuis des positions opposées. Le test contrôle effectué avec l'activité de l'attente ne permet en général ni le maintien dans la zone de récompense, ni même parfois l'arrivée du biberon dans celle-ci. Les corrélats neuronaux présentent un lien entre la moyenne de l'activité du neurone et la position du biberon au moment de cette activité. Les courbes affichent une tendance monotone croissante, comme on peut l'attendre d'un contrôle optimal qui attirerait rapidement le biberon vers le museau depuis n'importe quel endroit de départ. Nous avons remarqué que les positions extrêmes enregistrent des déviations par rapport à la monotonie de la courbe. Cela provient en partie d'un biais dû au fait que le biberon séjourne à ces positions au début des essais. Les neurones soumis au contrôle bidirectionnel ne parviennent pas, même au cours de leur meilleure session, à présenter des temps aussi rapide à chaque essai qu'au cours du contrôle unidirectionnel, pour des raisons indéterminées, mais qui pourrait indiquer une stratégie cognitive différente. A moins que ces latences accrues

soient imposées par la nécessité d'une préparation plus importante pour cette tâche, le neurone serait donc théoriquement en état de produire une modulation d'activité plus rapide au cours du contrôle bidirectionnel. Si le neurone avait suivi ce comportement, la courbe de l'activité en fonction de la position n'aurait pas présenté de telles déviations aux positions de départ. Même si a priori, une forte modulation est amorçable en un temps court et le neurone peut s'adapter par la suite en temps réel aux exigences du contrôle, ce délai d'activation reste un point clé qu'il reste à éclaircir pour s'assurer que la préparation d'un tel mouvement de la prothèse ne requiert pas un temps rédhibitoire.

1.2.ii Atouts

Nous avions noté certains traits communs aux deux approches d'ICM invasives des grands ensembles et des petits ensembles. De plus, pour un nombre intermédiaire de neurones pour le paradigme des grands ensembles, le paradigme implique presque autant l'apprentissage et le conditionnement opérant que le décodage (Serruya et al., 2002; Taylor et al., 2002). Enfin, la similitude persiste quand la règle de décodage dévie de la loi originale de la commande motrice mais reste ensuite fixée, permettant au singe de manœuvrer à sa guise et sans délai des décodeurs différents (Ganguly & Carmena, 2009; Ganguly et al., 2011). Le premier avantage du conditionnement et des méthodes qui s'en rapprochent est le petit nombre de neurones utilisés, et a priori une proportion plus faible de neurones impliqués dans la tâche, puisque les neurones non conditionnés répondent moins sélectivement à la tâche imposée que le NC (Figure 19 & Figure 21). Par ce biais, l'on peut espérer pouvoir conditionner plusieurs groupes de neurones distincts, éloignés ou pas l'un de l'autre (Figure 21) et assigner chacun de ces ensembles au contrôle d'une des parties de la prothèse (bras, avant-bras, doigts). Plusieurs réseaux pourraient d'ailleurs être assignés à un même rôle, pour renforcer la stabilité de cette partie et diviser la variance non désirée totale par le nombre de réseaux engagés. Cela pourrait mener au contrôle souple d'un robot de complexité croissante, si l'on mise sur le fait qu'un apprentissage intensif pourra permettre la dissociation de chaque direction de contrôle, à l'instar du pianiste qui dirige ses doigts indépendamment sur les touches à une vitesse impressionnante. Le fait que dans notre tâche le NC présente des caractéristiques particulières laisse accroire que cette dissociation sera possible. Les résultats obtenus par Fetz montrent par ailleurs qu'il est possible de conditionner séparément et en même temps deux neurones du cortex moteur du singe, qui modulent indépendamment à l'échelle de la minute (Fetz & Baker, 1973) ou de la seconde (Moritz et al., 2008). Cette faculté de contrôle indépendant se généralise au niveau des muscles en maintenant possible en parallèle la modulation d'un neurone (Fetz & Finocchio, 1971). Toujours au niveau musculaire, il a été montré que les muscles engagés dans les mouvements de la main sur une tâche de pression physique réagissent avec moins de variance que ceux qui n'y sont pas engagés, ce qui montre que les contraintes synergistiques ne sont pas un obstacle rédhibitoire à la dissociation musculaire (Valero-Cuevas et al., 2009). En plus des unités motrices dont le contrôle est possiblement dissociable entre elles (Basmajian, 1963), les motoneurones de la moelle épinière possèdent cette même flexilibité (Smith et al., 1974). Ces résultats renforcent l'idée que la maîtrise séparée des taux de décharge des neurones du cortex moteur pourrait être possible, avec plus de deux neurones contrôlés simultanément.

Le deuxième des avantages tire parti de la plasticité du cerveau dont les limites ne semblent pas fortement circonscrites, à part peut-être avec l'âge. Beaucoup de groupes de recherches ont vérifié que la commande neuronale était toujours active après des paralysies longues (Hochberg et al., 2006; Shoham et al., 2001), et que cela permettait d'envisager d'implanter des ICM aux handicapés chroniques. La méthode de conditionnement opérant se dispense automatiquement d'un quelconque prérequis de ce type, puisqu'elle crée un contrôle à partir de règles inexistantes au départ. Ainsi les patients AVC, les lobotomisés, ou tous ceux qui auraient des dysfonctionnements au niveau cérébral peuvent tirer profit d'un réapprentissage des actions motrices à partir des zones encore saines. Peu de zones ont été testées avec des protocoles récents pour quantifier leur propension au conditionnement, à l'exception du cortex cingulaire chez le rat (Marzullo et al., 2006), ou d'autres zones avec moins de facilité que M1 (Cerf et al., 2010; Kobayashi et al., 2010; Schafer & Moore, 2011). Il serait par exemple intéressant de pouvoir tester des zones pariétales motrices comme PRR. En fait, toutes les zones intervenant dans la commande motrice avant M1, comme le cortex prémoteur

(Kalaska & Crammond, 1992; Riehle, 1991; Santhanam et al., 2006), le cortex préfrontal latéral dans la planification des actions (Seitz et al., 2000), le cortex postéro-pariétal dans l'intention motrice (Kleiser et al., 2009; Snyder et al., 1997), voire S1 dans la réaction à des perturbations attendues (de Graaf et al., 2009) pourraient accroître la réactivité de la prothèse. Que ces zones interviennent de manière moins spécifique que M1 (Riehle, 1991) dans le contrôle moteur ne présage en rien de leur incapacité à produire des informations spécifiques sous la contrainte du conditionnement.

Le dernier atout majeur du conditionnement opérant porte sur sa faculté à créer des règles multiples et efficaces, en fonction des besoins, sans nécessairement tenir compte de leur degré et leur proportion de représentation dans le cerveau. Par exemple, il autorise l'implémentation parallèle de commandes de haut et de bas niveau, ou l'intégration de plusieurs contextes. Une des difficultés principales rencontrées en neuroprosthétique provient de l'absence de souplesse et de lissage des trajectoires, à moins qu'elles soient définies à un haut niveau (Aflalo & Graziano, 2006a), ce qui réduit d'autant sa réactivité. Dans notre cas le sujet pourrait déterminer en temps réel, par un des réseaux entraînés, le degré de stabilité qu'il souhaite, l'accélération maximale, la tolérance aux saccades. Ainsi il pourrait rapidement conjuguer à la fois vitesse et précision par des décisions de plus haut niveau associées à la commande standard de plus bas niveau. Ce procédé pourrait résoudre le « fléau (curse) de la dimensionnalité » que la présence des 600 muscles corporels interagissant de manière complexe et redondante entraîne nécessairement (Giszter, 2008). Les grands ensembles peuvent aussi cumuler plusieurs règles, mais seulement si elles sont codées dans le cerveau, en préparant par exemple plusieurs décodeurs pour différents contextes, ou en assignant de la même manière plusieurs réseaux de contrôle à plusieurs dimensions, mais leur principe se rapprocherait alors plus de notre approche. Il serait par ailleurs plus ardu de trouver un décodeur pour des attributs moins apparents que les mouvements simples du corps. Une prothèse efficace devra nécessairement intégrer des mécanismes de contrôle automatiques de style PMA ou réflexes. Ceux-ci peuvent être modulés de manière cérébrale (Komiyama & Tanaka, 1990; Prut & Fetz, 1999) et il sera difficile d'exercer un contrôle du gain de ces mécanismes à l'origine spinaux autrement que par apprentissage.

Bien qu'il reste à démontrer sa faisabilité, le conditionnement opérant ouvre également une porte vers le retour sensoriel du comportement, qu'il soit proprioceptif, tactile, ou nociceptif. L'apprentissage d'une sensation par répétition et association mentale ne semble pas si utopique. Des traumatisés de la route pour lesquels les membres sectionnés ont pu être opérés et remis en place perdent leur capacité d'utilisation de ces membres, en particulier inférieurs, à cause du recâblage interne ou peut-être du choc. Ils retrouvent leur faculté locomotrice rapidement après les conseils d'un kinésithérapeute. Mais ils perdent également leurs facultés sensorielles sous la région endommagée, et les regagnent – dans la douleur – petit à petit quand les connexions se rétablissent. Cependant, les sensations associées ne correspondent pas a priori à la région stimulée. Pourtant les patients réapprennent progressivement à associer la sensation avec la partie effectivement touchée, de manière naturelle. Ainsi l'on peut espérer que le conditionnement opérant sensoriel pourrait un jour instaurer des sensations compréhensibles et naturelles chez l'humain. Il reste toutefois à trouver une manière naturelle ou artificielle qui puisse y parvenir, ce que notre compréhension minime du système somatosensoriel et le manque d'expériences avec retour direct d'information sensorielle ne nous permet pas encore de garantir ni même d'avancer. Si cela fonctionne, l'on pourrait établir un retour direct d'information sur la même zone que l'enregistrement, limitant ainsi les inconvénients liés à l'implantation massive d'électrodes, et favorisant des connexions rapprochées optimales entre efférences et afférences artificielles. L'aire postéro-pariétale, interface sensorimotrice jouant un rôle à la fois inverse et direct dans l'intégration motrice (Buneo & Andersen, 2006), pourrait en ce sens se révéler efficace, de même que M1 qui possède des capacités sensorielles, ou S1 des capacités motrices (Matyas et al., 2010).

1.2.iii Critère d'évaluation

Beaucoup d'auteurs reviennent souvent sur l'information mutuelle, mesure théorique qui, à notre sens, manque d'une dimension réaliste et pratique (voir 2.3.iv ci-dessus). Il nous semblerait préférable de proposer

un test implémentant une transmission facilement quantifiable comme une même phrase standard utilisée pour déterminer par exemple combien de lettres justes d'affilée le sujet est parvenu à reproduire en 5 minutes. Cela mettrait l'accent à la fois sur l'efficacité, la fiabilité, la justesse par correction possible, et le caractère épuisant de l'ICM. Cela nécessiterait par contre pour le primate d'apprendre parfaitement une séquence de symboles à reproduire. Pour des effecteurs robotisés, on pourrait demander de déplacer une bouteille d'eau d'un point à un autre, le plus rapidement possible et en renversant le moins d'eau possible. Il faudrait pour ces deux exemples que le sujet entrainé soit capable de reproduire la même performance à plusieurs jours d'intervalles. Ces procédures permettraient de limiter le biais des alternatives plus ou moins simples et plus ou moins durables choisies. Pour que l'évaluation soit la plus globale possible, il faudra également que les mouvements soient entrepris depuis plusieurs postures et en modifiant les angles et les vitesses de mouvements, pour éviter que les algorithmes ne s'appuient sur des directions préférées localisées inadaptés dans d'autres circonstances (Ajemian et al., 2008). Quand les ICM de réhabilitation locomotrice auront vu le jour, des parcours d'obstacles permettront également une émulation positive parmi les chercheurs, comme c'est le cas pour le DARPA Grand Challenge pour les voitures intelligentes.

2. FUTUR DES INTERFACES CERVEAU-MACHINE

2.1. TECHNIQUES

2.1.i Enregistrements

Des avancées mineures comme des percées majeures sont attendues autour l'établissement d'une communication fiable et durable de cerveau à ordinateur. Nous avons vu que les câbles d'enregistrements génèrent un ensemble de problèmes qui, sans empêcher la réalisation de certaines expériences, en limite fortement l'attrait. Dans notre prototype de voiture RatMobile (voir Annexe 3), le fil au-dessus de la tête présentait plusieurs désavantages : la restriction de certains mouvements de la tête, le besoin de limiter la course du chariot pour que le fil ne pende pas, ne tire ou ne se torde pas, le risque que le rat dévore le câble s'il n'est pas protégé, et le bruit associé à cette transmission par fils. Les forces exercées autour de l'implant nuisaient d'ailleurs à leur longévité à cause des réactions de tissu chroniques (Sahin & Pikov, 2011), et on peut s'attendre à ce que les systèmes de multi-électrodes et communication sans fil développées et proposées maintenant (Szuts et al., 2011) supprimeraient tous ces inconvénients à la fois. Il reste à diminuer leurs coûts et à proposer des produits identiques à ceux fonctionnant avec câbles, en termes de nombre de sites enregistrés, de possibilité de stimulation et de taille de l'implant. Plusieurs systèmes télémétriques concurrents ont fait preuve de leur applicabilité en conditions réelles, démontrant une autonomie de six heures, un gain d'ordre 1000, une transmission longue distance jusqu'à 60m (Szuts et al., 2011) ou un poids minime de 4,5g (Fan et al., 2011). Il faut maintenant concevoir un système d'amplification pré-transmission le plus réduit possible et de faible consommation (Patrick et al., 2010), couplé à un système de transmission miniature lui aussi. Enfin l'idéal pour réduire le bruit consisterait probablement à intégrer la numérisation avant la transmission et le plus près de la sortie neuronale. Un groupe a proposé en 2010 l'utilisation d'un classificateur de PA miniature en VLSI dont on pourrait tirer profit au niveau du site d'implantation. Ce procédé permettrait de transmettre par télémétrie seulement les informations importantes et réduire ainsi le coût en bande passante (Aghagolzadeh et al., 2010) ; cela présuppose par contre que seuls les PA revêtent un intérêt, ce qui n'est pas toujours le cas ; cela suppose également que l'on fait entièrement confiance au système puisqu'aucun moyen de vérification post-hoc n'est possible.

Les dommages entraînés par le passage des électrodes et la réaction immunitaire que provoque leur long séjour dans le tissu cérébral gênent considérablement les enregistrements dans l'immédiat et dans leur durée. Piironen et ses collaborateurs ont révélé au début de l'année les résultats de leurs travaux sur des tétrodes miniaturisées faites en fibres de carbone, cinq fois plus petites en volume que celles fabriquées classiquement à partir d'un fil de 10 µm. Leur faible taille limite les dégâts lors de l'insertion – insertion permise malgré leur

petitesse par leur forte solidité mécanique – et tombe en dessous de la taille critique de 12 µm en dessous de laquelle la cicatrisation gliale ne sévit plus pour les implantations chroniques (Piironen et al., 2011). Pour prévenir les réactions immunitaires, une alternative consiste à injecter des agents anti inflammatoires pour la diminuer, comme la dexaméthasone, de préférence plusieurs jours de suite (Spataro et al., 2005). Enfin les électrodes neurotrophiques, bien que peu utilisées depuis les expériences de Kennedy sur des patients enfermés, assurent d'un lien solide entre les neurones et les électrodes puisqu'ils y ont adhéré par contact physique. Ces électrodes établissent une connexion avec plusieurs neurones à la fois, et le diamètre du cône en verre associé atteint les 300 µm ce qui les rend très destructrices, et peu envisageables pour les patients moins touchés (Kennedy & Bakay, 1998; Kennedy et al., 2000). Aucun test réel relié aux ICM n'a pour l'instant vu le jour ni été rapporté avec des nanoélectrodes ; elles permettraient par leur section infime, 100 à 10.000 fois plus faible que les électrodes actuelles classiques (Singhal et al., 2010), de glisser des milliers d'électrodes dans le cortex, sans crainte de le détériorer. Les nanoélectrodes permettent depuis plusieurs années d'enregistrer l'activité extracellulaire in vivo des neurones du chat, avec un rayon d'environ 700nm et faites en tungstène (Qiao et al., 2005). Les récentes nanopipettes de carbone, bien plus petites, permettent d'enregistrer l'activité de cellules tout en offrant la possibilité d'injecter de manière intracellulaire des agents pharmacologiques (Schrlau et al., 2009). Cependant ce qui paraît être la voie la plus sûre et la plus directe d'accéder à l'information des neurones du cerveau voudrait que l'on se passe d'électrodes, pour éviter l'introduction de matériaux étrangers au tissu cérébral et des changements non contrôlés de la distance entre le neurone et la pointe de l'électrode d'enregistrement au fil des jours. Le PA serait directement transmis, par télémétrie ou autre, à un système extérieur au cerveau, possiblement logé sur le crâne ou porté par la personne. Pour ce faire, il faudrait concevoir des émetteurs wifi au cœur de la cellule. Cela suppose l'ingénierie génétique d'un type de cellules spéciales, ou plus probablement l'insertion de nano-émetteurs ou nano-antennes qui communiqueraient par bip au moment d'une forte dépolarisation. Elles devraient donc posséder leur identité propre pour pouvoir être reconnues et différenciées, et le moyen de les associer au cerveau après ingénierie serait de loger les nano-émetteurs à l'intérieur de cellules souches que l'on injecterait ensuite par voie veineuse par exemple jusqu'à la zone désirée du cerveau, en espérant que ces nouveaux neurones tissent un ensemble de connexions prolifiques. La durabilité de ces outils reste une exigence majeure, pour ne pas avoir à répéter ces procédures tous les ans, longévité envisageable car déjà vérifiée pour l'instant sur les électrodes classiques de durée de vie supérieure à 1000 jours (Simeral et al., 2011).

2.1.ii Stimulation

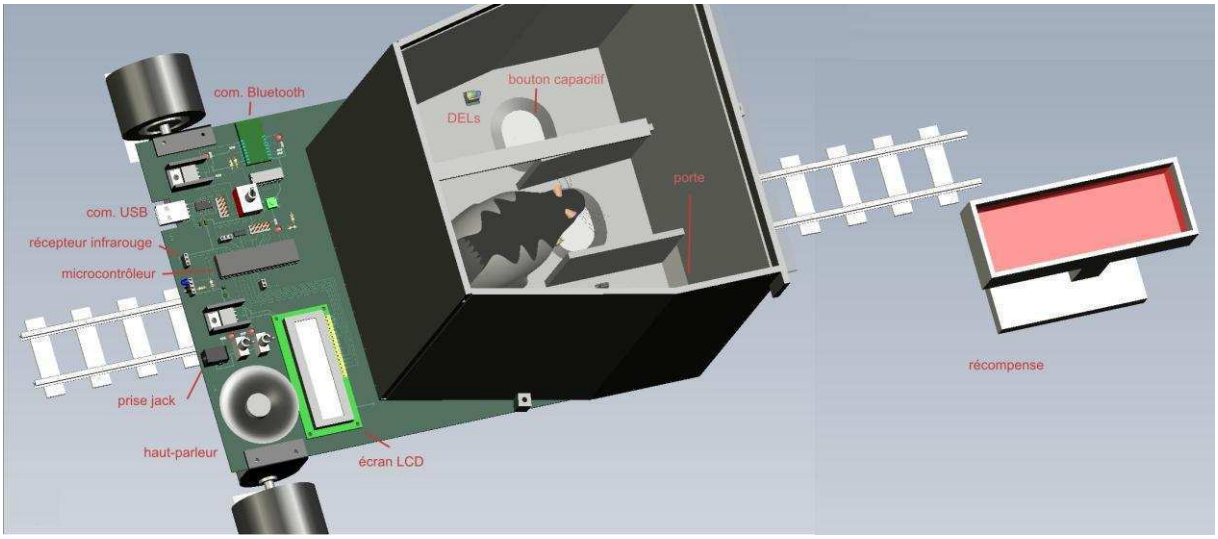
La question du retour sensoriel est essentielle. Outre la compréhension du code proprioceptif et tactile qui fait largement défaut en particulier chez l'humain, les techniques de stimulation doivent impérativement se perfectionner au même titre que celles d'enregistrement. Elles souffrent pour le moment des mêmes limitations que ces dernières, puisqu'elles requièrent des électrodes implantées dans le cerveau, auxquelles il faut ajouter les problèmes propres. Elles pourraient donc bénéficier des mêmes solutions que celles exposées plus haut. Le fait que les représentations somatotopiques sensorielles et motrices se recoupent dans certaines zones, hors du cortex moteur (Armstrong & Drew, 1984) ou même indirectement en son sein (Ferezou et al., 2007; Matyas et al., 2010; Murray & Keller, 2011) présage que les électrodes puissent être insérées en un même endroit. Les deux modes doivent être envisagés, car l'insertion hors du cortex sensoriel pourrait priver le sujet de sensation proprioceptive, à la fois importante pour le contrôle (Suminski et al., 2010) et pour l'acceptation de la prothèse (Cipriani et al., 2011), alors qu'on peut penser qu'un même site implantatoire autoriserait potentiellement un remodelage des connexions plus rapide et plus efficace. Le recours à des stimulations électriques de plus en plus généralisées dans les ICM anticipera très probablement la compréhension générale du code sensoriel. Il faudra donc continuer à envisager des techniques de stimulation même peu naturelles(Marzullo et al., 2010; O'Doherty et al., 2009). Les quelques tentatives d'ICM avec retour sensoriel présentent des défauts de réalisme dus à des impératifs techniques, comme l'impossibilité de stimuler une seule cellule, ou même de produire un motif de décharge naturel (Masse & Cook, 2010), ou la restriction à 10 % du temps possible pour éviter la saturation de l'enregistrement simultané (Marzullo et al., 2010). Les illusions sensorielles assez faciles à induire, comme en touchant son annulaire en l'ayant croisé avec

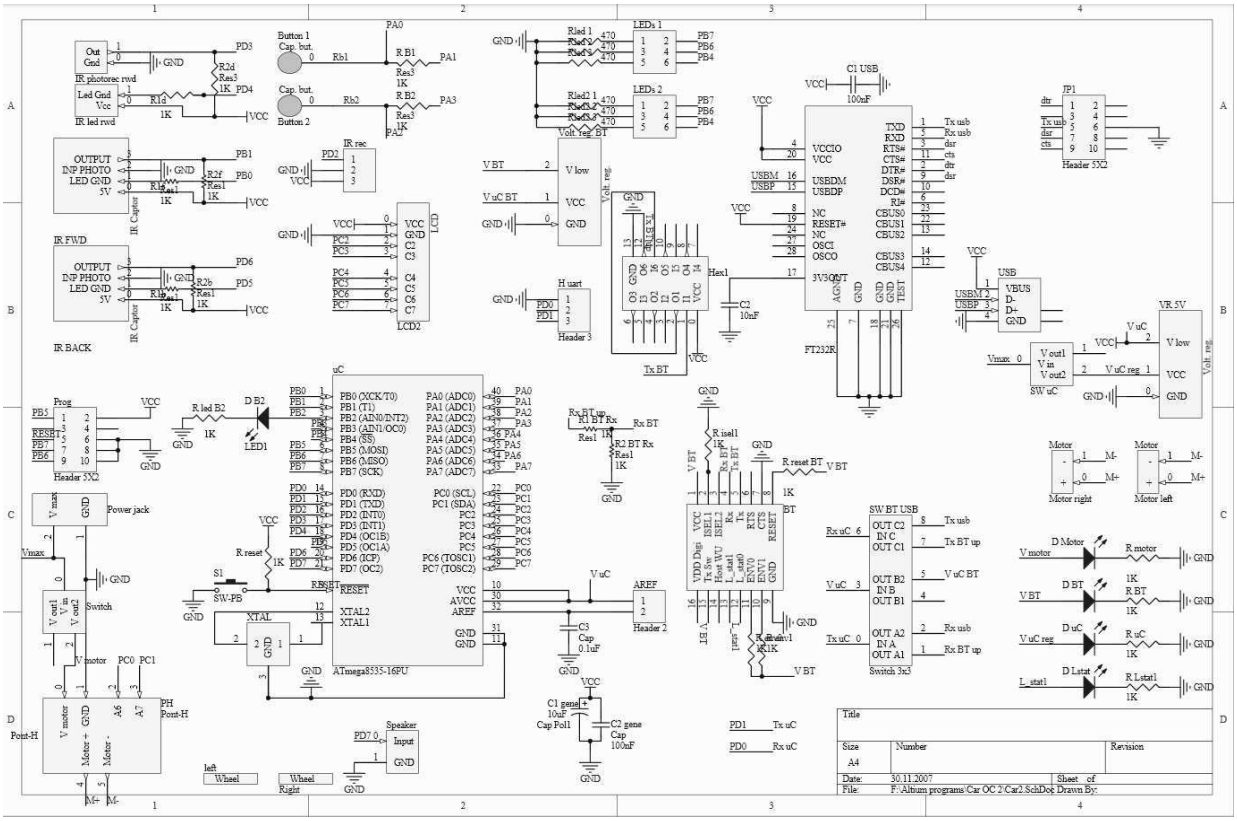
le majeur, ou par modification dans notre posture, laissent penser que notre représentation corporelle varie avec le contexte, ainsi qu'avec le temps (Medina & Coslett, 2010). Il serait intéressant d'échanger non plus les nerfs moteurs du bras chez des singes juvéniles (Brinkman et al., 1983) mais les nerfs sensoriels d'une personne pour voir si des altérations aussi grossières sont auto-compensées par la plasticité du cortex sensoriel et du cerveau en général. Puisqu'un nerf sain peu utilisé ne sera pas toujours disponible pour induire un retour associé à la dynamique de la prothèse, il reste toujours la question de l'instauration d'un code neuronal. Poursuivant notre idée que les neurones moteurs du cortex peuvent moduler leur taux de décharge par conditionnement opérant pour adopter un rôle qu'on leur a prédéfini dans le contrôle d'un actuateur, il faudrait voir si l'on peut induire un conditionnement sensoriel. Le fonctionnement du cerveau humain est éminemment associatif, et si l'on tape du pied deux fois de suite et qu'une lumière s'allume et s'éteint au même moment, on pourrait assez vite se persuader du rôle du pied dans l'affaire. *Post hoc ergo propter hoc* (après donc à cause). Ce trait de l'intelligence, ou, c'est selon, de notre naïveté à traiter toute synchronie de façon causale, est à la base de la superstition (Skinner, 1938). Un conditionnement sensoriel consisterait donc à montrer au patient une stimulation tactile d'une partie de la prothèse, tout en transmettant quelques PA bien localisés dans une région cible du cortex quelques millisecondes plus tard. Le lien pourrait alors être fait après plusieurs répétitions, dans une mesure à déterminer, ce qui nécessite a priori des humains pour expliciter leurs sensations. Cela dit cette technique pour performante qu'elle puisse se montrer, recréera difficilement l'intégralité des sensations, quand on sait que le nombre de mécanorécepteurs seul s'élève à plusieurs dizaines par mm^2 autour de certaines articulations (Chikenji et al., 2011), et que les capteurs en général adoptent des réponses à des stimulus aussi divers que la chaleur, la douleur, la pression, la vibration, le prurit (voir Partie I.2.1.ii ci-dessus).

La technique de stimulation par opto-génétique, contrairement à l'enregistrement, est quant à elle disponible depuis plusieurs années et a permis l'étude précise d'interactions entre certains types de neurones dans le cortex de la souris (Ayling et al., 2009). On peut donc aussi imaginer introduire ces neurones modifiés à l'âge adulte par le biais des cellules souches. Pour des méthodes plus directes, la stimulation magnétique transcrânienne ne dispose pas d'une résolution spatiale suffisamment précise pour permettre d'informer le cerveau au niveau du neurone. La nouvelle approche que représente la technique d'ultrasonographie transcrânienne focalisée circonvient à ces deux limitations, car une heure suffit à préparer le protocole sur un animal standard (Tufail et al., 2011), et elle offre une résolution spatiale mésoscopique d'environ 2 mm, soit près d'un ordre de grandeur plus petit que le centimètre de la stimulation magnétique (Tufail et al., 2010). Elle permet de détruire des tissus à haute puissance, mais a été utilisée à basse puissance in vivo, sans augmentation de température, pour stimuler l'hippocampe de la souris et pour contrevenir à des crises épileptiques du rongeur. La résolution temporelle, entre 20 et 30 ms laisse encore un autre grand avantage à la voie opto-génétique, en ce qui concerne l'étude du cerveau hors des tests cliniques (Tufail et al., 2011).

ANNEXES

ANNEXE 1 : Voiture pour conditionnement opérant de neurones, avec boutons tactiles capacitifs. Vue représentative en 3D (haut), et schéma électronique du circuit imprimé (bas).





ANNEXE 2 : Exemples de code (C++ Eclipse Qt)

< ajout d'un potentiel d'action dans la structure, en tenant compte des corrélations avec les autres neurones >

```
void FiringList::AddSpecial(UINT32 timeStamp,FiringList (*allFirings)[MAX_NB_CHANNELS][MAX_NB_UNITS+1],float
systemFrequency){
  Firing f = Firing(timeStamp);   // just the spike time
  UINT32 timeLimit = 0;             // prevents timeLimit negative (then too high, because can't be negative)
  if (timeStamp > UINT32(WINDOW_CORRELATION * systemFrequency)) // correlation window size is finite
    timeLimit = UINT32(timeStamp - WINDOW_CORRELATION * systemFrequency);
  short numHistBin;                 // depending on the delay between the two spikes
  for (short channel2 = 0; channel2 < MAX_NB_CHANNELS; channel2++)
    for (short unit2 = 0; unit2 < MAX_NB_UNITS + 1; unit2++){      // calculating all correlations that occurred not too long
ago
      if ((*allFirings)[channel2][unit2].isChosen1){                // only if the neuron is selected
        NFiring* nSpike2 = (*allFirings)[channel2][unit2].nFirstRecentFiring;     // don't look at spikes that are obviously
too old back in time
        while (!nSpike2->IsEmpty() && (nSpike2->structure.timeStamp < timeLimit)) // spikes too old        nSpike2 = nSpike2-
>NextNode();
        while (!nSpike2->IsEmpty() && (nSpike2->structure.timeStamp < timeStamp)){// if timeStamp smaller, then it will be
accounted for with the other spike
          numHistBin = binFromStampDelay(timeStamp - nSpike2->structure.timeStamp,scalingCorrelation);
          f.correlationElementList.AddSpecial(numHistBin,channel2,unit2);   // add in the list to be remembered
          nSpike2 = nSpike2->NextNode();                                    // next spike on the second neuron
        }
      }
    }
  Add(f);                                 // now adding the whole Firing structure to the list
  if (!nFirstRecentFiring)              // if first spike to be added
    nFirstRecentFiring = firstNode; // we point to it, to know spikes that happened to too long ago
}
```

< quelques fonctions pour communiquer avec l'actuateur >

```
DestinationPosition::DestinationPosition(short number2,double position2)
{
  number = number2;
  position = position2;
  maxSpeed = AVERAGE_MAX_SPEED;
  finalSpeed = 0;
  startType = (StartType) PREVIOUS_INTERRUPTED;
  referenceType = (ReferenceType) ABSOLUTE_POS;
}
//---------------------------------------------------------------------------
QString DestinationPosition::StringSetPosition()
{
  QString command = "SPX:";
  command = command + PP(number) + ":" + XX(this->position);
  return command;
}
//---------------------------------------------------------------------------
QString XX(double position)       // 8 digits in hex
{
  char str[4];
  QString xx;
  unsigned short remainder = (unsigned short) (double (position - floor(position)) * 65536);

  sprintf(str,"%04X",(unsigned short) floor(position));
  xx= str;
  sprintf(str,"%04X",remainder);
  xx = xx + str;
  return xx;
}
```

< lancement d'une expérience après clic sur le bouton >

```
void FestoDialog::clickExperiment(){
  static QString videoRootName;     // if video is created, name of the video, without extension
  UINT32 clockTimeStampStart;       // time (in Cerebus timestamp) when other thread (video) started
  if (isExperimentStarted()){     // in addition to what's done in WidgetControlForm
    ratCSVFileCage->writeNewExperiment(ui0.comboBoxPhase->currentText().toStdString(), ui.spinBoxWaitingTime->value(),
ui.spinBoxDrinkingTime->value(), ui.horizontalSliderAutomaticSpeed->value(), ui.horizontalSliderAutomaticHelp->value(),
ui.spinBoxDelayTrialOver->value(), ui0.spinBoxConditionMinutes->value(),ui.spinBoxDistanceRewardAccepted->value(),
ui.checkBoxGoesBack->isChecked(), ui.checkBoxDirectionInverted->isChecked());
    changePhase();// to start properly experiment from 0 (waiting time complete, not starting in the middle)
    viewRewards.updateMaximumSpinBox();

      videoRootName = fileBeingRecorded.left(fileBeingRecorded.length() - 1 - QString(NEURAL_FILE_EXTENSION).length());  //
same file name than recording file (but extension)
videoRootName.toStdString().c_str() << endl << flush;
      ofstream fileTimeOfFrames;
      fileTimeOfFrames.open((videoRootName + TIME_FRAMES_EXT).toStdString().c_str(),ios::out | ios::trunc);
      if (cb_library_initialized){              // if in communication with Cerebus
        cbGetSystemClockTime(&clockTimeStampStart);       // get current time to know when video thread started
        fileTimeOfFrames << "Start " << clockTimeStampStart << endl << flush;// writing it at beginning of file
      }
      else
        fileTimeOfFrames << "Start " << -1 << endl << flush;   // unknown Cerebus time because no connection
      fileTimeOfFrames.close();               // close and save file

      pWebcam = new WebcamOpenCV(640,480,videoRootName,false,false,false,true); // not recording, no display, colored, tracking
markers = true
      pWebcam->setPriority(QThread::HighestPriority);
      connect(pWebcam,SIGNAL(nbMarkersFoundChanged(short)),this,SLOT(nbMarkersFoundChanged(short)));
      connect(pWebcam,SIGNAL(thresholdsChanged(short,short)),pWebcam,SLOT(changeThresholds(short,short)));
      ui.toolButtonIRPanel->menu()->actions().at(CHECK_WEBCAM)->setEnabled(false);   // webcam output cannot be checked, webcam
is used by the program
      ui.toolButtonIRPanel->menu()->actions().at(CHECK_MARKERS)->setEnabled(false);  // possible if webcam not started already
      pWebcam->start();                 // starting thread to record file
    }
```

ANNEXE 3 : Dispositif électrophysiologique

- Système d'acquisition multivoies

Le système d'acquisition Cerebus (BlackRock Microsystems) avec lequel nous avons choisi de travailler dispose de 64 voies d'enregistrements simultanées, sans compter de possibles entrées et sorties analogiques ou digitales. En plus des informations qu'il reçoit par câble Ethernet à la vitesse d'un Gigaoctet (Go) par seconde, l'ordinateur est en mesure de communiquer avec Cerebus par port série. C'est un système compact, facile à mettre en marche et faire fonctionner. Cette solution a été retenue aussi en partie car elle permet d'alterner, après l'achat d'un module spécial, stimulation et enregistrement sur une même voie et avec une transition rapide de l'ordre de la milliseconde. Ce genre d'instrument peut largement faciliter la compréhension d'un réseau de neurones, et permet de mieux suivre l'évolution de sa connectivité au cours d'un apprentissage, sans oublier bien sûr la simple possibilité de stimuler en vue de véhiculer un retour sensoriel d'information, comme la position de la prothèse par exemple. Nous n'avons cependant pas eu le temps d'utiliser cette fonctionnalité pendant le travail de thèse.

Le schéma de fonctionnement de l'enregistrement est le suivant. Le signal électrique multivoies transmis par les électrodes implantées chroniquement transite, après branchement, par un étage adaptateur d'impédance (*headstage*) qui autorise le courant uniquement dans le sens cerveau vers système. Il rencontre un préamplificateur qui se charge d'amplifier, filtrer, numériser puis envoyer le résultat vers la boîte d'acquisition Cerebus. La bande passante de 0,3 Hz - 7,5 Hz contient à la fois les fréquences relatives aux PA (autour de 1 kHz) et aux potentiels de champ. Le bruit électromagnétique courant des appareils alimentés par le secteur est de 50 Hz, et le préamplificateur rejette également cette fréquence (> 90 dB) qui correspond à du bruit extérieur ou à un signal cérébral qui ne nous intéresse pas ici. La numérisation change un signal analogique en un nombre codé sous 16-bit entre -8 et +8 mV. Le signal peut ainsi transiter dès lors par fibre optique. Le processeur principal qu'est Cerebus sépare les fréquences adaptées aux PA et aux potentiels de champ par des filtres indépendants choisis par l'expérimentateur et les discrétise chacun, au rythme de 30 Hz pour les PA et par exemple 1 Hz pour les potentiels de champ. Il en extrait les PA et leurs unités respectives (à quel neurone de l'électrode il appartient) à partir d'un seuil et d'une méthode de classification choisie par l'expérimentateur, par fenêtres passantes ou par Analyse en Composantes Principales, leur associe une date et les envoie toutes les millisecondes par câble Ethernet à l'ordinateur de l'utilisateur. Il intègre, filtre et numérise éventuellement toutes les autres entrées / sorties. L'utilisateur dispose d'un ensemble de logiciels qui lui permettent de visualiser l'activité des neurones de différentes manières, de changer les filtres, les seuils et les méthodes de classification, et d'enregistrer cette activité dans un fichier. Il peut réciproquement transmettre des ordres ou des informations à Cerebus, mais de manière moins rapide et plus limitée, par l'intermédiaire d'un port série 115 kbps par exemple. Par ce moyen, on peut enregistrer par exemple la position du biberon ou les phases de l'expérience, qui seront ainsi intégrées et stockées directement dans le fichier enregistré. Le temps de communication trop long ne permet pas cependant de suivre en temps réel la position du biberon sur le fichier. Ce dernier enregistre seulement les temps de passage à certaines positions, définissant un ensemble de 21 intervalles, de longueur décroissantes au fur et à mesure que l'on se rapproche de la position du museau du rat. La synchronisation faite et les informations étant regroupées sur un même fichier, le traitement ultérieur des données est facilité.

- Peigne d'électrodes

Plusieurs sortes d'électrodes ont été employées au cours de ces années, puisque les besoins ont évolué au cours de l'avancée de la thèse et que certaines n'ont pas donné entière satisfaction. Nous avons plébiscité des électrodes Zif-Clip de Tucker Davis Technologies, car elles se connectent de manière facile et étaient censées ne pas se détacher. Quand le rat bougeait dans sa boîte (voir Annexe 1) et appuyait le connecteur sur les parois, cela détachait parfois la connexion. Finalement, puisque le rat est immobile dans le deuxième protocole qu'est celui du biberon, nous avons choisi des électrodes à connexion standard. Celles-ci proviennent de la

société Microprobes for Life Sciences, qui fournit à coût acceptable des peignes largement personnalisables. Les nôtres se présentent en rectangle de 8 x 4 électrodes de platine/iridium de diamètre 50 µm chacune, séparées entre elles de 250 µm. De l'époxy les recouvrent à leur base, et une cire les recouvre jusqu'à leur milieu, pour qu'elles ne se plient pas au moment du contact avec le cerveau. La distance qui reste, à l'air libre, est de 1,8 mm et 1,9 mm pour les colonnes 1/3 et 2/4, respectivement. Avec cette astuce, la pression exercée sur le cortex au moment de l'implantation est multipliée, d'où une pénétration plus efficace. Se trouve également un fil de masse destiné à prendre comme référence zéro le potentiel extracellulaire du liquide cérébrospinal, et une électrode de référence qui pénètrera dans le cortex mais à une profondeur moindre, afin de détecter et de soustraire d'éventuels artéfacts mécaniques ou électroniques. Un connecteur Omnetics 36 nano #AA8828-001 se situe au sommet de l'ensemble afin d'établir une connexion avec le *headstage* lors d'enregistrements.

- Fabrications de tétrodes

Certains de nos rats ont été implantés avec des tétrodes conçues par nos soins, aidés en cela par Clément Léna et Daniela Popa à l'Ecole Normale Supérieure. Un implant avec tétrodes se fabrique manuellement si l'on possède les outils appropriés. Les électrodes sont issues d'un fil kilométrique de nichrome de 10 µm recouvert par une gaine isolante de polyimide d'environ 5 µm (RO800, Kanthal Palm Coast, Etats-Unis). A l'endroit où l'on coupe le fil apparaît donc une interface conductrice recueillant le potentiel proche d'elle. Les différences de potentiel à l'interface résultent des courants extracellulaires, dont ceux provenant des PA de neurones environnants. Tout le reste de la tige doit être impérativement isolé pour ne pas fausser la valeur de ce potentiel, c'est pourquoi la bobine de nichrome doit être manipulée avec un soin extrême car la moindre rayure contamine des centaines d'endroits et la rend inutilisable. Pour fabriquer une tétrode, il suffit de couper deux bouts de fils de 15 cm chacun, les aligner et les refermer sur eux-mêmes au moyen d'une pince. Par la double boucle ainsi formée on suspend l'ensemble sur une barre fixe. La pince qui pend alors, tenant en elle les 4 extrémités, tourne, pour peu qu'on l'ait aimantée et placée au-dessus d'un agitateur électrique. Après une centaine de tours, et une vingtaine en sens inverse, on chauffe les 4 fils emmêlés avec un pistolet à air chaud sur toute la longueur et selon plusieurs directions, à 450° et pendant environ 5 s en tout. La gaine isolante fondue solidifie l'ensemble qui ne forme plus qu'un gros fil avec 4 fils conducteurs à l'intérieur. Trop chauffer risque de faire se toucher ces fils qui doivent rester isolés. Avec des ciseaux adaptés, on sectionne en son milieu le fil unifié, ce qui nous donne à présente deux tétrodes, dont les extrémités se situent au niveau de la section. On coupe la double boucle restante qui soutenait l'ensemble pour avoir quatre fils séparés de l'autre côté. Chacun de ces fils va aller se placer sur un trou conducteur d'un circuit imprimé, appelé circuit imprimé d'interface pour électrodes, *electrode interface board* en anglais. Notre plaque provient de Neuralynx, l'EIB-36, dont le connecteur siégeant au milieu est remplacé par un connecteur Omnetics #AA8829 pour s'assembler avec notre *headstage*. Au préalable, on a construit un ensemble de 9 canules de 6mm de long regroupées entre elles avec de la colle araldite, qui permettront de guider les 8 tétrodes et l'électrode de référence. Ces canules doivent être solidaires du circuit imprimé d'interface pour ne pas risquer d'abîmer les tétrodes une fois attachées au circuit. Pour établir un contact entre le fil isolé d'une des quatre monodes et le circuit imprimé, on le fait passer par un des trous de la plaque, et on enfonce un mini clou en or (EIB small pins et EIB pins tooling, Neuralynx), qui va faire se toucher l'intérieur conducteur du fil avec le trou conducteur de la plaque, mais sans le sectionner (dans l'idéal, car les fils sont extrêmement fragiles et les diamètres du trou et des clous pas toujours adaptés). On met donc une à une les tétrodes dans les canules en établissant un contact électrique avec chaque trou de la plaque, et on coupe en dessous des canules les tétrodes à la hauteur désirée. Nos tétrodes mesurent environ 2,5 mm après leur guide, et sont coupées à 45° pour favoriser la pénétration et réduire les contraintes mécaniques (Bjornsson et al., 2006). On soude un fil de masse dans le trou prévu à cet effet sur le circuit imprimé d'interface. Notre fil est composé d'acier inoxydable nu recuit de 125 µm de diamètre (réf. 792800, Phymep France), résistant mais particulièrement souple et sans mémoire de forme, ce qui permettra facilement de l'enrouler autour des vis lors de la chirurgie (voir ci-dessous**Erreur ! Source du**

envoi introuvable.). Enfin tout ce qui se trouve au-dessus des canules est recouvert de ciment dentaire, en particulier les connexions fils/trous/clous dont la fragilité demeure importante (voir Figure 30).

Cette solution offre de multiples avantages. Le prix des implants est divisé par trois, après coûts fixes. La fabrication individuelle requiert une demi-journée environ mais rend moins dépendant des délais, retards et oublis des manufactures de peignes, où l'attente peut durer plusieurs mois. Enfin la géométrie de l'agencement des électrodes peut être modifiée à souhait selon nos besoins, et nos capacités manuelles. Nous pouvons donc construire un implant beaucoup plus compact, d'environ 0,5 mm^2 contre 1,4 mm^2 pour les peignes, ce qui diminue la taille de la craniotomie et diminue grandement l'œdème (voir ci-dessous**Erreur ! Source du renvoi ntrouvable.**), augmente la reproductibilité de comportement des neurones observés, même si les cartes topographiques ne sont pas précises (Merzenich et al., 1987; Tandon et al., 2008), et permet l'étude d'un ensemble de neurones d'inter-connectivité accrue. Par ailleurs une tétrode, comme l'indique son nom, possède en son bout 4 fils capables d'enregistrer l'activité cérébrale. Cela porte le nombre de tétrodes à 32 / 4 = 8, diminuant la résistance à la pénétration lors de l'insertion cérébrale. Malgré cela, les peignes ont finalement été réutilisés, par manque de temps, manque de qualité de l'enregistrement, et à cause du mauvais fonctionnement du logiciel permettant de classifier les PA des tétrodes en temps réel par Analyse en Composantes Principales.

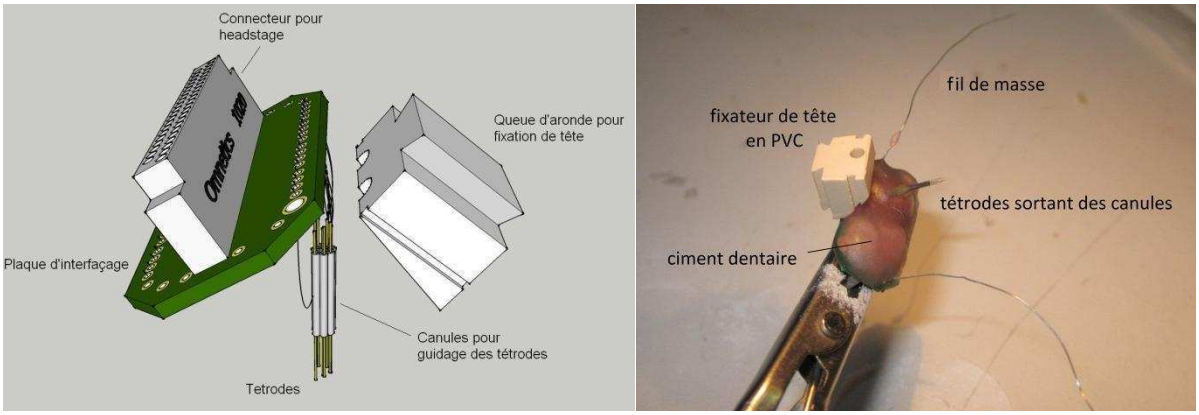


FIGURE 30 : Schéma et réalisation des tétrodes.

- Procédures chirurgicales

La chirurgie implantatoire est effectuée de façon stérile pour empêcher le plus possible les infections, dangereuses pour le rat et pour la stabilité et la pérennité de l'implant sur les semaines et les mois à suivre. Dans une salle dédiée, nous disposons d'un système d'anesthésie par isoflurane, d'un microscope, d'un appareil stéréotaxique, d'outils de chirurgie adaptés et des consommables adéquats.

Deux jours avant l'opération, on injecte 0,1 mL de l'anti-inflammatoire meloxicam (Metacam) pour diminuer l'œdème durant l'opération et pour limiter la douleur ensuite, et 0,1 mL de l'antibiotique cevofecin (Convenia) contre les infections. L'animal, après induction de l'anesthésie dans une boîte recevant un flux d'air à 3 % d'isoflurane, est posé sur une plateforme de hauteur adaptable, après lui avoir rasé les poils du crâne. Une couverture chauffante rétro-contrôlée empêche la température du corps de chuter, et les pulsations respiratoires sont surveillées pour conserver le rat dans un état d'anesthésie adéquat. Une fois fixé avec des barres d'oreille enduites de Lidocaïne (Xylocaïne) et une barre de gueule dans l'appareil stéréotaxique, on nettoie la peau du dessus de la tête avec de la Bétadine et de l'alcool au moyen de cotons-tiges. On injecte 0,3 mL de Lidocaïne sous la peau pour diminuer la douleur, et on incise la peau dans la direction caudo-rostrale. Au moyen de 4 pinces, on écarte la peau pour laisser apparaître sous forme d'amande la zone crânienne, aidé en cela par des cotons-tiges pour pousser les tissus vers l'extérieur. Sur cette zone propre et dégagée, on introduit 6 à 8 petites vis (Phymep, France) dans le crâne, servant à assurer la solidité de l'implant par le biais

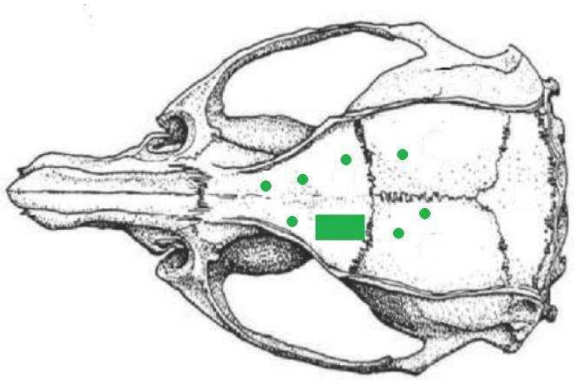


FIGURE 31 : Localisation de la craniotomie (rectangle vert) et position indicative des vis sur le crâne du rat (points verts) (modifié depuis Paxinos & Watson 1986).

du ciment dentaire autour des vis. Au moins l'une d'entre elles doit traverser le crâne pour faire contact avec le cerveau et avoir le même potentiel que lui. Puis l'on effectue une craniotomie qui consiste à enlever un rectangle de cet os pour accéder au cerveau (voir Figure 31). Les méninges représentent toutefois un obstacle trop difficile à percer pour les électrodes et qu'il nous faut ôter très délicatement de manière à toucher le cerveau le moins possible, au moyen d'une pince et d'une aiguille. On pose l'implant sur un microdescendeur électronique afin de contrôler la descente et vérifier précisément les coordonnées, en particulier la profondeur de pénétration. Une fois les électrodes à la place désirée dans le cortex, on enroule le fil de masse autour d'une ou plusieurs vis de masse pour avoir comme potentiel zéro celui du cerveau et l'on enduit de gel oculaire la partie des électrodes qui reste à l'air libre. On peut enfin recouvrir le tout de ciment dentaire (Henry Schein, Etats-Unis), qui grâce aux vis et à quelques gouttes de colle forte appliquées au préalable sur le crâne devient après séchage solidaire de la tête de l'animal. On enfonce avant durcissement du ciment un morceau de polychlorure de vinyle (PVC) qui servira à la fixation de la tête de l'animal (voir ci-dessus**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Après les avoir dégagées des ciseaux, on colle es parois de la peau sur le ciment, avec de la super glue si nécessaire, de manière à éviter tout contact entre l'intérieur et l'extérieur, et on imbibe les bords de Bétadine. Une injection de 3 mL de saline termine la procédure et le rat peut lentement se réveiller et récupérer.

- Tentatives infructueuses

Notre volonté d'inculquer la notion de récompense retardée à nos rats nous a poussé tout d'abord à concevoir une cage mobile, sorte de voiture-chariot, qui devait transmettre par proprioception (et bruit du moteur, car nous n'avions pas adopté le bruit blanc durant les expériences au départ) l'information du caractère adapté ou inadapté du comportement. Le rat ainsi placé dans sa Skinnermobile devait renforcer les comportements qui produisaient une avancée de la voiture vers sa récompense, et éviter ceux qui entraînaient suivant les phases de l'expérience un arrêt, ou un recul. Les premiers modèles ont paru fonctionner partiellement, mais étaient bien trop expérimentaux et fragiles pour donner des résultats concrets. Par la suite, nous avons fait fabriquer par les ateliers mécanique et électronique de l'EPFL (Ecole polytechnique Fédérale de Lausanne, où j'ai réalisé les premières études « pilote ») une carrosserie et un circuit imprimé robustes (voir Annexe 1). Nous pensions que faire apprendre au rat à la fois le conditionnement de neurones et le renforcement par l'avancée de la voiture était risqué, et nous avons commencé l'apprentissage par une tâche plus facile, où il devait appuyer sur l'un des deux boutons présents dans la boîte, en fonction de la lumière allumée, pour faire avancer la voiture. Les boutons électroniques à simple contact tactile sont très efficaces, mais leur seuil de détection chute dès lors qu'un liquide les recouvre, a fortiori l'urine de l'animal. Nous les avons donc remplacés par des boutons pressoirs mécaniques plus fiables et qui nécessitent plus une action qu'une position dans l'espace. Quand le dispositif a été construit avec précision, les rats ont vite appris à appuyer sur le bon bouton. Un des facteurs de ralentissement ou d'abandon de l'apprentissage était que lorsque la voiture reculait après récompense, le rat risquait de se faire pincer le museau entre la porte en métal et l'abreuvoir d'eau et de sirop. L'expérimentateur pouvait veiller à ce que cela n'arrive pas en freinant le retrait de la voiture, et la modification de la forme de l'abreuvoir en son extrémité ont permis de résoudre le problème. Cette partie du protocole a été abandonnée pour deux raisons principales : le rat en mouvement pouvait à la fois mordre les câbles du *headstage* ou provoquer le débranchement de la prise, et les forces exercées par le câble peuvent se révéler douloureuses ou nuisibles pour la longévité de l'implant (Sahin & Pikov, 2011) ; le transfert de la tâche de conditionnement dans

la voiture vers la tâche de conditionnement avec les mêmes neurones sur l'actuateur, considéré au départ comme aisé, ne s'est pas révélé probant, au vu des conditions totalement nouvelles dans lesquelles il était placé.

Pour le contrôle de l'actuateur 1D, nous avons essayé plusieurs protocoles au cours desquels le rat s'est vu progressivement restreindre sa liberté de mouvement. La solution initiale était une cage normale, où avait été percé un trou pour permettre de passer le museau et boire si le biberon était amené en face. Cela permettait que l'animal puisse évoluer dans un environnement normal, sans stress expérimental, et puisse s'entraîner durant des heures ou des jours entiers (Olds, 1965). Outre le problème de déconnexion du câble et la taille des fichiers d'enregistrements, cette liberté de mouvement semble déterminer l'activité cérébrale dans ses grandes lignes et laisse moins d'espace au conditionnement. Ensuite nous avons construit en parallèle un hamac et un harnais (Topchiy et al., 2009) en suspension pour contraindre les mouvements du corps et libérer les mouvements des membres, mais sans que ceux-ci leur permettent de trouver une meilleure position pour boire, hormis par la modulation consécutive de l'activité neuronale. Le harnais, mieux accepté par le rat et permettant finalement une plus grande liberté de mouvement des membres, a été retenu.

En ce qui concerne la restriction de la tête, nous avons essayé des murs de polystyrène, puis des tournevis de part et d'autre de l'implant allant se loger dans des vis insérées dans le ciment dentaire au moment de l'opération. Le maintien de la tête avec ce dispositif de serrage est bon, mais le jeu infime qui subsiste permet à l'animal de bouger légèrement sa tête, et ainsi de concentrer une partie de ses efforts sur le suivi de la bouteille par sa bouche, en lieu d'une véritable tentative de conditionnement qui voudrait que seuls les neurones jouent un rôle dans la proximité de la bouteille. De plus les ajustements de position par ce système sont compliqués et prennent du temps, ce qui peut largement stresser l'animal. La solution finale permet par un bras à serrage pneumatique un maintien total de la tête, et des modifications de position sans risquer de perdre le contact dans la fixation (voir Partie II.2.2.iii ci-dessus).

Nous avons durant quelques mois, avec l'aide de Yue Sun, un étudiant en stage de master, essayé de créer un dispositif pour suivre les mouvements de la patte avant droite de l'animal en comportement. La difficulté porte sur le fait que nos expériences se font dans l'obscurité, et que le rat voit en partie l'ultra-violet. Nous avons finalement trouvé une poudre que l'on peut appliquer sur la peau glabre de l'animal, et qui émet de la lumière verte à l'exposition infrarouge. L'émission manque par contre d'intensité à cause de l'effet deux photons, puisqu'il faut deux activations simultanées pour permettre l'émission d'un photon d'intensité plus grande dans la longueur d'onde visible. Une caméra de type webcam simple filme en gros plan la patte avant. Le choix de filmer séparément de l'enregistrement nous a paru risqué, d'une part car l'expérimentateur pouvait oublier de lancer le début de l'enregistrement vidéo après avoir lancé l'expérience ; d'autre part car cela nécessite après coup une synchronisation exigeant un travail post hoc très long au vu du nombre d'expériences que nous avons réalisées. L'appui sur le bouton d'enregistrement de l'activité neuronale par le programme de BlackRock crée un fichier, dont la détection par notre programme propre lance automatiquement le début de l'expérience. Il suffit donc de lancer l'enregistrement par la webcam au même moment, en notant le délai d'activation du fichier vidéo pour la synchronisation ultérieure. Cependant, il est difficile de lancer automatiquement un programme différent du nôtre, comme ici le logiciel d'enregistrement de Logitech. Nous avons donc été contraints d'enregistrer nous-mêmes le fichier en recueillant les images et en créant le fichier vidéo en C++. Cette procédure trop longue ralentit considérablement la vitesse de la tâche d'acquisition des données neuronales, bien plus que de le faire tourner en parallèle avec le logiciel d'enregistrement Logitech. Nous avons donc choisi de procéder au traitement direct des images et des marqueurs, à savoir de trouver la position des points verts puis d'inscrire ces positions dans un fichier texte. Cela marche relativement bien dans les cas ordinaires, mais le risque de ne pas avoir stocké l'image en cas d'erreur rend le processus trop hasardeux. L'origine de ces mauvaises détections provient du fait que le marqueur se solidifie au cours de l'expérience, que la patte peut sortir de l'image, que les marqueurs peuvent devenir invisibles dans certaines configurations. Plusieurs angles permettent de reconstruire avec plus de certitude la position des membres (Peikon et al.,

2009), mais nous n'avons pas eu le temps d'investiguer plus avant cette solution. Par ailleurs, le stress du rat augmentait régulièrement quand nous choisissions de marquer sa patte au lieu de commencer l'expérience. Enfin il faut savoir que la position des marqueurs varie avec celle de la peau et peut ne pas coïncider avec celle de la patte, car la peau en est chez les rats désolidarisée.

- Détails de protocole

Protocole initial d'entraînement :

- Jour 0 : arrivée à l'animalerie, ou sélection dans l'animalerie
- Jour 1 : choix du nom, pesée, identification par des traits au feutre sur la queue. Mouvement libre sur l'expérimentateur assis dans la pièce expérimentale, par groupe de deux, pendant 10'
- Jour 2 : introduction d'un bruit blanc léger, pesée, mouvement libre à 2. Pas de nourriture le soir, mais un biberon d'eau et de sirop de fraise plus concentré que la normale, pour les habituer au goût
- Jour 3 : bruit blanc plus fort, pesée, mouvement libre à 2. Harnais pendant 3' pour chaque rat, en suspension dans la main de l'expérimentateur. 3 g de nourriture le soir
- Jour 4 : bruit blanc plus fort, pesée, mouvement libre à 2. Les autres rats peuvent pendant ce temps accéder à un biberon rempli d'eau sucrée, pour les habituer à boire à ce petit biberon, dans cette salle et devant l'expérimentateur. Harnais suspendu par la main pendant 5', avec biberon accessible 1' sur 2. Nourriture afin de maintenir le poids à 85 % de sa valeur normale
- Jour 5 : bruit blanc plus fort, pesée, mouvement libre à 2. Même principe, mais le harnais est suspendu sous une barre dans le dispositif et le biberon placé dans l'actuateur linéaire, au lieu d'être tenu à la main
- Jour 6 : bruit blanc plus fort, pesée, mouvement libre seul, dans le noir. La suite est expliquée dans la sous-partie suivante : phases expérimentales (voir Partie II.2.3 ci-dessus)

Phases du comportement unidirectionnel :

- Unidirectionnel strict, 10' par session, attente 8-12 s, récompense 3 s, vitesse minimale à 10, durée de l'essai de 30 s au-delà duquel le biberon est replacé à sa position d'origine et l'essai est manqué.
- Idem, pendant 14', essai de 15 s.
- Idem, essai de 10 s.
- Idem, vitesse réduite à 8.
- Idem, pendant 15', vitesse réduite à 6, récompense de 4 s.
- Idem, vitesse réduite à 4, essai de 7 s.
- Unidirectionnel avec punition : idem, mais la bouteille revient en arrière si le taux de décharge est inférieur au seuil rouge. La limite au-delà de laquelle la récompense est donnée est désormais très réduite, car même s'il arrive à amener la bouteille relativement proche de lui, cela ne garantit pas qu'il la gardera près de sa gueule.
- Passage au bidirectionnel.

BIBLIOGRAPHIE

Abeles M (1982) *Local Cortical Circuits: An Electrophysiological study.*

Acharya S, Tenore F, Aggarwal V, Etienne-Cummings R, Schieber MH & Thakor NV (2008) Decoding individuated finger movements using volume-constrained neuronal ensembles in the m1 hand area. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* **16**(1) 15–23.

Adrian ED & Bronk DW (1929) The discharge of impulses in motor nerve fibres: Part ii. the frequency of discharge in reflex and voluntary contractions. *J Physiol* **67**(2) i3–151.

Aflalo TN & Graziano MSA (2006) Partial tuning of motor cortex neurons to final posture in a free-moving paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**(8) 2909–2914.

Aflalo TN & Graziano MSA (2006) Possible origins of the complex topographic organization of motor cortex: reduction of a multidimensional space onto a two-dimensional array. *J Neurosci* **26**(23) 6288–6297.

Aflalo TN & Graziano MSA (2007) Relationship between unconstrained arm movements and single-neuron firing in the macaque motor cortex. *J Neurosci* **27**(11) 2760–2780.

Afshar A, Santhanam G, Yu BM, Ryu SI, Sahani M & Shenoy KV (2011) Single-trial neural correlates of arm movement preparation. *Neuron* **71**(3) 555–564.

Aghagolzadeh M, Zhang F & Oweiss K (2010) An implantable vlsi architecture for real time spike sorting in cortically controlled brain machine interfaces. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2010** 1569–1572.

Ajemian R, Green A, Bullock D, Sergio L, Kalaska J & Grossberg S (2008) Assessing the function of motor cortex: single-neuron models of how neural response is modulated by limb biomechanics. *Neuron* **58**(3) 414–428.

Albe-Fessard D & Buser P (1952) [intracellular reception of the activity of a neuron of the electric lobes of torpedo marmorata]. *C R Hebd Seances Acad Sci* **235**(25) 1688–1690.

Albe-Fessard D & Buser P (1953) [exploration of certain activities of the motor cortex in cat with microelectrodes; endo-somatic leads]. *J Physiol (Paris)* **45**(1) 14–16.

Alilain WJ, Horn KP, Hu H, Dick TE & Silver J (2011) Functional regeneration of respiratory pathways after spinal cord injury. *Nature* **475**(7355) 196–200.

Arabzadeh E, Panzeri S & Diamond ME (2006) Deciphering the spike train of a sensory neuron: counts and temporal patterns in the rat whisker pathway. *J Neurosci* **26**(36) 9216–9226.

Arabzadeh E, Zorzin E & Diamond ME (2005) Neuronal encoding of texture in the whisker sensory pathway. *PLoS Biol* **3**(1) e17.

Arbuthnott GW & Wickens J (2007) Space, time and dopamine. *Trends Neurosci* **30**(2) 62–69.

Arce F, Novick I, Mandelblat-Cerf Y, Israel Z, Ghez C & Vaadia E (2010) Combined adaptiveness of specific motor cortical ensembles underlies learning. *J Neurosci* **30**(15) 5415–5425.

Arieli A, Sterkin A, Grinvald A & Aertsen A (1996) Dynamics of ongoing activity: explanation of the large variability in evoked cortical responses. *Science* **273**(5283) 1868–1871.

Armand J, Olivier E, Edgley SA & Lemon RN (1997) Postnatal development of corticospinal projections from motor cortex to the cervical enlargement in the macaque monkey. *J Neurosci* **17**(1) 251–266.

Armstrong DM (1986) Supraspinal contributions to the initiation and control of locomotion in the cat. *Prog Neurobiol* **26**(4) 273–361.

Armstrong DM & Drew T (1984) Topographical localization in the motor cortex of the cat for somatic afferent responses and evoked movements. *J Physiol* **350** 33–54.

Asanuma H & Rosen I (1972) Functional role of afferent inputs to the monkey motor cortex. *Brain Res* **40**(1) 3–5.

Asanuma H & Rosen I (1972) Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Exp Brain Res* **14**(3) 243–256.

Asanuma H, Stoney SD & Abzug C (1968) Relationship between afferent input and motor outflow in cat motorsensory cortex. *J Neurophysiol* **31**(5) 670–681.

Ascoli GA, Group PIN, Alonso-Nanclares L, Anderson SA, Barrionuevo G, Benavides-Piccione R, Burkhalter A, Buzsaki G, Cauli B, Defelipe J et al. (2008) Petilla terminology: nomenclature of features of gabaergic interneurons of the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* **9**(7) 557–568.

Atencio CA & Schreiner CE (2008) Spectrotemporal processing differences between auditory cortical fast-spiking and regular-spiking neurons. *J Neurosci* **28**(15) 3897–3910.

Averbeck BB & Lee D (2003) Neural noise and movement-related codes in the macaque supplementary motor area. *J Neurosci* **23**(20) 7630–7641.

Ayling OGS, Harrison TC, Boyd JD, Goroshkov A & Murphy TH (2009) Automated light-based mapping of motor cortex by photoactivation of channelrhodopsin-2 transgenic mice. *Nat Methods* **6**(3) 219–224.

Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cincotti F, Cocozza G, Percio CD, Moretti DV & Rossini PM (2002) Human cortical electroencephalography (eeg) rhythms during the observation of simple aimless movements: a high-resolution eeg study. *Neuroimage* **17**(2) 559–572.

Bach-y Rita P & Kercel SW (2003) Sensory substitution and the human-machine interface. *Trends Cogn Sci* **7**(12) 541–546.

Bai O, Lin P, Vorbach S, Floeter MK, Hattori N & Hallett M (2008) A high performance sensorimotor beta rhythm-based brain-computer interface associated with human natural motor behavior. *J Neural Eng* **5**(1) 24–35.

Ballermann M & Fouad K (2006) Spontaneous locomotor recovery in spinal cord injured rats is accompanied by anatomical plasticity of reticulospinal fibers. *Eur J Neurosci* **23**(8) 1988–1996.

Bao S, Chan VT & Merzenich MM (2001) Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons. *Nature* **412**(6842) 79–83.

Bar-Cohen Y (2005) Current and future developments in artificial muscles using electroactive polymers. *Expert Rev Med Devices* **2**(6) 731–740.

Bar-Cohen Y (2006) Biomimetics–using nature to inspire human innovation. *Bioinspir Biomim* **1**(1) P1–P12.

Bar-Cohen Y & Breazeal C (2003) *Biologically-Inspired Intelligent Robots*, volume PM122, SPIE Press, Bellingham WA.

Baratta R, Solomonow M, Zhou BH, Letson D, Chuinard R & D'Ambrosia R (1988) Muscular coactivation. the role of the antagonist musculature in maintaining knee stability. *Am J Sports Med* **16**(2) 113–122.

Barbas H & Pandya DN (1987) Architecture and frontal cortical connections of the premotor cortex (area 6) in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* **256**(2) 211–228.

Barbeau H & Rossignol S (1987) Recovery of locomotion after chronic spinalization in the adult cat. *Brain Res* **412**(1) 84–95.

Barriere G, Leblond H, Provencher J & Rossignol S (2008) Prominent role of the spinal central pattern generator in the recovery of locomotion after partial spinal cord injuries. *J Neurosci* **28**(15) 3976–3987.

Basmajian JV (1963) Control and training of individual motor units. *Science* **141** 440–441.

Battapady H, Lin P, Fei DY, Huang D & Bai O (2009) Single trial detection of human movement intentions from sam-filtered meg signals for a high performance two-dimensional bci. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2009** 524–527.

Bauby JD (1997) *Le Scaphandre et le Papillon*.

Bauchet L, Lonjon N, Perrin FE, Gilbert C, Privat A & Fattal C (2009) Strategies for spinal cord repair after injury: a review of the literature and information. *Ann Phys Rehabil Med* **52**(4) 330–351.

Bauswein E, Fromm C, Werner W & Ziemann U (1991) Phasic and tonic responses of premotor and primary motor cortex neurons to torque changes. *Exp Brain Res* **86**(2) 303–310.

Baxter DA & Byrne JH (2006) Feeding behavior of aplysia: a model system for comparing cellular mechanisms of classical and operant conditioning. *Learn Mem* **13**(6) 669–680.

Belmalih A, Borra E, Contini M, Gerbella M, Rozzi S & Luppino G (2007) A multiarchitectonic approach for the definition of functionally distinct areas and domains in the monkey frontal lobe. *J Anat* **211**(2) 199–211.

Belmalih A, Borra E, Contini M, Gerbella M, Rozzi S & Luppino G (2009) Multimodal architectonic subdivision of the rostral part (area f5) of the macaque ventral premotor cortex. *J Comp Neurol* **512**(2) 183–217.

Benz EN, Hornby TG, Bode RK, Scheidt RA & Schmit BD (2005) A physiologically based clinical measure for spastic reflexes in spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* **86**(1) 52–59.

Berger TW, Hampson RE, Song D, Goonawardena A, Marmarelis VZ & Deadwyler SA (2011) A cortical neural prosthesis for restoring and enhancing memory. *J Neural Eng* **8**(4) 046017.

Bernier PM & Grafton ST (2010) Human posterior parietal cortex flexibly determines reference frames for reaching based on sensory context. *Neuron* **68**(4) 776–788.

Berry MJ & Meister M (1998) Refractoriness and neural precision. *J Neurosci* **18**(6) 2200–2211.

Berry MJ, Warland DK & Meister M (1997) The structure and precision of retinal spike trains. *Proc Natl Acad Sci U S A* **94**(10) 5411–5416.

Betz W (1874) Anatomischer nachweis zweier gehirncentra. *Centralblatt fur die medizinischen Wissenschaften* **12** 578–580, 595–599.

Bialek W & Rieke F (1992) Reliability and information transmission in spiking neurons. *Trends Neurosci* **15**(11) 428–434.

Biernaskie J, Chernenko G & Corbett D (2004) Efficacy of rehabilitative experience declines with time after focal ischemic brain injury. *J Neurosci* **24**(5) 1245–1254.

Biernaskie J & Corbett D (2001) Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury. *J Neurosci* **21**(14) 5272–5280.

Birbaumer N & Cohen LG (2007) Brain-computer interfaces: communication and restoration of movement in paralysis. *J Physiol* **579**(Pt 3) 621–636.

Birbaumer N, Kubler A, Ghanayim N, Hinterberger T, Perelmouter J, Kaiser J, Iversen I, Kotchoubey B, Neumann N & Flor H (2000) The thought translation device (ttd) for completely paralyzed patients. *IEEE Trans Rehabil Eng* **8**(2) 190–193.

Bjorklund A & Dunnett SB (2007) Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci* **30**(5) 194–202.

Bjornsson CS, Oh SJ, Al-Kofahi YA, Lim YJ, Smith KL, Turner JN, De S, Roysam B, Shain W & Kim SJ (2006) Effects of insertion conditions on tissue strain and vascular damage during neuroprosthetic device insertion. *J Neural Eng* **3**(3) 196–207.

Blakely T, Miller KJ, Zanos SP, Rao RPN & Ojemann JG (2009) Robust, long-term control of an electrocorticographic brain-computer interface with fixed parameters. *Neurosurg Focus* **27**(1) E13.

Bobbert MF, Huijing PA & van Ingen Schenau GJ (1986) A model of the human triceps surae muscle-tendon complex applied to jumping. *J Biomech* **19**(11) 887–898.

Bolam JP, Hanley JJ, Booth PA & Bevan MD (2000) Synaptic organisation of the basal ganglia. *J Anat* **196 (Pt 4)** 527–542.

Bortoff GA & Strick PL (1993) Corticospinal terminations in two new-world primates: further evidence that corticomotoneuronal connections provide part of the neural substrate for manual dexterity. *J Neurosci* **13**(12) 5105–5118.

Boulenguez P, Liabeuf S, Bos R, Bras H, Jean-Xavier C, Brocard C, Stil A, Darbon P, Cattaert D, Delpire E et al. (2010) Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter kcc2 contributes to spasticity after spinal cord injury. *Nat Med* **16**(3) 302–307.

Bouyer LJG & Rossignol S (2003) Contribution of cutaneous inputs from the hindpaw to the control of locomotion. ii. spinal cats. *J Neurophysiol* **90**(6) 3640–3653.

Brecht M, Krauss A, Muhammad S, Sinai-Esfahani L, Bellanca S & Margrie TW (2004) Organization of rat vibrissa motor cortex and adjacent areas according to cytoarchitectonics, microstimulation, and intracellular stimulation of identified cells. *J Comp Neurol* **479**(4) 360–373.

Brecht M, Schneider M, Sakmann B & Margrie TW (2004) Whisker movements evoked by stimulation of single pyramidal cells in rat motor cortex. *Nature* **427**(6976) 704–710.

Bregman BS, Kunkel-Bagden E, Schnell L, Dai HN, Gao D & Schwab ME (1995) Recovery from spinal cord injury mediated by antibodies to neurite growth inhibitors. *Nature* **378**(6556) 498–501.

Bremmer F (2005) What's next? sequential movement encoding in primary motor cortex. *Neuron* **45**(6) 819–821.

Brinkman C (1981) Lesions in supplementary motor area interfere with a monkey's performance of a bimanual coordination task. *Neurosci Lett* **27**(3) 267–270.

Brinkman C, Porter R & Norman J (1983) Plasticity of motor behavior in monkeys with crossed forelimb nerves. *Science* **220**(4595) 438–440.

Brodmann K (1909) Vergleichende lokalisation der grosshirnrinde in ihren prinzipien dargestellt aufgrund des zellenaufbaus. *Barth, Leipzig* .

Brus-Ramer M, Carmel JB, Chakrabarty S & Martin JH (2007) Electrical stimulation of spared corticospinal axons augments connections with ipsilateral spinal motor circuits after injury. *J Neurosci* **27**(50) 13793–13801.

Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, Diaz JC & Yeo BTT (2011) The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* .

Bullock D (2004) Adaptive neural models of queuing and timing in fluent action. *Trends Cogn Sci* **8**(9) 426–433.

Buneo CA & Andersen RA (2006) The posterior parietal cortex: sensorimotor interface for the planning and online control of visually guided movements. *Neuropsychologia* **44**(13) 2594–2606.

Buneo CA, Jarvis MR, Batista AP & Andersen RA (2002) Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature* **416**(6881) 632–636.

Burke D, Gracies JM, Mazevet D, Meunier S & Pierrot-Deseilligny E (1994) Non-monosynaptic transmission of the cortical command for voluntary movement in man. *J Physiol* **480 (Pt 1)** 191–202.

Burke D & Pierrot-Deseilligny E (2010) Caveats when studying motor cortex excitability and the cortical control of movement using transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* **121**(2) 121–123.

Bush EC & Allman JM (2004) The scaling of frontal cortex in primates and carnivores. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**(11) 3962–3966.

Bushara KO, Wheat JM, Khan A, Mock BJ, Turski PA, Sorenson J & Brooks BR (2001) Multiple tactile maps in the human cerebellum. *Neuroreport* **12**(11) 2483–2486.

Butovas S & Schwarz C (2003) Spatiotemporal effects of microstimulation in rat neocortex: a parametric study using multielectrode recordings. *J Neurophysiol* **90**(5) 3024–3039.

Byblow WD, Coxon JP, Stinear CM, Fleming MK, Williams G, Miller JFM & Ziemann U (2007) Functional connectivity between secondary and primary motor areas underlying hand-foot coordination. *J Neurophysiol* **98**(1) 414–422.

Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK, Cohen MS, Melega WP, Mulgaonkar AP, Desalles A, Min BK & Yoo SS (2011) A review of low-intensity focused ultrasound pulsation. *Brain Stimul* **4**(3) 125–136.

Campbell AW (1905) Histological studies on the localization of cerebral function. *Cambridge University Press* .

Carandini M (2004) Amplification of trial-to-trial response variability by neurons in visual cortex. *PLoS Biol* **2**(9) E264.

Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O'Doherty JE, Santucci DM, Dimitrov DF, Patil PG, Henriquez CS & Nicolelis MAL (2003) Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol* **1**(2) E42.

Carmena JM, Lebedev MA, Henriquez CS & Nicolelis MAL (2005) Stable ensemble performance with single-neuron variability during reaching movements in primates. *J Neurosci* **25**(46) 10712–10716.

Carrozza MC, Cappiello G, Micera S, Edin BB, Beccai L & Cipriani C (2006) Design of a cybernetic hand for perception and action. *Biol Cybern* **95**(6) 629–644.

Cavada C & Goldman-Rakic PS (1989) Posterior parietal cortex in rhesus monkey: Ii. evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J Comp Neurol* **287**(4) 422–445.

Cerf M, Thiruvengadam N, Mormann F, Kraskov A, Quiroga RQ, Koch C & Fried I (2010) On-line, voluntary control of human temporal lobe neurons. *Nature* **467**(7319) 1104–1108.

Chalmers G (2002) Do golgi tendon organs really inhibit muscle activity at high force levels to save muscles from injury, and adapt with strength training? *Sports Biomech* **1**(2) 239–249.

Chapin JK (2004) Using multi-neuron population recordings for neural prosthetics. *Nat Neurosci* **7**(5) 452–455.

Chapin JK, Moxon KA, Markowitz RS & Nicolelis MA (1999) Real-time control of a robot arm using simultaneously recorded neurons in the motor cortex. *Nat Neurosci* **2**(7) 664–670.

Chase SM, Schwartz AB & Kass RE (2009) Bias, optimal linear estimation, and the differences between open-loop simulation and closed-loop performance of spiking-based brain-computer interface algorithms. *Neural Netw* **22**(9) 1203–1213.

Chase SM, Schwartz AB & Kass RE (2010) Latent inputs improve estimates of neural encoding in motor cortex. *J Neurosci* **30**(41) 13873–13882.

Chauveau N, Franceries X, Doyon B, Rigaud B, Morucci JP & Celsis P (2004) Effects of skull thickness, anisotropy, and inhomogeneity on forward eeg/erp computations using a spherical three-dimensional resistor mesh model. *Hum Brain Mapp* **21**(2) 86–97.

Chen H, Epstein J & Stern E (2010) Neural plasticity after acquired brain injury: evidence from functional neuroimaging. *PM R* **2**(12 Suppl 2) S306–S312.

Chen XY, Carp JS, Chen L & Wolpaw JR (2006) Sensorimotor cortex ablation prevents h-reflex up-conditioning and causes a paradoxical response to down-conditioning in rats. *J Neurophysiol* **96**(1) 119–127.

Cheney PD & Fetz EE (1980) Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *J Neurophysiol* **44**(4) 773–791.

Chestek CA, Batista AP, Santhanam G, Yu BM, Afshar A, Cunningham JP, Gilja V, Ryu SI, Churchland MM & Shenoy KV (2007) Single-neuron stability during repeated reaching in macaque premotor cortex. *J Neurosci* **27**(40) 10742–10750.

Chevalier G & Deniau JM (1990) Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* **13**(7) 277–280.

Chikenji T, Berger RA, Fujimiya M, Suzuki D, Tsubota S & An KN (2011) Distribution of nerve endings in human distal interphalangeal joint and surrounding structures. *J Hand Surg Am* **36**(3) 406–412.

Chiu WT, Lin HC, Lam C, Chu SF, Chiang YH & Tsai SH (2010) Review paper: epidemiology of traumatic spinal cord injury: comparisons between developed and developing countries. *Asia Pac J Public Health* **22**(1) 9–18.

Chouinard PA & Paus T (2006) The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist* **12**(2) 143–152.

Churchland AK, Kiani R, Chaudhuri R, Wang XJ, Pouget A & Shadlen MN (2011) Variance as a signature of neural computations during decision making. *Neuron* **69**(4) 818–831.

Churchland MM, Afshar A & Shenoy KV (2006) A central source of movement variability. *Neuron* **52**(6) 1085–1096.

Churchland MM & Shenoy KV (2007) Temporal complexity and heterogeneity of single-neuron activity in premotor and motor cortex. *J Neurophysiol* **97**(6) 4235–4257.

Churchland MM, Yu BM, Cunningham JP, Sugrue LP, Cohen MR, Corrado GS, Newsome WT, Clark AM, Hosseini P, Scott BB et al. (2010) Stimulus onset quenches neural variability: a widespread cortical phenomenon. *Nat Neurosci* **13**(3) 369–378.

Churchland MM, Yu BM, Ryu SI, Santhanam G & Shenoy KV (2006) Neural variability in premotor cortex provides a signature of motor preparation. *J Neurosci* **26**(14) 3697–3712.

Cipriani C, Controzzi M & Carrozza MC (2011) The smarthand transradial prosthesis. *J Neuroeng Rehabil* **8** 29.

Claiborne TL, Timmons MK & Pincivero DM (2009) Test-retest reliability of cardinal plane isokinetic hip torque and emg. *J Electromyogr Kinesiol* **19**(5) e345–e352.

Clamann HP (1993) Motor unit recruitment and the gradation of muscle force. *Phys Ther* **73**(12) 830–843.

Clancy EA, Morin EL & Merletti R (2002) Sampling, noise-reduction and amplitude estimation issues in surface electromyography. *J Electromyogr Kinesiol* **12**(1) 1–16.

Clarac F, Massion J & Smith AM (2009) Duchenne, Charcot and Babinski, three neurologists of la salpetriere hospital, and their contribution to concepts of the central organization of motor synergy. *J Physiol Paris* **103**(6) 361–376.

Cohen D & Nicolelis MAL (2004) Reduction of single-neuron firing uncertainty by cortical ensembles during motor skill learning. *J Neurosci* **24**(14) 3574–3582.

Colebatch JG (2002) Consequences and assessment of human vestibular failure: implications for postural control. *Adv Exp Med Biol* **508** 105–110.

Colombo G, Joerg M, Schreier R & Dietz V (2000) Treadmill training of paraplegic patients using a robotic orthosis. *J Rehabil Res Dev* **37**(6) 693–700.

Cordeau JP, Gybels J, Jasper H & Poirier LJ (1960) Microelectrode studies of unit discharges in the sensorimotor cortex: investigations in monkeys with experimental tremor. *Neurology* **10** 591–600.

Cover TM & Thomas JA (2006) *Elements of Information Theory*, New-York, 2nd edition edition.

Crammond DJ & Kalaska JF (1996) Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a reaching task. *Exp Brain Res* **108**(1) 45–61.

Crutcher MD, Russo GS, Ye S & Backus DA (2004) Target-, limb-, and context-dependent neural activity in the cingulate and supplementary motor areas of the monkey. *Exp Brain Res* **158**(3) 278–288.

Cunningham JP, Nuyujukian P, Gilja V, Chestek CA, Ryu SI & Shenoy KV (2011) A closed-loop human simulator for investigating the role of feedback control in brain-machine interfaces. *J Neurophysiol* **105**(4) 1932–1949.

Das A & Gilbert CD (1995) Long-range horizontal connections and their role in cortical reorganization revealed by optical recording of cat primary visual cortex. *Nature* **375**(6534) 780–784.

DaSalla CS, Kambara H, Sato M & Koike Y (2009) Single-trial classification of vowel speech imagery using common spatial patterns. *Neural Netw* **22**(9) 1334–1339.

d'Avella A & Bizzi E (2005) Shared and specific muscle synergies in natural motor behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(8) 3076–3081.

d'Avella A, Saltiel P & Bizzi E (2003) Combinations of muscle synergies in the construction of a natural motor behavior. *Nat Neurosci* **6**(3) 300–308.

Davidson AG, Chan V, O'Dell R & Schieber MH (2007) Rapid changes in throughput from single motor cortex neurons to muscle activity. *Science* **318**(5858) 1934–1937.

de Graaf JB, Frolov A, Fiocchi M, Nazarian B, Anton JL, Pailhous J & Bonnard M (2009) Preparing for a motor perturbation: early implication of primary motor and somatosensory cortices. *Hum Brain Mapp* **30**(2) 575–587.

Deadwyler SA & Hampson RE (1995) Ensemble activity and behavior: what's the code? *Science* **270**(5240) 1316–1318.

deCharms RC, Maeda F, Glover GH, Ludlow D, Pauly JM, Soneji D, Gabrieli JDE & Mackey SC (2005) Control over brain activation and pain learned by using real-time functional mri. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(51) 18626–18631.

Delekate A, Zagrebelsky M, Kramer S, Schwab ME & Korte M (2011) Nogoa restricts synaptic plasticity in the adult hippocampus on a fast time scale. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**(6) 2569–2574.

Deliano M, Scheich H & Ohl FW (2009) Auditory cortical activity after intracortical microstimulation and its role for sensory processing and learning. *J Neurosci* **29**(50) 15898–15909.

Desloovere C (1998) Cochlear implantation: past and present. *Acta Otorhinolaryngol Belg* **52**(2) 87–90.

Desmurget M & Turner RS (2008) Testing basal ganglia motor functions through reversible inactivations in the posterior internal globus pallidus. *J Neurophysiol* **99**(3) 1057–1076.

Dhillon GS & Horch KW (2005) Direct neural sensory feedback and control of a prosthetic arm. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* **13**(4) 468–472.

Dickey AS, Suminski A, Amit Y & Hatsopoulos NG (2009) Single-unit stability using chronically implanted multielectrode arrays. *J Neurophysiol* **102**(2) 1331–1339.

Dietz V (2010) Behavior of spinal neurons deprived of supraspinal input. *Nat Rev Neurol* **6**(3) 167–174.

Dietz V (2011) Neuronal plasticity after a human spinal cord injury: Positive and negative effects. *Exp Neurol* .

Dietz V & Colombo G (2004) Recovery from spinal cord injury–underlying mechanisms and efficacy of rehabilitation. *Acta Neurochir Suppl* **89** 95–100.

Dietz V, Grillner S, Trepp A, Hubli M & Bolliger M (2009) Changes in spinal reflex and locomotor activity after a complete spinal cord injury: a common mechanism? *Brain* **132**(Pt 8) 2196–2205.

Dimova K & Denham M (2009) A neurally plausible model of the dynamics of motion integration in smooth eye pursuit based on recursive bayesian estimation. *Biol Cybern* **100**(3) 185–201.

Djourno A & Eyries C (1957) [auditory prosthesis by means of a distant electrical stimulation of the sensory nerve with the use of an indwelt coiling]. *Presse Med* **65**(63) 1417.

Dobelle WH, Mladejovsky MG & Girvin JP (1974) Artifical vision for the blind: electrical stimulation of visual cortex offers hope for a functional prosthesis. *Science* **183**(123) 440–444.

Dombeck DA, Graziano MS & Tank DW (2009) Functional clustering of neurons in motor cortex determined by cellular resolution imaging in awake behaving mice. *J Neurosci* **29**(44) 13751–13760.

Drew T, Kalaska J & Krouchev N (2008) Muscle synergies during locomotion in the cat: a model for motor cortex control. *J Physiol* **586**(5) 1239–1245.

Dum RP & Strick PL (1991) The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe. *J Neurosci* **11**(3) 667–689.

Dum RP & Strick PL (2002) Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav* **77**(4-5) 677–682.

Dumas A (1844) *Le Comte de Monte-Cristo*.

Durand JB, Nelissen K, Joly O, Wardak C, Todd JT, Norman JF, Janssen P, Vanduffel W & Orban GA (2007) Anterior regions of monkey parietal cortex process visual 3d shape. *Neuron* **55**(3) 493–505.

Ebersole JS & Ebersole SM (2010) Combining meg and eeg source modeling in epilepsy evaluations. *J Clin Neurophysiol* **27**(6) 360–371.

Ehrsson HH, Holmes NP & Passingham RE (2005) Touching a rubber hand: feeling of body ownership is associated with activity in multisensory brain areas. *J Neurosci* **25**(45) 10564–10573.

Emmerich J (1998) *Maladies des vaisseaux*.

Esquenazi A (2004) Amputation rehabilitation and prosthetic restoration. from surgery to community reintegration. *Disabil Rehabil* **26**(14-15) 831–836.

Evarts EV (1964) Temporal patterns of discharge of pyramidal tract neurons during sleep and waking in the monkey. *J Neurophysiol* **27** 152–171.

Evarts EV (1965) Relation of discharge frequency to conduction velocity in pyramidal tract neurons. *J Neurophysiol* **28** 216–228.

Evarts EV (1966) Pyramidal tract activity associated with a conditioned hand movement in the monkey. *J Neurophysiol* **29**(6) 1011–1027.

Evarts EV (1968) Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* **31**(1) 14–27.

Evarts EV (1969) Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *J Neurophysiol* **32**(3) 375–385.

Fagg AH, Hatsopoulos NG, de Lafuente V, Moxon KA, Nemati S, Rebesco JM, Romo R, Solla SA, Reimer J, Tkach D et al. (2007) Biomimetic brain machine interfaces for the control of movement. *J Neurosci* **27**(44) 11842–11846.

Faisal AA, Selen LPJ & Wolpert DM (2008) Noise in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* **9**(4) 292–303.

Fan D, Rich D, Holtzman T, Ruther P, Dalley JW, Lopez A, Rossi MA, Barter JW, Salas-Meza D, Herwik S et al. (2011) A wireless multi-channel recording system for freely behaving mice and rats. *PLoS One* **6**(7) e22033.

Fellin T (2009) Communication between neurons and astrocytes: relevance to the modulation of synaptic and network activity. *J Neurochem* **108**(3) 533–544.

Ferezou I, Haiss F, Gentet LJ, Aronoff R, Weber B & Petersen CCH (2007) Spatiotemporal dynamics of cortical sensorimotor integration in behaving mice. *Neuron* **56**(5) 907–923.

Ferreira PH, Ferreira ML, Nascimento DP, Pinto RZ, Franco MR & Hodges PW (2011) Discriminative and reliability analyses of ultrasound measurement of abdominal muscles recruitment. *Man Ther* .

Ferris DP, Aagaard P, Simonsen EB, Farley CT & Dyhre-Poulsen P (2001) Soleus h-reflex gain in humans walking and running under simulated reduced gravity. *J Physiol* **530**(Pt 1) 167–180.

Fetz EE (1969) Operant conditioning of cortical unit activity. *Science* **163**(870) 955–958.

Fetz EE (2007) Volitional control of neural activity: implications for brain-computer interfaces. *J Physiol* **579**(Pt 3) 571–579.

Fetz EE & Baker MA (1973) Operantly conditioned patterns on precentral unit activity and correlated responses in adjacent cells and contralateral muscles. *J Neurophysiol* **36**(2) 179–204.

Fetz EE & Barensten RI (1975) An electronic activity integrator for operant conditioning of patterns of neural and muscular activity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **38**(1) 87–89.

Fetz EE & Cheney PD (1980) Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J Neurophysiol* **44**(4) 751–772.

Fetz EE & Finocchio DV (1971) Operant conditioning of specific patterns of neural and muscular activity. *Science* **174**(7) 431–435.

Fetz EE & Finocchio DV (1975) Correlations between activity of motor cortex cells and arm muscles during operantly conditioned response patterns. *Exp Brain Res* **23**(3) 217–240.

Finke A, Lenhardt A & Ritter H (2009) The mindgame: a p300-based brain-computer interface game. *Neural Netw* **22**(9) 1329–1333.

Fitzsimmons NA, Drake W, Hanson TL, Lebedev MA & Nicolelis MAL (2007) Primate reaching cued by multichannel spatiotemporal cortical microstimulation. *J Neurosci* **27**(21) 5593–5602.

Flaherty AW & Graybiel AM (1991) Corticostriatal transformations in the primate somatosensory system. projections from physiologically mapped body-part representations. *J Neurophysiol* **66**(4) 1249–1263.

Flaherty AW & Graybiel AM (1993) Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *J Neurosci* **13**(3) 1120–1137.

Flament D & Hore J (1988) Relations of motor cortex neural discharge to kinematics of passive and active elbow movements in the monkey. *J Neurophysiol* **60**(4) 1268–1284.

Fogassi L, Gallese V, Buccino G, Craighero L, Fadiga L & Rizzolatti G (2001) Cortical mechanism for the visual guidance of hand grasping movements in the monkey: A reversible inactivation study. *Brain* **124**(Pt 3) 571–586.

Fouad K, Pedersen V, Schwab ME & Brosamle C (2001) Cervical sprouting of corticospinal fibers after thoracic spinal cord injury accompanies shifts in evoked motor responses. *Curr Biol* **11**(22) 1766–1770.

Francis JT, Xu S & Chapin JK (2008) Proprioceptive and cutaneous representations in the rat ventral posterolateral thalamus. *J Neurophysiol* **99**(5) 2291–2304.

Fregnac Y & Imbert M (1984) Development of neuronal selectivity in primary visual cortex of cat. *Physiol Rev* **64**(1) 325–434.

Freund P, Schmidlin E, Wannier T, Bloch J, Mir A, Schwab ME & Rouiller EM (2006) Nogo-a-specific antibody treatment enhances sprouting and functional recovery after cervical lesion in adult primates. *Nat Med* **12**(7) 790–792.

Fried I, Katz A, McCarthy G, Sass KJ, Williamson P, Spencer SS & Spencer DD (1991) Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* **11**(11) 3656–3666.

Frigon A, Thompson CK, Johnson MD, Manuel M, Hornby TG & Heckman CJ (2011) Extra forces evoked during electrical stimulation of the muscle or its nerve are generated and modulated by a length-dependent intrinsic property of muscle in humans and cats. *J Neurosci* **31**(15) 5579–5588.

Fu QG, Flament D, Coltz JD & Ebner TJ (1995) Temporal encoding of movement kinematics in the discharge of primate primary motor and premotor neurons. *J Neurophysiol* **73**(2) 836–854.

Fu QG, Suarez JI & Ebner TJ (1993) Neuronal specification of direction and distance during reaching movements in the superior precentral premotor area and primary motor cortex of monkeys. *J Neurophysiol* **70**(5) 2097–2116.

Fukunaga T, Kawakami Y, Kuno S, Funato K & Fukashiro S (1997) Muscle architecture and function in humans. *J Biomech* **30**(5) 457–463.

Fulton JF (1935) A note on the definition of the "motor" and "premotor" areas. *Brain* **58** 311–6.

Fuster JM (2002) Frontal lobe and cognitive development. *J Neurocytol* **31**(3-5) 373–385.

Gage GJ, Ludwig KA, Otto KJ, Ionides EL & Kipke DR (2005) Naive coadaptive cortical control. *J Neural Eng* **2**(2) 52–63.

Galea MP, Hammar I, Nilsson E & Jankowska E (2010) Bilateral postsynaptic actions of pyramidal tract and reticulospinal neurons on feline erector spinae motoneurons. *J Neurosci* **30**(3) 858–869.

Gandolfo F, Li C, Benda BJ, Schioppa CP & Bizzi E (2000) Cortical correlates of learning in monkeys adapting to a new dynamical environment. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(5) 2259–2263.

Ganguly K & Carmena JM (2009) Emergence of a stable cortical map for neuroprosthetic control. *PLoS Biol* **7**(7) e1000153.

Ganguly K, Dimitrov DF, Wallis JD & Carmena JM (2011) Reversible large-scale modification of cortical networks during neuroprosthetic control. *Nat Neurosci* **14**(5) 662–667.

Garcia J, McGowan BK, Ervin FR & Koelling RA (1968) Cues: their relative effectiveness as a function of the reinforcer. *Science* **160**(829) 794–795.

Gentilucci M, Fogassi L, Luppino G, Matelli M, Camarda R & Rizzolatti G (1988) Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. i. somatotopy and the control of proximal movements. *Exp Brain Res* **71**(3) 475–490.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R & Massey JT (1982) On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* **2**(11) 1527–1537.

Georgopoulos AP, Kettner RE & Schwartz AB (1988) Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. ii. coding of the direction of movement by a neuronal population. *J Neurosci* **8**(8) 2928–2937.

Georgopoulos AP, Lurito JT, Petrides M, Schwartz AB & Massey JT (1989) Mental rotation of the neuronal population vector. *Science* **243**(4888) 234–236.

Georgopoulos AP, Merchant H, Naselaris T & Amirikian B (2007) Mapping of the preferred direction in the motor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* **104**(26) 11068–11072.

Georgopoulos AP, Schwartz AB & Kettner RE (1986) Neuronal population coding of movement direction. *Science* **233**(4771) 1416–1419.

Georgopoulos AP, Taira M & Lukashin A (1993) Cognitive neurophysiology of the motor cortex. *Science* **260**(5104) 47–52.

Gerbella M, Belmalih A, Borra E, Rozzi S & Luppino G (2011) Cortical connections of the anterior (f5a) subdivision of the macaque ventral premotor area f5. *Brain Struct Funct* **216**(1) 43–65.

Geremia NM, Gordon T, Brushart TM, Al-Majed AA & Verge VMK (2007) Electrical stimulation promotes sensory neuron regeneration and growth-associated gene expression. *Exp Neurol* **205**(2) 347–359.

Gerstein GL & Mandelbrot B (1964) Random walk models for the spike actvitiy of a single neuron. *Biophys J* **4** 41–68.

Geyer S, Matelli M, Luppino G & Zilles K (2000) Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol (Berl)* **202**(6) 443–474.

Ghosh A, Sydekum E, Haiss F, Peduzzi S, Zorner B, Schneider R, Baltes C, Rudin M, Weber B & Schwab ME (2009) Functional and anatomical reorganization of the sensory-motor cortex after incomplete spinal cord injury in adult rats. *J Neurosci* **29**(39) 12210–12219.

Giszter SF (2008) Spinal cord injury: present and future therapeutic devices and prostheses. *Neurotherapeutics* **5**(1) 147–162.

Glickstein M & Doron K (2008) Cerebellum: connections and functions. *Cerebellum* **7**(4) 589–594.

Golgi C (1873) Sulla struttura della sostanza grigia del cervello. *Gazzetta medica italiana* 244–246.

Gollisch T & Meister M (2008) Rapid neural coding in the retina with relative spike latencies. *Science* **319**(5866) 1108–1111.

Graham-Brown T (1911) The intrinsic factors in the act of progression in the mammal. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* **84** 308–319.

Gray CM, Konig P, Engel AK & Singer W (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* **338**(6213) 334–337.

Graybiel AM, Aosaki T, Flaherty AW & Kimura M (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* **265**(5180) 1826–1831.

Graziano MS, Cooke DF & Taylor CS (2000) Coding the location of the arm by sight. *Science* **290**(5497) 1782–1786.

Graziano MS, Reiss LA & Gross CG (1999) A neuronal representation of the location of nearby sounds. *Nature* **397**(6718) 428–430.

Graziano MSA & Aflalo TN (2007) Mapping behavioral repertoire onto the cortex. *Neuron* **56**(2) 239–251.

Graziano MSA, Aflalo TNS & Cooke DF (2005) Arm movements evoked by electrical stimulation in the motor cortex of monkeys. *J Neurophysiol* **94**(6) 4209–4223.

Gribble PL & Scott SH (2002) Overlap of internal models in motor cortex for mechanical loads during reaching. *Nature* **417**(6892) 938–941.

Grillner S (2006) Biological pattern generation: the cellular and computational logic of networks in motion. *Neuron* **52**(5) 751–766.

Groenewegen HJ (2003) The basal ganglia and motor control. *Neural Plast* **10**(1-2) 107–120.

Guan H & Koceja DM (2011) Effects of long-term tai chi practice on balance and h-reflex characteristics. *Am J Chin Med* **39**(2) 251–260.

Guertin PA (2009) The mammalian central pattern generator for locomotion. *Brain Res Rev* **62**(1) 45–56.

Gur M & Snodderly DM (2006) High response reliability of neurons in primary visual cortex (v1) of alert, trained monkeys. *Cereb Cortex* **16**(6) 888–895.

Halford GS, Wilson WH & Phillips S (2010) Relational knowledge: the foundation of higher cognition. *Trends Cogn Sci* **14**(11) 497–505.

Hall RD & Lindhom EP (1974) Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat:. *Brain Res* **66** 23–38.

Hart BL, Hart LA & Pinter-Wollman N (2008) Large brains and cognition: where do elephants fit in? *Neurosci Biobehav Rev* **32**(1) 86–98.

Hatsopoulos NG, Ojakangas CL, Paninski L & Donoghue JP (1998) Information about movement direction obtained from synchronous activity of motor cortical neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* **95**(26) 15706–15711.

Hatsopoulos NG, Xu Q & Amit Y (2007) Encoding of movement fragments in the motor cortex. *J Neurosci* **27**(19) 5105–5114.

Heffner RS & Masterton RB (1983) The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. *Brain Behav Evol* **23**(3-4) 165–183.

Hepp-Reymond MC, Chakarov V, Schulte-Monting J, Huethe F & Kristeva R (2009) Role of proprioception and vision in handwriting. *Brain Res Bull* **79**(6) 365–370.

Hernandez A, Zainos A & Romo R (2000) Neuronal correlates of sensory discrimination in the somatosensory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* **97**(11) 6191–6196.

Herter TM, Kurtzer I, Cabel DW, Haunts KA & Scott SH (2007) Characterization of torque-related activity in primary motor cortex during a multijoint postural task. *J Neurophysiol* **97**(4) 2887–2899.

Hickmott PW (2010) Synapses of horizontal connections in adult rat somatosensory cortex have different properties depending on the source of their axons. *Cereb Cortex* **20**(3) 591–601.

Higham TE, Biewener AA & Delp SL (2011) Mechanics, modulation and modelling: how muscles actuate and control movement. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **366**(1570) 1463–1465.

Hihara S, Notoya T, Tanaka M, Ichinose S, Ojima H, Obayashi S, Fujii N & Iriki A (2006) Extension of corticocortical afferents into the anterior bank of the intraparietal sulcus by tool-use training in adult monkeys. *Neuropsychologia* **44**(13) 2636–2646.

Hikosaka O & Isoda M (2010) Switching from automatic to controlled behavior: cortico-basal ganglia mechanisms. *Trends Cogn Sci* **14**(4) 154–161.

Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, Sakai K, Lu X, Nakamura K, Miyachi S & Doya K (1999) Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci* **22**(10) 464–471.

Hikosaka O, Nakamura K, Sakai K & Nakahara H (2002) Central mechanisms of motor skill learning. *Curr Opin Neurobiol* **12**(2) 217–222.

Histed MH, Bonin V & Reid RC (2009) Direct activation of sparse, distributed populations of cortical neurons by electrical microstimulation. *Neuron* **63**(4) 508–522.

Hochberg LR, Serruya MD, Friehs GM, Mukand JA, Saleh M, Caplan AH, Branner A, Chen D, Penn RD & Donoghue JP (2006) Neuronal ensemble control of prosthetic devices by a human with tetraplegia. *Nature* **442**(7099) 164–171.

Hodson-Tole EF & Wakeling JM (2009) Motor unit recruitment for dynamic tasks: current understanding and future directions. *J Comp Physiol B* **179**(1) 57–66.

Hof PR, Chanis R & Marino L (2005) Cortical complexity in cetacean brains. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* **287**(1) 1142–1152.

Holdefer RN & Miller LE (2002) Primary motor cortical neurons encode functional muscle synergies. *Exp Brain Res* **146**(2) 233–243.

Holdefer RN & Miller LE (2009) Dynamic correspondence between purkinje cell discharge and forelimb muscle activity during reaching. *Brain Res* **1295** 67–75.

Hoshi E & Tanji J (2004) Functional specialization in dorsal and ventral premotor areas. *Prog Brain Res* **143** 507–511.

Hosp JA, Molina-Luna K, Hertler B, Atiemo CO & Luft AR (2009) Dopaminergic modulation of motor maps in rat motor cortex: an in vivo study. *Neuroscience* **159**(2) 692–700.

Hosp JA, Pekanovic A, Rioult-Pedotti MS & Luft AR (2011) Dopaminergic projections from midbrain to primary motor cortex mediate motor skill learning. *J Neurosci* **31**(7) 2481–2487.

Houweling AR & Brecht M (2008) Behavioural report of single neuron stimulation in somatosensory cortex. *Nature* **451**(7174) 65–68.

Hubel DH (1957) Tungsten microelectrode for recording from single units. *Science* **125**(3247) 549–550.

Hubel DH, Wiesel TN & LeVay S (1977) Plasticity of ocular dominance columns in monkey striate cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **278**(961) 377–409.

Humphrey DR, Schmidt EM & Thompson WD (1970) Predicting measures of motor performance from multiple cortical spike trains. *Science* **170**(959) 758–762.

Hwang EJ & Andersen RA (2009) Brain control of movement execution onset using local field potentials in posterior parietal cortex. *J Neurosci* **29**(45) 14363–14370.

Ibanez J, Serrano JI, Castillo MDD & Barrios LJ (2010) An asynchronous bmi system for online single-trial detection of movement intention. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2010** 4562–4565.

Imamizu H, Miyauchi S, Tamada T, Sasaki Y, Takino R, Putz B, Yoshioka T & Kawato M (2000) Human cerebellar activity reflecting an acquired internal model of a new tool. *Nature* **403**(6766) 192–195.

Inoue H, Takenaga M, Ohta Y, Tomioka M, Watabe YI, Aihara M & Kumagai N (2011) Improvement of hind-limb paralysis following traumatic spinal cord injury in rats by grafting normal human keratinocytes: new cell-therapy strategy for nerve regeneration. *J Artif Organs* .

Iriki A, Tanaka M & Iwamura Y (1996) Coding of modified body schema during tool use by macaque postcentral neurones. *Neuroreport* **7**(14) 2325–2330.

Iriki A, Tanaka M, Obayashi S & Iwamura Y (2001) Self-images in the video monitor coded by monkey intraparietal neurons. *Neurosci Res* **40**(2) 163–173.

Isa T, Fetz EE & Muller KR (2009) Recent advances in brain-machine interfaces. *Neural Netw* **22**(9) 1201–1202.

Ito M (2008) Control of mental activities by internal models in the cerebellum. *Nat Rev Neurosci* **9**(4) 304–313.

Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, Hokkoku K, Oishi C & Shimizu T (2011) Decremental responses to repetitive nerve stimulation (rns) in motor neuron disease. *Clin Neurophysiol* .

Izawa J, Rane T, Donchin O & Shadmehr R (2008) Motor adaptation as a process of reoptimization. *J Neurosci* **28**(11) 2883–2891.

Jackson A, Baker SN & Fetz EE (2006) Tests for presynaptic modulation of corticospinal terminals from peripheral afferents and pyramidal tract in the macaque. *J Physiol* **573**(Pt 1) 107–120.

Jackson A & Fetz E (2011) Interfacing with the computational brain. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* .

Jackson A, Mavoori J & Fetz EE (2006) Long-term motor cortex plasticity induced by an electronic neural implant. *Nature* **444**(7115) 56–60.

Jackson A, Mavoori J & Fetz EE (2007) Correlations between the same motor cortex cells and arm muscles during a trained task, free behavior, and natural sleep in the macaque monkey. *J Neurophysiol* **97**(1) 360–374.

Jackson A, Moritz CT, Mavoori J, Lucas TH & Fetz EE (2006) The neurochip bci: towards a neural prosthesis for upper limb function. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* **14**(2) 187–190.

Jacobs KM & Donoghue JP (1991) Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* **251**(4996) 944–947.

Jami L (1988) [functional properties of the golgi tendon organs]. *Arch Int Physiol Biochim* **96**(4) A363–A378.

Jankowska E (1992) Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol* **38**(4) 335–378.

Jarosiewicz B, Chase SM, Fraser GW, Velliste M, Kass RE & Schwartz AB (2008) Functional network reorganization during learning in a brain-computer interface paradigm. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**(49) 19486–19491.

Jiang N, Falla D, d'Avella A, Graimann B & Farina D (2010) Myoelectric control in neurorehabilitation. *Crit Rev Biomed Eng* **38**(4) 381–391.

Joensson S, Caine-Winterberger K & Branemark R (2011) Osseointegration amputation prostheses on the upper limbs: methods, prosthetics and rehabilitation. *Prosthet Orthot Int* **35**(2) 190–200.

Joeris HJ, van Muyen AJ, van Ingen Schenau GJ & Kemper HC (1985) Force, velocity and energy flow during the overarm throw in female handball players. *J Biomech* **18**(6) 409–414.

Johansson H (1991) Role of knee ligaments in proprioception and regulation of muscle stiffness. *J Electromyogr Kinesiol* **1**(3) 158–179.

Johansson RS & Birznieks I (2004) First spikes in ensembles of human tactile afferents code complex spatial fingertip events. *Nat Neurosci* **7**(2) 170–177.

Johnson EO, Babis GC, Soultanis KC & Soucacos PN (2008) Functional neuroanatomy of proprioception. *J Surg Orthop Adv* **17**(3) 159–164.

Jones EG (2000) Cortical and subcortical contributions to activity-dependent plasticity in primate somatosensory cortex. *Annu Rev Neurosci* **23** 1–37.

Jones EG & Wise SP (1977) Size, laminar and columnar distribution of efferent cells in the sensory-motor cortex of monkeys. *J Comp Neurol* **175**(4) 391–438.

Kaas JH, Gharbawie OA & Stepniewska I (2011) The organization and evolution of dorsal stream multisensory motor pathways in primates. *Front Neuroanat* **5** 34.

Kaas JH, Merzenich MM & Killackey HP (1983) The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu Rev Neurosci* **6** 325–356.

Kaetzel D, Zemelman BV, Buetfering C, Wolfel M & Miesenbeck G (2011) The columnar and laminar organization of inhibitory connections to neocortical excitatory cells. *Nat Neurosci* **14**(1) 100–107.

Kakei S, Hoffman DS & Strick PL (1999) Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science* **285**(5436) 2136–2139.

Kalaska JF & Crammond DJ (1992) Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science* **255**(5051) 1517–1523.

Kara P, Reinagel P & Reid RC (2000) Low response variability in simultaneously recorded retinal, thalamic, and cortical neurons. *Neuron* **27**(3) 635–646.

Kargo WJ & Giszter SF (2008) Individual premotor drive pulses, not time-varying synergies, are the units of adjustment for limb trajectories constructed in spinal cord. *J Neurosci* **28**(10) 2409–2425.

Kargo WJ, Ramakrishnan A, Hart CB, Rome LC & Giszter SF (2010) A simple experimentally based model using proprioceptive regulation of motor primitives captures adjusted trajectory formation in spinal frogs. *J Neurophysiol* **103**(1) 573–590.

Kasper EM, Larkman AU, Lubke J & Blakemore C (1994) Pyramidal neurons in layer 5 of the rat visual cortex. i. correlation among cell morphology, intrinsic electrophysiological properties, and axon targets. *J Comp Neurol* **339**(4) 459–474.

Kassavetis P, Hoffland BS, Saifee TA, Bhatia KP, van de Warrenburg BP, Rothwell JC & Edwards MJ (2011) Cerebellar brain inhibition is decreased in active and surround muscles at the onset of voluntary movement. *Exp Brain Res* **209**(3) 437–442.

Katonis P, Papoutsidakis A, Aligizakis A, Tzanakakis G, Kontakis GM & Papagelopoulos PJ (2008) Mechanoreceptors of the posterior cruciate ligament. *J Int Med Res* **36**(3) 387–393.

Kawaguchi M, Shimizu K, Furuya H, Sakamoto T, Ohnishi H & Karasawa J (1996) Effect of isoflurane on motor-evoked potentials induced by direct electrical stimulation of the exposed motor cortex with single, double, and triple stimuli in rats. *Anesthesiology* **85**(5) 1176–1183.

Keith MW, Peckham PH, Thrope GB, Stroh KC, Smith B, Buckett JR, Kilgore KL & Jatich JW (1989) Implantable functional neuromuscular stimulation in the tetraplegic hand. *J Hand Surg Am* **14**(3) 524–530.

Kennedy PR & Bakay RA (1998) Restoration of neural output from a paralyzed patient by a direct brain connection. *Neuroreport* **9**(8) 1707–1711.

Kennedy PR, Bakay RA, Moore MM, Adams K & Goldwaithe J (2000) Direct control of a computer from the human central nervous system. *IEEE Trans Rehabil Eng* **8**(2) 198–202.

Kiehn O (2006) Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annu Rev Neurosci* **29** 279–306.

Kiehn O (2011) Development and functional organization of spinal locomotor circuits. *Curr Opin Neurobiol* **21**(1) 100–109.

Kilgore KL, Hoyen HA, Bryden AM, Hart RL, Keith MW & Peckham PH (2008) An implanted upper-extremity neuroprosthesis using myoelectric control. *J Hand Surg Am* **33**(4) 539–550.

Kim HK, Biggs SJ, Schloerb DW, Carmena JM, Lebedev MA, Nicolelis MAL & Srinivasan MA (2006) Continuous shared control for stabilizing reaching and grasping with brain-machine interfaces. *IEEE Trans Biomed Eng* **53**(6) 1164–1173.

Kim HK, Carmena JM, Biggs SJ, Hanson TL, Nicolelis MAL & Srinivasan MA (2007) The muscle activation method: an approach to impedance control of brain-machine interfaces through a musculoskeletal model of the arm. *IEEE Trans Biomed Eng* **54**(8) 1520–1529.

Kim HK, Park S & Srinivasan MA (2009) Developments in brain-machine interfaces from the perspective of robotics. *Hum Mov Sci* **28**(2) 191–203.

Kim S, Wood F, Fellows M, Donoghue JP & Black MJ (2006) Statistical analysis of the non-stationarity of neural population codes. *1st IEEE/RAS-EMBS Int Conf Biomed Robotics Biomechatronics* 295–299.

Kim SP, Simeral JD, Hochberg LR, Donoghue JP & Black MJ (2008) Neural control of computer cursor velocity by decoding motor cortical spiking activity in humans with tetraplegia. *J Neural Eng* **5**(4) 455–476.

Kimura H, Fukuoka Y & Cohen AH (2007) Biologically inspired adaptive walking of a quadruped robot. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* **365**(1850) 153–170.

Kirsch I, Lynn SJ, Vigorito M & Miller RR (2004) The role of cognition in classical and operant conditioning. *J Clin Psychol* **60**(4) 369–392.

Kleiser R, Konen CS, Seitz RJ & Bremmer F (2009) I know where you'll look: an fmri study of oculomotor intention and a change of motor plan. *Behav Brain Funct* **5** 27.

Kobayashi S, Schultz W & Sakagami M (2010) Operant conditioning of primate prefrontal neurons. *J Neurophysiol* **103**(4) 1843–1855.

Kojima H, Hirano S, Shoji K, Naito Y, Honjo I, Kamoto Y, Okazawa H, Ishizu K, Yonekura Y, Nagahama Y et al. (1997) The role of the temporal coding system in the auditory cortex on speech recognition. *Neuroreport* **8**(9-10) 2395–2398.

Komiyama T & Tanaka R (1990) The differences in human spinal motoneuron excitability during the foreperiod of a motor task. *Exp Brain Res* **79**(2) 357–364.

Konorski J (1948) *Conditioned reflexes and neuron organization.*

Kostal L & Lansky P (2008) Randomness of spontaneous activity and information transfer in neurons. *Physiol Res* **57 Suppl 3** S133–S138.

Kostal L, Lansky P & Rospars JP (2007) Neuronal coding and spiking randomness. *Eur J Neurosci* **26**(10) 2693–2701.

Koyama S, Chase SM, Whitford AS, Velliste M, Schwartz AB & Kass RE (2010) Comparison of brain-computer interface decoding algorithms in open-loop and closed-loop control. *J Comput Neurosci* **29**(1-2) 73–87.

Kruetzen M, Mann J, Heithaus MR, Connor RC, Bejder L & Sherwin WB (2005) Cultural transmission of tool use in bottlenose dolphins. *Proc Natl Acad Sci U S A* **102**(25) 8939–8943.

Kurata K (1993) Premotor cortex of monkeys: set- and movement-related activity reflecting amplitude and direction of wrist movements. *J Neurophysiol* **69**(1) 187–200.

Kurata K & Tanji J (1986) Premotor cortex neurons in macaques: activity before distal and proximal forelimb movements. *J Neurosci* **6**(2) 403–411.

Kurtzer I, Herter TM & Scott SH (2005) Random change in cortical load representation suggests distinct control of posture and movement. *Nat Neurosci* **8**(4) 498–504.

Kutch JJ, Kuo AD, Bloch AM & Rymer WZ (2008) Endpoint force fluctuations reveal flexible rather than synergistic patterns of muscle cooperation. *J Neurophysiol* **100**(5) 2455–2471.

Lau HC, Rogers RD, Haggard P & Passingham RE (2004) Attention to intention. *Science* **303**(5661) 1208–1210.

Lebedev MA, Carmena JM, O'Doherty JE, Zacksenhouse M, Henriquez CS, Principe JC & Nicolelis MAL (2005) Cortical ensemble adaptation to represent velocity of an artificial actuator controlled by a brain-machine interface. *J Neurosci* **25**(19) 4681–4693.

Lee J, Kim HR & Lee C (2010) Trial-to-trial variability of spike response of v1 and saccadic response time. *J Neurophysiol* **104**(5) 2556–2572.

Lee JH, Ryu J, Jolesz FA, Cho ZH & Yoo SS (2009) Brain-machine interface via real-time fmri: preliminary study on thought-controlled robotic arm. *Neurosci Lett* **450**(1) 1–6.

Legenstein R, Chase SM, Schwartz AB & Maass W (2010) A reward-modulated hebbian learning rule can explain experimentally observed network reorganization in a brain control task. *J Neurosci* **30**(25) 8400–8410.

Leisman G (1989) Cybernetic model of psychophysiologic pathways: Ii. consciousness of tension and kinesthesia. *J Manipulative Physiol Ther* **12**(3) 174–191.

Lemon RN (2008) Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci* **31** 195–218.

Lemus L, Hernandez A & Romo R (2009) Neural encoding of auditory discrimination in ventral premotor cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(34) 14640–14645.

Lenggenhager B, Tadi T, Metzinger T & Blanke O (2007) Video ergo sum: manipulating bodily self-consciousness. *Science* **317**(5841) 1096–1099.

Leonardo A (2005) Degenerate coding in neural systems. *J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol* **191**(11) 995–1010.

Leuthardt EC, Freudenberg Z, Bundy D & Roland J (2009) Microscale recording from human motor cortex: implications for minimally invasive electrocorticographic brain-computer interfaces. *Neurosurg Focus* **27**(1) E10.

Leuthardt EC, Gaona C, Sharma M, Szrama N, Roland J, Freudenberg Z, Solis J, Breshears J & Schalk G (2011) Using the electrocorticographic speech network to control a brain-computer interface in humans. *J Neural Eng* **8**(3) 036004.

Leuthardt EC, Schalk G, Roland J, Rouse A & Moran DW (2009) Evolution of brain-computer interfaces: going beyond classic motor physiology. *Neurosurg Focus* **27**(1) E4.

Leuthardt EC, Schalk G, Wolpaw JR, Ojemann JG & Moran DW (2004) A brain-computer interface using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* **1**(2) 63–71.

Li CS, Padoa-Schioppa C & Bizzi E (2001) Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. *Neuron* **30**(2) 593–607.

Li Z, O'Doherty JE, Hanson TL, Lebedev MA, Henriquez CS & Nicolelis MAL (2009) Unscented kalman filter for brain-machine interfaces. *PLoS One* **4**(7) e6243.

Liu Y & Ma Q (2011) Generation of somatic sensory neuron diversity and implications on sensory coding. *Curr Opin Neurobiol* **21**(1) 52–60.

Ljubisavljevic M (2006) Transcranial magnetic stimulation and the motor learning-associated cortical plasticity. *Exp Brain Res* **173**(2) 215–222.

Logothetis NK, Augath M, Murayama Y, Rauch A, Sultan F, Goense J, Oeltermann A & Merkle H (2010) The effects of electrical microstimulation on cortical signal propagation. *Nat Neurosci* **13**(10) 1283–1291.

London M, Roth A, Beeren L, Hausser M & Latham PE (2010) Sensitivity to perturbations in vivo implies high noise and suggests rate coding in cortex. *Nature* **466**(7302) 123–127.

Lorente de No R (1949) *Cerebral cortex: Architectonics, intracortical connections*, Oxford U. P., Oxford, U.K., 3rd ed., j. fulton edition.

Lu X & Ashe J (2005) Anticipatory activity in primary motor cortex codes memorized movement sequences. *Neuron* **45**(6) 967–973.

Luft AR & Schwarz S (2009) Dopaminergic signals in primary motor cortex. *Int J Dev Neurosci* **27**(5) 415–421.

Luppino G, Matelli M, Camarda RM, Gallese V & Rizzolatti G (1991) Multiple representations of body movements in mesial area 6 and the adjacent cingulate cortex: an intracortical microstimulation study in the macaque monkey. *J Comp Neurol* **311**(4) 463–482.

Macedo CE, Sandner G, Angst MJ & Guiberteau T (2008) Rewarded associative and instrumental conditioning after neonatal ventral hippocampus lesions in rats. *Brain Res* **1215** 190–199.

Macefield VG (2005) Physiological characteristics of low-threshold mechanoreceptors in joints, muscle and skin in human subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **32**(1-2) 135–144.

Maimon G & Assad JA (2009) Beyond poisson: increased spike-time regularity across primate parietal cortex. *Neuron* **62**(3) 426–440.

Mandelblat-Cerf Y, Novick I, Paz R, Link Y, Freeman S & Vaadia E (2011) The neuronal basis of long-term sensorimotor learning. *J Neurosci* **31**(1) 300–313.

Mandelblat-Cerf Y, Paz R & Vaadia E (2009) Trial-to-trial variability of single cells in motor cortices is dynamically modified during visuomotor adaptation. *J Neurosci* **29**(48) 15053–15062.

Manni E & Petrosini L (2004) A century of cerebellar somatotopy: a debated representation. *Nat Rev Neurosci* **5**(3) 241–249.

Manto M (2008) The cerebellum, cerebellar disorders, and cerebellar research–two centuries of discoveries. *Cerebellum* **7**(4) 505–516.

Manuel M, Meunier C, Donnet M & Zytnicki D (2006) The afterhyperpolarization conductance exerts the same control over the gain and variability of motoneurone firing in anaesthetized cats. *J Physiol* **576**(Pt 3) 873–886.

Marasco PD, Schultz AE & Kuiken TA (2009) Sensory capacity of reinnervated skin after redirection of amputated upper limb nerves to the chest. *Brain* **132**(Pt 6) 1441–1448.

Maravita A & Iriki A (2004) Tools for the body (schema). *Trends Cogn Sci* **8**(2) 79–86.

Markham CH (1987) Vestibular control of muscular tone and posture. *Can J Neurol Sci* **14**(3 Suppl) 493–496.

Markowitsch HJ, Irle E & Emmans D (1987) Cortical and subcortical afferent connections of the squirrel monkey's (lateral) premotor cortex: evidence for visual cortical afferents. *Int J Neurosci* **37**(3-4) 127–148.

Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y, Gupta A, Silberberg G & Wu C (2004) Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nat Rev Neurosci* **5**(10) 793–807.

Marzullo TC, Lehmkuhle MJ, Gage GJ & Kipke DR (2010) Development of closed-loop neural interface technology in a rat model: combining motor cortex operant conditioning with visual cortex microstimulation. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* **18**(2) 117–126.

Marzullo TC, Miller CR & Kipke DR (2006) Suitability of the cingulate cortex for neural control. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* **14**(4) 401–409.

Masse NY & Cook EP (2010) Behavioral time course of microstimulation in cortical area mt. *J Neurophysiol* **103**(1) 334–345.

Matelli M, Luppino G & Rizzolatti G (1985) Patterns of cytochrome oxidase activity in the frontal agranular cortex of the macaque monkey. *Behav Brain Res* **18**(2) 125–136.

Mathai A & Smith Y (2011) The corticostriatal and corticosubthalamic pathways: two entries, one target. so what? *Front Syst Neurosci* **5** 64.

Matteo VD, Pierucci M, Esposito E, Crescimanno G, Benigno A & Giovanni GD (2008) Serotonin modulation of the basal ganglia circuitry: therapeutic implication for parkinson's disease and other motor disorders. *Prog Brain Res* **172** 423–463.

Matyas F, Sreenivasan V, Marbach F, Wacongne C, Barsy B, Mateo C, Aronoff R & Petersen CCH (2010) Motor control by sensory cortex. *Science* **330**(6008) 1240–1243.

McFarland DJ, Sarnacki WA & Wolpaw JR (2010) Electroencephalographic (eeg) control of three-dimensional movement. *J Neural Eng* **7**(3) 036007.

Medina J & Coslett HB (2010) From maps to form to space: touch and the body schema. *Neuropsychologia* **48**(3) 645–654.

Meier JD, Aflalo TN, Kastner S & Graziano MSA (2008) Complex organization of human primary motor cortex: a high-resolution fmri study. *J Neurophysiol* **100**(4) 1800–1812.

Meininger V (2011) ALS, what new 144 years after Charcot? *Arch Ital Biol* **149**(1) 29–37.

Merzenich MM & Jenkins WM (1993) Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience. *J Hand Ther* **6**(2) 89–104.

Merzenich MM, Nelson RJ, Kaas JH, Stryker MP, Jenkins WM, Zook JM, Cynader MS & Schoppmann A (1987) Variability in hand surface representations in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *J Comp Neurol* **258**(2) 281–296.

Meunier S & Pierrot-Deseilligny E (1989) Gating of the afferent volley of the monosynaptic stretch reflex during movement in man. *J Physiol* **419** 753–763.

Meyrand P, Simmers J & Moulins M (1991) Construction of a pattern-generating circuit with neurons of different networks. *Nature* **351**(6321) 60–63.

Miller KJ, Schalk G, Fetz EE, den Nijs M, Ojemann JG & Rao RPN (2010) Cortical activity during motor execution, motor imagery, and imagery-based online feedback. *Proc Natl Acad Sci U S A* **107**(9) 4430–4435.

Miller KJ, Zanos S, Fetz EE, den Nijs M & Ojemann JG (2009) Decoupling the cortical power spectrum reveals real-time representation of individual finger movements in humans. *J Neurosci* **29**(10) 3132–3137.

Miller LE & Sinkjaer T (1998) Primate red nucleus discharge encodes the dynamics of limb muscle activity. *J Neurophysiol* **80**(1) 59–70.

Milner-Brown HS, Stein RB & Yemm R (1973) The orderly recruitment of human motor units during voluntary isometric contractions. *J Physiol* **230**(2) 359–370.

Min BK, Marzelli MJ & Yoo SS (2010) Neuroimaging-based approaches in the brain-computer interface. *Trends Biotechnol* **28**(11) 552–560.

Mitchell CJ, Houwer JD & Lovibond PF (2009) The propositional nature of human associative learning. *Behav Brain Sci* **32**(2) 183–98; discussion 198–246.

Miyachi S (2009) [cortico-basal ganglia circuits–parallel closed loops and convergent/divergent connections]. *Brain Nerve* **61**(4) 351–359.

Molina-Luna K, Pekanovic A, Rohrich S, Hertler B, Schubring-Giese M, Rioult-Pedotti MS & Luft AR (2009) Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS One* **4**(9) e7082.

Molnar Z & Cheung AFP (2006) Towards the classification of subpopulations of layer v pyramidal projection neurons. *Neurosci Res* **55**(2) 105–115.

Molyneaux BJ, Arlotta P, Menezes JRL & Macklis JD (2007) Neuronal subtype specification in the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* **8**(6) 427–437.

Montani F, Kohn A, Smith MA & Schultz SR (2007) The role of correlations in direction and contrast coding in the primary visual cortex. *J Neurosci* **27**(9) 2338–2348.

Montgomery EB & Gale JT (2008) Mechanisms of action of deep brain stimulation(dbs) . *Neurosci Biobehav Rev* **32**(3) 388–407.

Moran DW & Schwartz AB (1999) Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *J Neurophysiol* **82**(5) 2676–2692.

Moritz CT, Perlmutter SI & Fetz EE (2008) Direct control of paralysed muscles by cortical neurons. *Nature* **456**(7222) 639–642.

Morrow MM, Jordan LR & Miller LE (2007) Direct comparison of the task-dependent discharge of m1 in hand space and muscle space. *J Neurophysiol* **97**(2) 1786–1798.

Morrow MM & Miller LE (2003) Prediction of muscle activity by populations of sequentially recorded primary motor cortex neurons. *J Neurophysiol* **89**(4) 2279–2288.

Mott DD & Dingledine R (2003) Interneuron diversity series: Interneuron research–challenges and strategies. *Trends Neurosci* **26**(9) 484–488.

Moucha R & Kilgard MP (2006) Cortical plasticity and rehabilitation. *Prog Brain Res* **157** 111–122.

Mountcastle VB (1997) The columnar organization of the neocortex. *Brain* **120 (Pt 4)** 701–722.

Moyer JR, Thompson LT & Disterhoft JF (1996) Trace eyeblink conditioning increases ca1 excitability in a transient and learning-specific manner. *J Neurosci* **16**(17) 5536–5546.

Mueller-Dahlhaus J, Orekhov Y, Liu Y & Ziemann U (2008) Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation. *Exp Brain Res* .

Murray PD & Keller A (2011) Somatosensory response properties of excitatory and inhibitory neurons in rat motor cortex. *J Neurophysiol* **106**(3) 1355–1362.

Musallam S, Corneil BD, Greger B, Scherberger H & Andersen RA (2004) Cognitive control signals for neural prosthetics. *Science* **305**(5681) 258–262.

Mushiake H, Inase M & Tanji J (1990) Selective coding of motor sequence in the supplementary motor area of the monkey cerebral cortex. *Exp Brain Res* **82**(1) 208–210.

Mussa-Ivaldi FA (1988) Do neurons in the motor cortex encode movement direction? an alternative hypothesis. *Neurosci Lett* **91**(1) 106–111.

Nachev P, Kennard C & Husain M (2008) Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* **9**(11) 856–869.

Nawrot MP, Boucsein C, Molina VR, Riehle A, Aertsen A & Rotter S (2008) Measurement of variability dynamics in cortical spike trains. *J Neurosci Methods* **169**(2) 374–390.

Nicolelis MA, Fanselow EE & Ghazanfar AA (1997) Hebb's dream: the resurgence of cell assemblies. *Neuron* **19**(2) 219–221.

Nicolelis MAL & Lebedev MA (2009) Principles of neural ensemble physiology underlying the operation of brain-machine interfaces. *Nat Rev Neurosci* **10**(7) 530–540.

Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, Perfiliev S, Tsukada H & Isa T (2007) Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury. *Science* **318**(5853) 1150–1155.

Nudo RJ (1997) Remodeling of cortical motor representations after stroke: implications for recovery from brain damage. *Mol Psychiatry* **2**(3) 188–191.

Nudo RJ & Masterton RB (1989) Descending pathways to the spinal cord: Ii. quantitative study of the tectospinal tract in 23 mammals. *J Comp Neurol* **286**(1) 96–119.

Nudo RJ, Plautz EJ & Frost SB (2001) Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* **24**(8) 1000–1019.

Nudo RJ, Sutherland DP & Masterton RB (1995) Variation and evolution of mammalian corticospinal somata with special reference to primates. *J Comp Neurol* **358**(2) 181–205.

Obayashi S, Suhara T, Kawabe K, Okauchi T, Maeda J, Akine Y, Onoe H & Iriki A (2001) Functional brain mapping of monkey tool use. *Neuroimage* **14**(4) 853–861.

O'Connor DH, Peron SP, Huber D & Svoboda K (2010) Neural activity in barrel cortex underlying vibrissa-based object localization in mice. *Neuron* **67**(6) 1048–1061.

O'Doherty JE, Lebedev MA, Hanson TL, Fitzsimmons NA & Nicolelis MAL (2009) A brain-machine interface instructed by direct intracortical microstimulation. *Front Integr Neurosci* **3** 20.

O'Doherty JE, Lebedev MA, Ifft PJ, Zhuang KZ, Shokur S, Bleuler H & Nicolelis MAL (2011) Active tactile exploration using a brain-machine-brain interface. *Nature* .

Oelveczky BP, Otchy TM, Goldberg JH, Aronov D & Fee MS (2011) Changes in the neural control of a complex motor sequence during learning. *J Neurophysiol* **106**(1) 386–397.

Okanoya K, Tokimoto N, Kumazawa N, Hihara S & Iriki A (2008) Tool-use training in a species of rodent: the emergence of an optimal motor strategy and functional understanding. *PLoS One* **3**(3) e1860.

Olds J (1965) Operant conditioning of single unit responses. *Excerpta Med Int Cong Series* **87** 372–380.

Olds J & Milner P (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J Comp Physiol Psychol* **47**(6) 419–427.

O'Leary DDM, Chou SJ & Sahara S (2007) Area patterning of the mammalian cortex. *Neuron* **56**(2) 252–269.

Oliveira LMO & Dimitrov D (2008) *Methods for Neural Ensemble Recordings, Surgical Techniques for Chronic Implantation of Microwire Arrays in Rodents and Primates.*, CRC Press, Boca Raton (FL), 2nd edition.

Onifer SM, Smith GM & Fouad K (2011) Plasticity after spinal cord injury: relevance to recovery and approaches to facilitate it. *Neurotherapeutics* **8**(2) 283–293.

Ozsarlak O, Schepens E, Parizel PM, Goethem JWV, Vanhoenacker F, Schepper AMD & Martin JJ (2001) Hereditary neuromuscular diseases. *Eur J Radiol* **40**(3) 184–197.

Pananceau M & Rispal-Padel L (2000) Functional plasticity in the interposito-thalamo-cortical pathway during conditioning. role of the interstimulus interval. *Exp Brain Res* **132**(3) 314–327.

Panzeri S, Petersen RS, Schultz SR, Lebedev M & Diamond ME (2001) The role of spike timing in the coding of stimulus location in rat somatosensory cortex. *Neuron* **29**(3) 769–777.

Parent A (2005) Duchenne de boulogne: a pioneer in neurology and medical photography. *Can J Neurol Sci* **32**(3) 369–377.

Parikh H, Marzullo TC & Kipke DR (2009) Lower layers in the motor cortex are more effective targets for penetrating microelectrodes in cortical prostheses. *J Neural Eng* **6**(2) 026004.

Pascual-Leone A, Grafman J & Hallett M (1994) Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* **263**(5151) 1287–1289.

Patil PG, Carmena JM, Nicolelis MAL & Turner DA (2004) Ensemble recordings of human subcortical neurons as a source of motor control signals for a brain-machine interface. *Neurosurgery* **55**(1) 27–35; discussion 35–8.

Patil PG & Turner DA (2008) The development of brain-machine interface neuroprosthetic devices. *Neurotherapeutics* **5**(1) 137–146.

Patrick E, Sankar V, Rowe W, Sanchez JC & Nishida T (2010) An implantable integrated low-power amplifier-microelectrode array for brain-machine interfaces. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **2010** 1816–1819.

Paxinos G & Watson C (1986) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*, second edition edition.

Payne JA, Rivera C, Voipio J & Kaila K (2003) Cation-chloride co-transporters in neuronal communication, development and trauma. *Trends Neurosci* **26**(4) 199–206.

Peckham PH, Keith MW, Kilgore KL, Grill JH, Wuolle KS, Thrope GB, Gorman P, Hobby J, Mulcahey MJ, Carroll S et al. (2001) Efficacy of an implanted neuroprosthesis for restoring hand grasp in tetraplegia: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* **82**(10) 1380–1388.

Peckham PH, Mortimer JT & Marsolais EB (1980) Controlled prehension and release in the c5 quadriplegic elicited by functional electrical stimulation of the paralyzed forearm musculature. *Ann Biomed Eng* **8**(4-6) 369–388.

Pei X, Barbour DL, Leuthardt EC & Schalk G (2011) Decoding vowels and consonants in spoken and imagined words using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* **8**(4) 046028.

Peikon ID, Fitzsimmons NA, Lebedev MA & Nicolelis MAL (2009) Three-dimensional, automated, real-time video system for tracking limb motion in brain-machine interface studies. *J Neurosci Methods* **180**(2) 224–233.

Pellizzer G, Sargent P & Georgopoulos AP (1995) Motor cortical activity in a context-recall task. *Science* **269**(5224) 702–705.

Pereira A & Furlan FA (2010) Astrocytes and human cognition: modeling information integration and modulation of neuronal activity. *Prog Neurobiol* **92**(3) 405–420.

Pesaran B, Nelson MJ & Andersen RA (2006) Dorsal premotor neurons encode the relative position of the hand, eye, and goal during reach planning. *Neuron* **51**(1) 125–134.

Pesaran B, Pezaris JS, Sahani M, Mitra PP & Andersen RA (2002) Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nat Neurosci* **5**(8) 805–811.

Pickett GE, Campos-Benitez M, Keller JL & Duggal N (2006) Epidemiology of traumatic spinal cord injury in canada. *Spine (Phila Pa 1976)* **31**(7) 799–805.

Piironen A, Weckstrom M & Vahasoyrinki M (2011) Ultrasmall and customizable multichannel electrodes for extracellular recordings. *J Neurophysiol* **105**(3) 1416–1421.

Pohlmeyer EA, Oby ER, Perreault EJ, Solla SA, Kilgore KL, Kirsch RF & Miller LE (2009) Toward the restoration of hand use to a paralyzed monkey: brain-controlled functional electrical stimulation of forearm muscles. *PLoS One* **4**(6) e5924.

Pohlmeyer EA, Solla SA, Perreault EJ & Miller LE (2007) Prediction of upper limb muscle activity from motor cortical discharge during reaching. *J Neural Eng* **4**(4) 369–379.

Proske U & Gandevia SC (2009) The kinaesthetic senses. *J Physiol* **587**(Pt 17) 4139–4146.

Pruetz JD & Bertolani P (2007) Savanna chimpanzees, pan troglodytes verus, hunt with tools. *Curr Biol* **17**(5) 412–417.

Prut Y & Fetz EE (1999) Primate spinal interneurons show pre-movement instructed delay activity. *Nature* **401**(6753) 590–594.

Prut Y, Vaadia E, Bergman H, Haalman I, Slovin H & Abeles M (1998) Spatiotemporal structure of cortical activity: properties and behavioral relevance. *J Neurophysiol* **79**(6) 2857–2874.

Qiao Y, Chen J, Guo X, Cantrell D, Ruoff R & Troy J (2005) Fabrication of nanoelectrodes for neurophysiology: cathodic electrophoretic paint insulation and focused ion beam milling. *Nanotechnology* **16**(9) 1598–1602.

Quiroga RQ & Panzeri S (2009) Extracting information from neuronal populations: information theory and decoding approaches. *Nat Rev Neurosci* **10**(3) 173–185.

Ralston DD & Ralston HJ (1985) The terminations of corticospinal tract axons in the macaque monkey. *J Comp Neurol* **242**(3) 325–337.

Ramon y Cajal S (1909) Histologie du systeme nerveux de l homme et des vertebres. *Maloine A, Paris* .

Rasmussen T & Penfield W (1947) The human sensorimotor cortex as studied by electrical stimulation. *Fed Proc* **6**(1 Pt 2) 184.

Rasmussen T & Penfield W (1948) Movement of head and eyes from stimulation of human frontal cortex. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis* **27 (1 vol.)** 346–361.

Rathelot JA & Strick PL (2006) Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proc Natl Acad Sci U S A* **103**(21) 8257–8262.

Rathelot JA & Strick PL (2009) Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(3) 918–923.

Rattay F (1999) The basic mechanism for the electrical stimulation of the nervous system. *Neuroscience* **89**(2) 335–346.

Rauschecker JP & Singer W (1981) The effects of early visual experience on the cat's visual cortex and their possible explanation by hebb synapses. *J Physiol* **310** 215–239.

Ray DL, Juvin L, Ryczko D & Dubuc R (2011) Chapter 4–supraspinal control of locomotion: the mesencephalic locomotor region. *Prog Brain Res* **188** 51–70.

Redondo RL & Morris RGM (2011) Making memories last: the synaptic tagging and capture hypothesis. *Nat Rev Neurosci* **12**(1) 17–30.

Reina GA, Moran DW & Schwartz AB (2001) On the relationship between joint angular velocity and motor cortical discharge during reaching. *J Neurophysiol* **85**(6) 2576–2589.

Reiter HO & Stryker MP (1988) Neural plasticity without postsynaptic action potentials: less-active inputs become dominant when kitten visual cortical cells are pharmacologically inhibited. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**(10) 3623–3627.

Renaud P, Joyal C, Stoleru S, Goyette M, Weiskopf N & Birbaumer N (2011) Real-time functional magnetic imaging-brain-computer interface and virtual reality promising tools for the treatment of pedophilia. *Prog Brain Res* **192** 263–272.

Richmond BJ (2009) Stochasticity, spikes and decoding: sufficiency and utility of order statistics. *Biol Cybern* **100**(6) 447–457.

Rickert J, Riehle A, Aertsen A, Rotter S & Nawrot MP (2009) Dynamic encoding of movement direction in motor cortical neurons. *J Neurosci* **29**(44) 13870–13882.

Riddle CN & Baker SN (2010) Convergence of pyramidal and medial brain stem descending pathways onto macaque cervical spinal interneurons. *J Neurophysiol* **103**(5) 2821–2832.

Riddle CN, Edgley SA & Baker SN (2009) Direct and indirect connections with upper limb motoneurons from the primate reticulospinal tract. *J Neurosci* **29**(15) 4993–4999.

Riehle A (1991) Visually induced signal-locked neuronal activity changes in precentral motor areas of the monkey: hierarchical progression of signal processing. *Brain Res* **540**(1-2) 131–137.

Riehle A, Grun S, Diesmann M & Aertsen A (1997) Spike synchronization and rate modulation differentially involved in motor cortical function. *Science* **278**(5345) 1950–1953.

Riehle A & Requin J (1995) Neuronal correlates of the specification of movement direction and force in four cortical areas of the monkey. *Behav Brain Res* **70**(1) 1–13.

Rieke F, Warland D, de Ruyter van Steveninck R & Bialek W (1999) *Spikes: Exploring the Neural Code*.

Rioult-Pedotti MS, Friedman D & Donoghue JP (2000) Learning-induced ltp in neocortex. *Science* **290**(5491) 533–536.

Rizzolatti G, Camarda R, Fogassi L, Gentilucci M, Luppino G & Matelli M (1988) Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey. ii. area f5 and the control of distal movements. *Exp Brain Res* **71**(3) 491–507.

Rizzolatti G, Gentilucci M, Camarda RM, Gallese V, Luppino G, Matelli M & Fogassi L (1990) Neurons related to reaching-grasping arm movements in the rostral part of area 6 (area 6a beta). *Exp Brain Res* **82**(2) 337–350.

Rizzolatti G & Luppino G (2001) The cortical motor system. *Neuron* **31**(6) 889–901.

Rizzolatti G, Luppino G & Matelli M (1998) The organization of the cortical motor system: new concepts. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **106**(4) 283–296.

Rokni U, Richardson AG, Bizzi E & Seung HS (2007) Motor learning with unstable neural representations. *Neuron* **54**(4) 653–666.

Rolston JD, Gross RE & Potter SM (2010) Closed-loop, open-source electrophysiology. *Front Neurosci* **4**.

Romo R, Hernandez A, Zainos A, Brody CD & Lemus L (2000) Sensing without touching: psychophysical performance based on cortical microstimulation. *Neuron* **26**(1) 273–278.

Romo R, Hernandez A, Zainos A & Salinas E (1998) Somatosensory discrimination based on cortical microstimulation. *Nature* **392**(6674) 387–390.

Ronner SF, Foote WE & Feldon SE (1980) Activation of single cells in cat visual cortex by electrical stimulation of the cortical surface. *Exp Neurol* **70**(1) 47–64.

Ronner SF, Foote WE & Pollen DA (1981) Intracortical microstimulation of neurons in the visual cortex of the cat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **52**(4) 375–377.

Ronner SF & Lee BG (1983) Excitation of visual cortex neurons by local intracortical microstimulation. *Exp Neurol* **81**(2) 376–395.

Rosenzweig ES, Brock JH, Culbertson MD, Lu P, Moseanko R, Edgerton VR, Havton LA & Tuszynski MH (2009) Extensive spinal decussation and bilateral termination of cervical corticospinal projections in rhesus monkeys. *J Comp Neurol* **513**(2) 151–163.

Rosser N & Floel A (2008) Pharmacological enhancement of motor recovery in subacute and chronic stroke. *NeuroRehabilitation* **23**(1) 95–103.

Rossetti Y, Stelmach G, Desmurget M, Prablanc C & Jeannerod M (1994) The effect of viewing the static hand prior to movement onset on pointing kinematics and variability. *Exp Brain Res* **101**(2) 323–330.

Rossignol S (1996) *Neural control of stereotypic limb movements. In: Handbook of physiology*.

Rossignol S (2006) Plasticity of connections underlying locomotor recovery after central and/or peripheral lesions in the adult mammals. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **361**(1473) 1647–1671.

Rousseau J, Chapdelaine P, Boivert S, Almeida LP, Corbeil J, Montpetit A & Tremblay JP (2011) Endonucleases: tools to correct the dystrophin gene. *J Gene Med* .

Ryder R, Kitano K & Koceja DM (2010) Spinal reflex adaptation in dancers changes with body orientation and role of pre-synaptic inhibition. *J Dance Med Sci* **14**(4) 155–162.

Saar D & Barkai E (2003) Long-term modifications in intrinsic neuronal properties and rule learning in rats. *Eur J Neurosci* **17**(12) 2727–2734.

Sahin M & Pikov V (2011) Wireless microstimulators for neural prosthetics. *Crit Rev Biomed Eng* **39**(1) 63–77.

Sainburg RL, Ghilardi MF, Poizner H & Ghez C (1995) Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. *J Neurophysiol* **73**(2) 820–835.

Saito F, Nakatani T, Iwase M, Maeda Y, Hirakawa A, Murao Y, Suzuki Y, Onodera R, Fukushima M & Ide C (2008) Spinal cord injury treatment with intrathecal autologous bone marrow stromal cell transplantation: the first clinical trial case report. *J Trauma* **64**(1) 53–59.

Sakata S & Harris KD (2009) Laminar structure of spontaneous and sensory-evoked population activity in auditory cortex. *Neuron* **64**(3) 404–418.

Sakkalis V (2011) Applied strategies towards eeg/meg biomarker identification in clinical and cognitive research. *Biomark Med* **5**(1) 93–105.

Salzman CD, Britten KH & Newsome WT (1990) Cortical microstimulation influences perceptual judgements of motion direction. *Nature* **346**(6280) 174–177.

Sanchez JC, Carmena JM, Lebedev MA, Nicolelis MAL, Harris JG & Principe JC (2004) Ascertaining the importance of neurons to develop better brain-machine interfaces. *IEEE Trans Biomed Eng* **51**(6) 943–953.

Sande A & West C (2010) Traumatic brain injury: a review of pathophysiology and management. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* **20**(2) 177–190.

Sandler AJ (2008) *Methods for Neural Ensemble Recordings, Chapter 7*, CRC Press, Boca Raton (FL), 2nd edition.

Sandrini G, Serrao M, Rossi P, Romaniello A, Cruccu G & Willer JC (2005) The lower limb flexion reflex in humans. *Prog Neurobiol* **77**(6) 353–395.

Sanes JN, Mauritz KH, Dalakas MC & Evarts EV (1985) Motor control in humans with large-fiber sensory neuropathy. *Hum Neurobiol* **4**(2) 101–114.

Sanes JN, Mauritz KH, Evarts EV, Dalakas MC & Chu A (1984) Motor deficits in patients with large-fiber sensory neuropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A* **81**(3) 979–982.

Sanes JN, Suner S, Lando JF & Donoghue JP (1988) Rapid reorganization of adult rat motor cortex somatic representation patterns after motor nerve injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* **85**(6) 2003–2007.

Sanes JN, Wang J & Donoghue JP (1992) Immediate and delayed changes of rat motor cortical output representation with new forelimb configurations. *Cereb Cortex* **2**(2) 141–152.

Santhanam G, Ryu SI, Yu BM, Afshar A & Shenoy KV (2006) A high-performance brain-computer interface. *Nature* **442**(7099) 195–198.

Sasaki S, Isa T, Pettersson LG, Alstermark B, Naito K, Yoshimura K, Seki K & Ohki Y (2004) Dexterous finger movements in primate without monosynaptic corticomotoneuronal excitation. *J Neurophysiol* **92**(5) 3142–3147.

Scaglione A, Moxon KA, Aguilar J & Foffani G (2011) Trial-to-trial variability in the responses of neurons carries information about stimulus location in the rat whisker thalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A* **108**(36) 14956–14961.

Scemes S, Wielenska RC, Savoia MG & Bernik M (2009) Choking phobia: full remission following behavior therapy. *Rev Bras Psiquiatr* **31**(3) 257–260.

Schafer RJ & Moore T (2011) Selective attention from voluntary control of neurons in prefrontal cortex. *Science* **332**(6037) 1568–1571.

Schalk G, Kubinek J, Miller KJ, Anderson NR, Leuthardt EC, Ojemann JG, Limbrick D, Moran D, Gerhardt LA & Wolpaw JR (2007) Decoding two-dimensional movement trajectories using electrocorticographic signals in humans. *J Neural Eng* **4**(3) 264–275.

Scherberger H, Jarvis MR & Andersen RA (2005) Cortical local field potential encodes movement intentions in the posterior parietal cortex. *Neuron* **46**(2) 347–354.

Schieber MH (2002) Training and synchrony in the motor system. *J Neurosci* **22**(13) 5277–5281.

Schieber MH & Hibbard LS (1993) How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* **261**(5120) 489–492.

Schmidt EM (1980) Single neuron recording from motor cortex as a possible source of signals for control of external devices. *Ann Biomed Eng* **8**(4-6) 339–349.

Schmidt EM, Bak MJ, Hambrecht FT, Kufta CV, O'Rourke DK & Vallabhanath P (1996) Feasibility of a visual prosthesis for the blind based on intracortical microstimulation of the visual cortex. *Brain* **119 (Pt 2)** 507–522.

Schmidt EM, Bak MJ, McIntosh JS & Thomas JS (1977) Operant conditioning of firing patterns in monkey cortical neurons. *Exp Neurol* **54**(3) 467–477.

Schmidt EM, McIntosh JS, Durelli L & Bak MJ (1978) Fine control of operantly conditioned firing patterns of cortical neurons. *Exp Neurol* **61**(2) 349–369.

Schoenen J & Grant G (2004) *The Human Nervous System, 8:Spinal Cord: Connections*, Paxinos G, Mai JK, 2nd edition.

Schouenborg J (2008) Action-based sensory encoding in spinal sensorimotor circuits. *Brain Res Rev* **57**(1) 111–117.

Schrlau MG, Dun NJ & Bau HH (2009) Cell electrophysiology with carbon nanopipettes. *ACS Nano* **3**(3) 563–568.

Schwab ME (2010) Functions of nogo proteins and their receptors in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* **11**(12) 799–811.

Schwartz AB, Cui XT, Weber DJ & Moran DW (2006) Brain-controlled interfaces: movement restoration with neural prosthetics. *Neuron* **52**(1) 205–220.

Schwartz AB, Moran DW & Reinato GA (2004) Differential representation of perception and action in the frontal cortex. *Science* **303**(5656) 380–383.

Scott SH (2004) Optimal feedback control and the neural basis of volitional motor control. *Nat Rev Neurosci* **5**(7) 532–546.

Scott SH (2008) Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. *J Physiol* **586**(5) 1217–1224.

Scott SH, Gribble PL, Graham KM & Cabel DW (2001) Dissociation between hand motion and population vectors from neural activity in motor cortex. *Nature* **413**(6852) 161–165.

Scott SH, Sergio LE & Kalaska JF (1997) Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. ii. activity of individual cells in dorsal premotor cortex and parietal area 5. *J Neurophysiol* **78**(5) 2413–2426.

Segundo JP, Moore GP, Stensaas LJ & Bullock TH (1963) Sensitivity of neurones in aplysia to temporal pattern of arriving impulses. *J Exp Biol* **40** 643–667.

Seitz RJ, Stephan KM & Binkofski F (2000) Control of action as mediated by the human frontal lobe. *Exp Brain Res* **133**(1) 71–80.

Seki K, Perlmutter SI & Fetz EE (2003) Sensory input to primate spinal cord is presynaptically inhibited during voluntary movement. *Nat Neurosci* **6**(12) 1309–1316.

Sergio LE, Hamel-Paquet C & Kalaska JF (2005) Motor cortex neural correlates of output kinematics and kinetics during isometric-force and arm-reaching tasks. *J Neurophysiol* **94**(4) 2353–2378.

Serruya MD, Hatsopoulos NG, Paninski L, Fellows MR & Donoghue JP (2002) Instant neural control of a movement signal. *Nature* **416**(6877) 141–142.

Shadlen MN & Newsome WT (1994) Noise, neural codes and cortical organization. *Curr Opin Neurobiol* **4**(4) 569–579.

Shadlen MN & Newsome WT (1998) The variable discharge of cortical neurons: implications for connectivity, computation, and information coding. *J Neurosci* **18**(10) 3870–3896.

Shen L & Alexander GE (1997) Preferential representation of instructed target location versus limb trajectory in dorsal premotor area. *J Neurophysiol* **77**(3) 1195–1212.

Shima K & Tanji J (2000) Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *J Neurophysiol* **84**(4) 2148–2160.

Shimazu H, Maier MA, Cerri G, Kirkwood PA & Lemon RN (2004) Macaque ventral premotor cortex exerts powerful facilitation of motor cortex outputs to upper limb motoneurons. *J Neurosci* **24**(5) 1200–1211.

Shinbrot T & Young W (2008) Why decussate? topological constraints on 3d wiring. *Anat Rec (Hoboken)* **291**(10) 1278–1292.

Shinkman PG, Bruce CJ & Pfingst BE (1974) Operant conditioning of single-unit response patterns in visual cortex. *Science* **184**(142) 1194–1196.

Shinoda Y, Sugiuchi Y, Izawa Y & Hata Y (2006) Long descending motor tract axons and their control of neck and axial muscles. *Prog Brain Res* **151** 527–563.

Shipman B, Finger IM & Guerra LR (1992) Osseointegrated implants in facial prosthetics. *Adv Ophthalmic Plast Reconstr Surg* **9** 297–298.

Shipp S (2005) The importance of being agranular: a comparative account of visual and motor cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **360**(1456) 797–814.

Shoham S, Halgren E, Maynard EM & Normann RA (2001) Motor-cortical activity in tetraplegics. *Nature* **413**(6858) 793.

Simeral JD, Kim SP, Black MJ, Donoghue JP & Hochberg LR (2011) Neural control of cursor trajectory and click by a human with tetraplegia 1000 days after implant of an intracortical microelectrode array. *J Neural Eng* **8**(2) 025027.

Singhal R, Bhattacharyya S, Orynbayeva Z, Vitol E, Friedman G & Gogotsi Y (2010) Small diameter carbon nanopipettes. *Nanotechnology* **21**(1) 015304.

Skinner BF (1938) *The Behavior of Organisms*.

Skinner BF (1989) From behaviorism to teaching machines to enjoying old age. *Current Contents: Social & Behavioral Sciences* 16.

Skoglund TS, Pascher R & Berthold CH (1997) The existence of a layer iv in the rat motor cortex. *Cereb Cortex* **7**(2) 178–180.

Smetana R, Juvin L, Dubuc R & Alford S (2010) A parallel cholinergic brainstem pathway for enhancing locomotor drive. *Nat Neurosci* **13**(6) 731–738.

Smith HM, Basmajian JV & Vanderstoep SF (1974) Inhibition of neighboring motoneurons in conscious control of single spinal motoneurons. *Science* **183**(128) 975–976.

Smith WS & Fetz EE (1989) Effects of synchrony between primate corticomotoneuronal cells on post-spike facilitation of muscles and motor units. *Neurosci Lett* **96**(1) 76–81.

Snyder LH, Batista AP & Andersen RA (1997) Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* **386**(6621) 167–170.

Softky WR & Koch C (1993) The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random epsps. *J Neurosci* **13**(1) 334–350.

Song W & Giszter SF (2011) Adaptation to a cortex-controlled robot attached at the pelvis and engaged during locomotion in rats. *J Neurosci* **31**(8) 3110–3128.

Spataro L, Dilgen J, Retterer S, Spence AJ, Isaacson M, Turner JN & Shain W (2005) Dexamethasone treatment reduces astroglia responses to inserted neuroprosthetic devices in rat neocortex. *Exp Neurol* **194**(2) 289–300.

Spinelli DN & Jensen FE (1979) Plasticity: the mirror of experience. *Science* **203**(4375) 75–78.

Sprigg N & Bath PMW (2009) Speeding stroke recovery? a systematic review of amphetamine after stroke. *J Neurol Sci* **285**(1-2) 3–9.

Stark E, Drori R & Abeles M (2006) Partial cross-correlation analysis resolves ambiguity in the encoding of multiple movement features. *J Neurophysiol* **95**(3) 1966–1975.

Stark E, Drori R & Abeles M (2009) Motor cortical activity related to movement kinematics exhibits local spatial organization. *Cortex* **45**(3) 418–431.

Steege TD, Robbins CA & Wyler AR (1982) Operant conditioning of single unit activity in parietal cortex. *Brain Res* **231**(2) 309–324.

Stein RB (1965) A theoretical analysis of neuronal variability. *Biophys J* **5** 173–194.

Stein RB, Aoyagi Y, Mushahwar VK & Prochazka A (2002) Limb movements generated by stimulating muscle, nerve and spinal cord. *Arch Ital Biol* **140**(4) 273–281.

Stepien AE & Arber S (2008) Probing the locomotor conundrum: descending the 'v' interneuron ladder. *Neuron* **60**(1) 1–4.

Steriade M, Timofeev I & Grenier F (2001) Natural waking and sleep states: a view from inside neocortical neurons. *J Neurophysiol* **85**(5) 1969–1985.

Stoodley CJ & Schmahmann JD (2010) Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex* **46**(7) 831–844.

Strumwasser F (1958) Long-term recording' from single neurons in brain of unrestrained mammals. *Science* **127**(3296) 469–470.

Stuettgen MC & Schwarz C (2008) Psychophysical and neurometric detection performance under stimulus uncertainty. *Nat Neurosci* .

Sullivan JE & Hedman LD (2008) Sensory dysfunction following stroke: incidence, significance, examination, and intervention. *Top Stroke Rehabil* **15**(3) 200–217.

Suminski AJ, Tkach DC, Fagg AH & Hatsopoulos NG (2010) Incorporating feedback from multiple sensory modalities enhances brain-machine interface control. *J Neurosci* **30**(50) 16777–16787.

Suminski AJ, Tkach DC & Hatsopoulos NG (2009) Exploiting multiple sensory modalities in brain-machine interfaces. *Neural Netw* **22**(9) 1224–1234.

Sur M, Garraghty PE & Roe AW (1988) Experimentally induced visual projections into auditory thalamus and cortex. *Science* **242**(4884) 1437–1441.

Szuts TA, Fadeyev V, Kachiguine S, Sher A, Grivich MV, Agrochao M, Hottowy P, Dabrowski W, Lubenov EV, Siapas AG et al. (2011) A wireless multi-channel neural amplifier for freely moving animals. *Nat Neurosci* **14**(2) 263–269.

Taga G (1995) A model of the neuro-musculo-skeletal system for human locomotion. i. emergence of basic gait. *Biol Cybern* **73**(2) 97–111.

Talwar SK, Xu S, Hawley ES, Weiss SA, Moxon KA & Chapin JK (2002) Rat navigation guided by remote control. *Nature* **417**(6884) 37–38.

Tandon S, Kambi N & Jain N (2008) Overlapping representations of the neck and whiskers in the rat motor cortex revealed by mapping at different anaesthetic depths. *Eur J Neurosci* **27**(1) 228–237.

Tankus A, Yeshurun Y, Flash T & Fried I (2009) Encoding of speed and direction of movement in the human supplementary motor area. *J Neurosurg* **110**(6) 1304–1316.

Taub E, Ellman SJ & Berman AJ (1966) Deafferentation in monkeys: effect on conditioned grasp response. *Science* **151**(710) 593–594.

Taub E, Griffin A, Uswatte G, Gammons K, Nick J & Law CR (2011) Treatment of congenital hemiparesis with pediatric constraint-induced movement therapy. *J Child Neurol* **26**(9) 1163–1173.

Taub E, Miller NE, Novack TA, Cook EW, Fleming WC, Nepomuceno CS, Connell JS & Crago JE (1993) Technique to improve chronic motor deficit after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* **74**(4) 347–354.

Taylor DM, Tillery SIH & Schwartz AB (2002) Direct cortical control of 3d neuroprosthetic devices. *Science* **296**(5574) 1829–1832.

Taylor DM, Tillery SIH & Schwartz AB (2003) Information conveyed through brain-control: cursor versus robot. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* **11**(2) 195–199.

Tazerart S, Vinay L & Brocard F (2008) The persistent sodium current generates pacemaker activities in the central pattern generator for locomotion and regulates the locomotor rhythm. *J Neurosci* **28**(34) 8577–8589.

Tehovnik EJ (1996) Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses. *J Neurosci Methods* **65**(1) 1–17.

Teich MC, Heneghan C, Lowen SB, Ozaki T & Kaplan E (1997) Fractal character of the neural spike train in the visual system of the cat. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis* **14**(3) 529–546.

Thabit MN, Ueki Y, Koganemaru S, Fawi G, Fukuyama H & Mima T (2010) Movement-related cortical stimulation can induce human motor plasticity. *J Neurosci* **30**(34) 11529–11536.

Thallmair M, Metz GA, Z'Graggen WJ, Raineteau O, Kartje GL & Schwab ME (1998) Neurite growth inhibitors restrict plasticity and functional recovery following corticospinal tract lesions. *Nat Neurosci* **1**(2) 124–131.

Thompson AK, Chen XY & Wolpaw JR (2009) Acquisition of a simple motor skill: task-dependent adaptation plus long-term change in the human soleus h-reflex. *J Neurosci* **29**(18) 5784–5792.

Thorndike EL (1898) Animal intelligence: An experimental study of the associative processes in animals. *American Psychologist* **53** 1125–1127.

Thorndike EL (1911) *Animal Intelligence*.

Tkach D, Reimer J & Hatsopoulos NG (2007) Congruent activity during action and action observation in motor cortex. *J Neurosci* **27**(48) 13241–13250.

Todorov E (2000) Direct cortical control of muscle activation in voluntary arm movements: a model. *Nat Neurosci* **3**(4) 391–398.

Todorov E (2004) Optimality principles in sensorimotor control. *Nat Neurosci* **7**(9) 907–915.

Todorov E (2009) Efficient computation of optimal actions. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**(28) 11478–11483.

Todorov E & Jordan MI (2002) Optimal feedback control as a theory of motor coordination. *Nat Neurosci* **5**(11) 1226–1235.

Topchiy IA, Wood RM, Peterson B, Navas JA, Rojas MJ & Rector DM (2009) Conditioned lick behavior and evoked responses using whisker twitches in head restrained rats. *Behav Brain Res* **197**(1) 16–23.

Tresch MC & Jarc A (2009) The case for and against muscle synergies. *Curr Opin Neurobiol* **19**(6) 601–607.

Tsitolovsky L, Babkina N & Shvedov A (2004) A comparison of neuronal reactions during classical and instrumental conditioning under similar conditions. *Neurobiol Learn Mem* **81**(1) 82–95.

Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, Tauchmann ML, Georges J, Yoshihiro A, Tillery SIH & Tyler WJ (2010) Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. *Neuron* **66**(5) 681–694.

Tufail Y, Yoshihiro A, Pati S, Li MM & Tyler WJ (2011) Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound. *Nat Protoc* **6**(9) 1453–1470.

Tyroch AH, Davis JW, Kaups KL & Lorenzo M (1997) Spinal cord injury. a preventable public burden. *Arch Surg* **132**(7) 778–781.

Umilta MA, Escola L, Intskirveli I, Grammont F, Rochat M, Caruana F, Jezzini A, Gallese V & Rizzolatti G (2008) When pliers become fingers in the monkey motor system. *Proc Natl Acad Sci U S A* **105**(6) 2209–2213.

Ushiba J (2010) [brain-machine interface–current status and future prospects]. *Brain Nerve* **62**(2) 101–111.

Uylings HBM, Groenewegen HJ & Kolb B (2003) Do rats have a prefrontal cortex? *Behav Brain Res* **146**(1-2) 3–17.

Vaadia E (1989) Single-unit activity related to active localization of acoustic and visual stimuli in the frontal cortex of the rhesus monkey. *Brain Behav Evol* **33**(2-3) 127–131.

Vaadia E, Haalman I, Abeles M, Bergman H, Prut Y, Slovin H & Aertsen A (1995) Dynamics of neuronal interactions in monkey cortex in relation to behavioural events. *Nature* **373**(6514) 515–518.

Valero-Cuevas FJ, Venkadesan M & Todorov E (2009) Structured variability of muscle activations supports the minimal intervention principle of motor control. *J Neurophysiol* **102**(1) 59–68.

van den Berg MEL, Castellote JM, Mahillo-Fernandez I & de Pedro-Cuesta J (2010) Incidence of spinal cord injury worldwide: a systematic review. *Neuroepidemiology* **34**(3) 184–92; discussion 192.

van Hedel HJA & Dietz V (2010) Rehabilitation of locomotion after spinal cord injury. *Restor Neurol Neurosci* **28**(1) 123–134.

van Ingen Schenau GJ, Boots PJ, de Groot G, Snackers RJ & van Woensel WW (1992) The constrained control of force and position in multi-joint movements. *Neuroscience* **46**(1) 197–207.

van Ingen Schenau GJ, Dorssers WM, Welter TG, Beelen A, de Groot G & Jacobs R (1995) The control of mono-articular muscles in multijoint leg extensions in man. *J Physiol* **484 (Pt 1)** 247–254.

Velliste M, Perel S, Spalding MC, Whitford AS & Schwartz AB (2008) Cortical control of a prosthetic arm for self-feeding. *Nature* **453** 1098–101.

Venkatraman S, Elkabany K, Long JD, Yao Y & Carmena JM (2009) A system for neural recording and closed-loop intracortical microstimulation in awake rodents. *IEEE Trans Biomed Eng* **56**(1) 15–22.

Vidal JJ (1973) Toward direct brain-computer communication. *Annu Rev Biophys Bioeng* **2** 157–180.

Vigand P (2011) *Legume vert*.

Vitek JL (2002) Mechanisms of deep brain stimulation: excitation or inhibition. *Mov Disord* **17 Suppl 3** S69–S72.

von Economo CF & Koskinas GN (1925) Die cytoarchitektonik der hirnrinde des erwachsenen menschen. *Springer, Wien* .

von Heimendahl M, Itskov PM, Arabzadeh E & Diamond ME (2007) Neuronal activity in rat barrel cortex underlying texture discrimination. *PLoS Biol* **5**(11) e305.

Wakabayashi T & Kuroda T (1977) Effect of stimulation with impulse trains of various patterns, including adaptational type, on frog's nerve-muscle and spinal reflex preparations. *Tohoku J Exp Med* **121**(3) 219–229.

Wakabayashi T & Kuroda T (1977) Responses of crayfish muscle preparations to nerve stimulation with various patterns of impulse sequence. effects of intermittent, intercalated and adaptational types of impulse sequence. *Tohoku J Exp Med* **121**(3) 207–218.

Walker WC & Pickett TC (2007) Motor impairment after severe traumatic brain injury: A longitudinal multicenter study. *J Rehabil Res Dev* **44**(7) 975–982.

Watanabe H & Mizunami M (2007) Pavlov's cockroach: classical conditioning of salivation in an insect. *PLoS One* **2**(6) e529.

Watanabe M & Munoz DP (2009) Neural correlates of conflict resolution between automatic and volitional actions by basal ganglia. *Eur J Neurosci* **30**(11) 2165–2176.

Watson JB (1913) Psychology as the behaviorist views it. *Psychological Review* **20** 158–177.

Watt D & Lefebvre L (2001) Effects of altered gravity on spinal cord excitability. first research on the international space station, in *A.I.A.A. Conference on International Space Station Utilization*, paper 2001-4939, Cape Canaveral, Florida.

Weiler N, Wood L, Yu J, Solla SA & Shepherd GMG (2008) Top-down laminar organization of the excitatory network in motor cortex. *Nat Neurosci* **11**(3) 360–366.

Weinrich M & Wise SP (1982) The premotor cortex of the monkey. *J Neurosci* **2**(9) 1329–1345.

Weinrich M, Wise SP & Mauritz KH (1984) A neurophysiological study of the premotor cortex in the rhesus monkey. *Brain* **107 (Pt 2)** 385–414.

Weiss T, Miltner WHR, Liepert J, Meissner W & Taub E (2004) Rapid functional plasticity in the primary somatomotor cortex and perceptual changes after nerve block. *Eur J Neurosci* **20**(12) 3413–3423.

Werber B (2001) *L'Ultime Secret*.

Werner W, Bauswein E & Fromm C (1991) Static firing rates of premotor and primary motor cortical neurons associated with torque and joint position. *Exp Brain Res* **86**(2) 293–302.

Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, Kim J, Biggs SJ, Srinivasan MA & Nicolelis MA (2000) Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* **408**(6810) 361–365.

Wiesel TN & Hubel DH (1963) Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cats lateral geniculate body. *J Neurophysiol* **26** 978–993.

Wiesel TN & Hubel DH (1963) Single-cell responses in striate cortex of kittens deprived of vision in one eye. *J Neurophysiol* **26** 1003–1017.

Wilson AM, Watson JC & Lichtwark GA (2003) Biomechanics: A catapult action for rapid limb protraction. *Nature* **421**(6918) 35–36.

Wilson BS & Dorman MF (2008) Cochlear implants: current designs and future possibilities. *J Rehabil Res Dev* **45**(5) 695–730.

Wise SP & Jones EG (1977) Cells of origin and terminal distribution of descending projections of the rat somatic sensory cortex. *J Comp Neurol* **175**(2) 129–157.

Wolf PD (2008) *Thermal Considerations for the Design of an Implanted Cortical Brain-Machine Interface (BMI)*, CRC Press.

Wolpaw JR & McFarland DJ (2004) Control of a two-dimensional movement signal by a noninvasive brain-computer interface in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**(51) 17849–17854.

Wonders CP & Anderson SA (2006) The origin and specification of cortical interneurons. *Nat Rev Neurosci* **7**(9) 687–696.

Wood F, Black MJ, Vargas-Irwin C, Fellows M & Donoghue JP (2004) On the variability of manual spike sorting. *IEEE Trans Biomed Eng* **51**(6) 912–918.

Wu W, Black MJ, Mumford D, Gao Y, Bienenstock E & Donoghue JP (2004) Modeling and decoding motor cortical activity using a switching kalman filter. *IEEE Trans Biomed Eng* **51**(6) 933–942.

Wu W, Gao Y, Bienenstock E, Donoghue JP & Black MJ (2006) Bayesian population decoding of motor cortical activity using a kalman filter. *Neural Comput* **18**(1) 80–118.

Wu W, Shaikhouni A, Donoghue JP & Black MJ (2004) Closed-loop neural control of cursor motion using a kalman filter. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **6** 4126–4129.

Wyler AR (1983) Interneuronal synchrony in precentral cortex of monkeys during operant conditioning. *Exp Neurol* **80**(3) 697–707.

Wyler AR (2005) http://www.allenwyler.com/awbio.htm.

Wyler AR, Burchiel KJ & Robbins CA (1979) Operant control of precentral neurons in monkeys: evidence against open loop control. *Brain Res* **171**(1) 29–39.

Wyler AR & Fetz EE (1974) Behavioral control of firing patterns of normal and abnormal neurons in chronic epileptic cortex. *Exp Neurol* **42**(2) 448–464.

Wyler AR & Finch CA (1978) Operant conditioning of tonic firing patterns from precentral neurons in monkey neocortex. *Brain Res* **146**(1) 51–68.

Wyler AR & Prim MM (1976) Operant conditioning of tonic neuronal firing rates from single units in monkey motor cortex. *Brain Res* **117**(3) 498–502.

Wyndaele M & Wyndaele JJ (2006) Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord* **44**(9) 523–529.

Xerri C, Merzenich MM, Jenkins W & Santucci S (1999) Representational plasticity in cortical area 3b paralleling tactual-motor skill acquisition in adult monkeys. *Cereb Cortex* **9**(3) 264–276.

Xerri C, Merzenich MM, Peterson BE & Jenkins W (1998) Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys. *J Neurophysiol* **79**(4) 2119–2148.

Yang PJ & Temenoff JS (2009) Engineering orthopedic tissue interfaces. *Tissue Eng Part B Rev* **15**(2) 127–141.

Yin HH (2010) The sensorimotor striatum is necessary for serial order learning. *J Neurosci* **30**(44) 14719–14723.

Yu BM, Ryu SI, Santhanam G, Churchland MM & Shenoy KV (2004) Improving neural prosthetic system performance by combining plan and peri-movement activity. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* **6** 4516–4519.

Zach N, Inbar D, Grinvald Y, Bergman H & Vaadia E (2008) Emergence of novel representations in primary motor cortex and premotor neurons during associative learning. *J Neurosci* **28**(38) 9545–9556.

Zhuang J, Truccolo W, Vargas-Irwin C & Donoghue JP (2010) Decoding 3-d reach and grasp kinematics from high-frequency local field potentials in primate primary motor cortex. *IEEE Trans Biomed Eng* **57**(7) 1774–1784.

Zilles K & Amunts K (2010) Centenary of brodmann's map–conception and fate. *Nat Rev Neurosci* **11**(2) 139–145.

Zimny ML & Wink CS (1991) Neuroreceptors in the tissues of the knee joint. *J Electromyogr Kinesiol* **1**(3) 148–157.

Zohary E, Shadlen MN & Newsome WT (1994) Correlated neuronal discharge rate and its implications for psychophysical performance. *Nature* **370**(6485) 140–143.