



Contrôle musculaire cortical des mouvements spontanés chez les nouveau-nés humains

Hoshinori Kanazawa, ^{1,2}Masahiko Kawai, ¹Takahiro Kinai, ³Kougorou Iwanaga, ¹Tatsuya Mima ⁴and Toshio Heike¹

²Japan Society for the Promotion of Science, 102-0083 Tokyo, Japan ³Morinomiya University of Medical Sciences, Osaka, Japan

⁴Human Brain Research Center, Kyoto University, Kyoto, Japan

RÉSUMÉ

Des études anatomiques montrent l'existence de projections neuronales corticomotrices dans la moelle épinière avant la naissance, mais on ne sait pas si le cortex moteur primaire est le moteur de l'activité musculaire dans les mouvements "spontanés" du nouveau-né. Pour étudier cette question, nous avons calculé la cohérence corticomusculaire (CMC) et la causalité de Granger chez les nouveau-nés humains.

La CMC est largement utilisée comme un indice de la connectivité fonctionnelle entre le cortex moteur primaire et les muscles des membres, et la causalité de Granger est utilisée dans de nombreux champs de la science pour détecter la direction de la cohérence.

Pour calculer la CMC et la causalité de Granger, nous avons utilisé l'électroencéphalographie (EEG) pour mesurer l'activité de la région corticale qui régit les muscles des jambes, et l'électromyographie de surface (EMG) des muscles tibiaux antérieur droit et gauche, chez 15 nouveau-nés à terme et prématurés en bonne santé, lors de mouvements spontanés sans aucune stimulation externe.

Nous avons constaté que 17 muscles des jambes (10 à droite, 7 à gauche) chez 12 nouveau-nés montraient une CMC significative, dont l'amplitude significative était corrélée avec l'âge postnatal uniquement dans la bande de fréquence bêta. Une analyse plus poussée a révélé un entraînement causal de Granger de l'EEG à l'EMG dans 14 muscles de la jambe.

Notre recherche suggère que le cortex moteur primaire dirige l'activité musculaire lorsque les nouveau-nés bougent leurs membres.

De plus, la corrélation positive entre l'amplitude de la CMC et l'âge postnatal suggère que **la communication corticomusculaire commence à se développer pendant le stade néonatal**. Ce processus peut faciliter l'intégration sensori-motrice et le développement dépendant de l'activité.

INTRODUCTION

Les nouveau-nés humains bougent librement leur corps même peu après leur naissance (van der Meer et al., 1995 ; von Hofsten, 2004).

Certains de ces mouvements semblent être des actions volontaires et spontanées, tandis que d'autres ressemblent à des réponses automatiques et à des réflexes primitifs.

La question de savoir si le mouvement d'un nouveau-né est sous contrôle spontané reste sans réponse.

Le contrôle cortical de l'activité musculaire est une condition physiologique préalable à la génération d'une action spontanée.

Le développement du tractus corticospinal (CST) a donc fait l'objet de nombreuses études. Les expériences sur les animaux et les autopsies chez l'homme montrent que le TCC existe anatomiquement à la naissance, et que sa microstructure change de façon spectaculaire au fur et à mesure de sa maturation (Kuypers, 1962 ; Eyre et al., 2000 ; ten Donkelaar et al., 2004). En outre, la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) du cortex moteur néonatal peut évoquer des décharges d'unités motrices via la TSC, avec des vitesses de conduction qui augmentent pendant la petite enfance et reflète la myélinisation neuronale (Armand et al., 1994 ; Müller et al., 1994 ; Olivier et al., 1997 ; Eyre et al., 2000, 2001 ; Fietzek et al., 2000).

Des études animales ont apporté des preuves essentielles que ce processus de développement nécessite l'activité à la fois du cortex moteur et des muscles, appelée développement dépendant de l'activité (Martin et al., 2004, 2007 ; Martin, 2005 ; Chakrabarty et al., 2009 ; Friel et al., 2012).

Bien que des études antérieures concernant les mouvements néonataux humains aient suggéré une association temporelle entre les signaux de l'électroencéphalographie (EEG) et les mouvements des membres (Milh et al., 2007 ; Thorsteinsson

et al., 2010), la communication fonctionnelle entre l'activité corticale et musculaire spontanée, et sa direction, n'a pas été étudiée.

La cohérence corticomusculaire (CMC) mesure quantitativement le degré de contrôle cortical sur l'activité musculaire en utilisant des données sur l'activité cérébrale comme l'EEG et l'électromyographie (EMG).

Ces méthodes sont non invasives et adaptées à l'étude des mouvements spontanés naturels (Conway et al., 1995 ; Halliday et al., 1995, 1998 ; Mima & Hallett, 1999a). Parce que la synchronisation de l'activité oscillante neuronale est pensée pour refléter la communication fonctionnelle (Gray et al., 1989), la CMC (principalement dans la bande de fréquence bêta, 14-32 Hz) est probablement le reflet de la connectivité fonctionnelle au sein du système moteur, en particulier les commandes efférentes du cortex au muscle.

Bien que l'on suppose que l'activité oscillatoire neurale dans le système corticospinal n'a pas atteint sa maturité chez les jeunes enfants (Farmer et al., 2007 ; James et al., 2008 ; Petersen et al., 2010), Graziadio et al. (2010) ont rapporté une CMC significative dans ce groupe d'âge (4-12 ans) et son augmentation en amplitude avec l'âge.

Ainsi, même le nouveau-né humain peut avoir une CMC significative.

La CMC est mesurée comme une corrélation entre les signaux, mais elle ne fournit pas d'informations directionnelles. Plusieurs méthodes de calcul ont été proposées pour résoudre ce problème, et la causalité de Granger, basée sur la prévisibilité, est l'une des méthodes les plus puissantes et les plus utilisées (Granger, 1969 ; Seth, 2008, 2010).

Pour tester la direction de la communication corticomusculaire fonctionnelle pendant les mouvements spontanés au stade précoce du développement, nous avons calculé la causalité CMC et Granger des signaux EEG et

EMG de nouveau-nés sains à terme et prématurés à des âges équivalents au terme.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

SUJETS

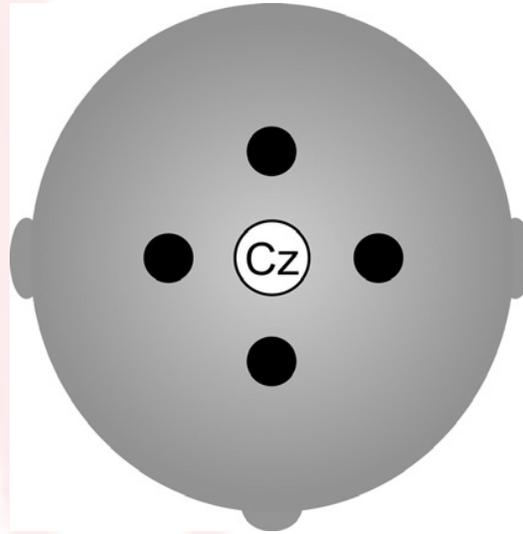
Quinze nouveau-nés sains à terme et prématurés (huit hommes, sept femmes ; terme complet - 5, prématuré - 10), âgés de 36 à 42 semaines (post-conception), ont participé à cette expérience 5-67 jours après leur naissance à l'hôpital universitaire de Kyoto. Aucun des sujets ne présentait de troubles neurologiques, notamment une hémorragie intraventriculaire, des anomalies chromosomiques ou une infection congénitale. Cette étude a été menée conformément à la déclaration d'Helsinki. L'approbation éthique a été obtenue auprès du comité d'éthique de l'école supérieure et de la faculté de médecine de l'université de Kyoto, et le consentement écrit et éclairé des parents a été obtenu avant chaque procédure.

Enregistrement et prétraitement

L'EEG a été enregistré à partir de la zone sensorimotrice primaire pour les muscles des jambes (Cz selon le système international 10/20) avec quatre électrodes sur-arrondissantes (distance interélectrode - 2 cm au Cz ; Mima & Hallett, 1999b). L'électrode de référence pour l'enregistrement a été placée au FPz, et l'électrode de masse a été placée au nasion. Pour augmenter la résolution spatiale du signal EEG, la dérivation de Hjorth a été appliquée, où la tension moyenne de quatre électrodes environnantes a été utilisée comme référence (Fig. 1).

Fig. 1. Une dérivation majeure améliorant la résolution spatiale est préférable pour la cohérence corticomusculaire. Cette méthode utilise comme référence la tension moyenne de quatre électrodes supplémentaires autour de la zone cible,

qui est la zone sensorimotrice primaire pour les muscles de la jambe (Cz selon le système international 10/20).



Les enregistrements du nouveau-né ont été effectués dans des conditions de calme et d'éveil dans le bras de l'expérimentateur (environ 60 minutes au total ;



Fig. 2). La prise de conscience s'est faite sur le site été confirmé en vérifiant si l'EEG montrait une alternance de

traces, qui indique l'état de sommeil infantile (Eyre, 1992). Les contractions musculaires spontanées de plus de 2 s ont été sélectionnées séparément pour l'AT droit et l'AT gauche. La période de contraction musculaire était définie car le temps pendant lequel l'amplitude de l'EMG était supérieure de deux écarts types (ET) à celle mesurée pendant la période de repos de base.

Les périodes stables sans artéfacts (durée - 1 s) ont été extraites, à l'exclusion de la période initiale et de la période de transition de 0,5 s finale (**Fig. 3**).

Enfin, 300 s de périodes de contraction stables ont été sélectionnées pour les TA gauche et droite de chaque nouveau-né comme signaux EEG et EMG pour l'analyse. Les signaux EEG rectifié d'EMG ont été segmentés en époques de 0,5 s, détendus et fenêtrés avec une fenêtre de Hanning.

ANALYSE

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel MATLAB (Matlab version 8.1 ; Mathworks, Natick, MA, USA).

Tout d'abord, pour mesurer quantitativement la connectivité fonctionnelle corticomusculaire, le CMC a été calculé. Le CMC est une extension de la corrélation de Pearson coefficient dans le domaine des fréquences, et va de 0 à 1, 1 indiquant des signaux identiques (c'est-à-dire une corrélation parfaite). Le CMC entre le signal i et le signal j peut être obtenu en normalisant le carré de la croix-spectre par l'auto-spectre, en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Coh}_{ij}(f) = \text{Coh}_{ji}(f) = \frac{|S_{ij}(f)|^2}{S_{ii}(f)S_{jj}(f)}$$

Dans cette équation, $S_{ii}(f)$, $S_{jj}(f)$ et $S_{ij}(f)$ sont des valeurs d'auto- et de cross-spectra à une fréquence f , qui sont calculées en utilisant une transformation rapide de Fourier.

Ensuite, pour tester la relation entre le développement et la connectivité fonctionnelle cortico-musculaire, la corrélation de Pearson coefficient entre le CMC et l'âge postnatal a été déterminée, après avoir appliqué une transformation de tangente hyperbolique en arc sur le CMC. Cette relation a été déterminée en utilisant une corrélation pondérée coefficient, avec comme poids le nombre de jambes de chaque sujet.

Troisièmement, pour étudier la direction de la connectivité corticomusculaire de façon significative, nous avons calculé la causalité spectrale de Granger en utilisant un modèle d'auto-régression bivarié d'ordre 50 (Seth, 2010). Le modèle d'auto-régression bivarié peut être décrit comme suit :

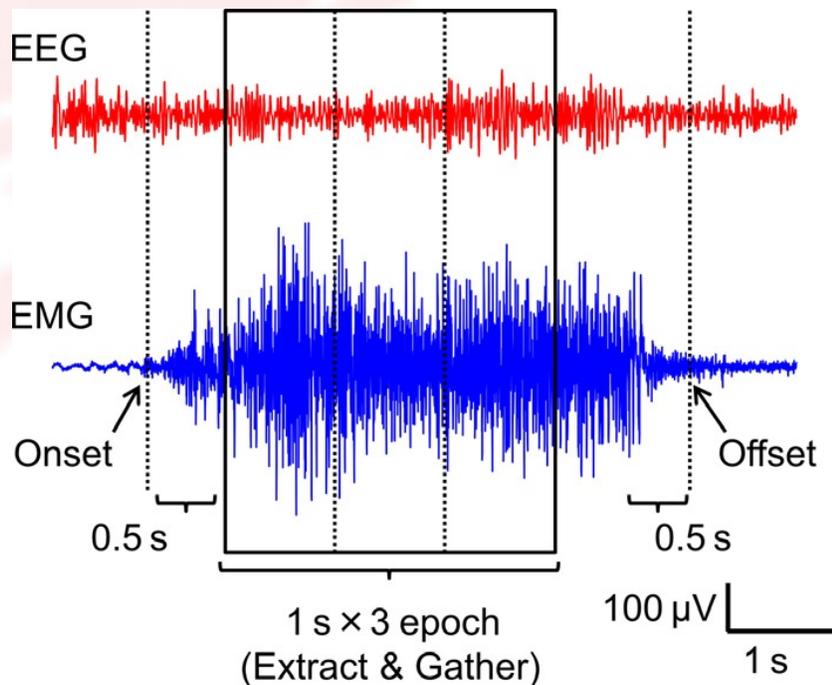


fig 3

fig 3 : Signaux EEG (supérieur) et EMG (inférieur) représentatifs. Les lignes pointillées indiquent une période de contraction du muscle TA. Après avoir exclu les périodes de transition initiales et final 0,5 s, le rectangle (trois époques) a été sélectionné pour l'analyse de ce graphique.

$$X_t = \sum_{k=1}^p A_k X_{t-k} + E_t$$

où X est le vecteur bidimensionnel représentant le signal i et signal j au temps t, A est le modèle coefficient, p est l'ordre du modèle, et E est le bruit blanc. Les propriétés spectrales du signal X(f) peuvent être obtenues par transformation en z de l'équation ci-dessus :

$$X(f) = A(f)^{-1} E(f) = H(f) E(f)$$

où H(f) est une fonction de transfert du système. La matrice spectrale S(f) est ensuite calculée à l'aide de la formule avec le bruit blanc résiduel Σ :

$$S(f) = X(f)X(f)^* = H(f)\Sigma H(f)^*$$

Enfin, la causalité spectrale de Granger, qui est calculée pour toutes les fréquences du signal j au signal i, est définie comme suit :

$$I_{j \rightarrow i}(f) = -\ln \left(1 - \frac{\left(\sum_{jj} - \frac{\sum_{ij}^2}{\sum_{ii}} \right) |H_{ij}(f)|^2}{S_{ii}(f)} \right)$$

Une causalité significative CMC et Granger a été définie comme étant supérieure à la limite de 95% confiance, qui a été calculée en utilisant un test de permutation répété (100 passages), au hasard shuffling EEG et EMG données (Brovelli et al., 2004 ; Maris et al., 2007 ; Bollimunta et al., 2011). La limite de 95 % confiance pour la CMC dans cette étude était de 0,005, et la causalité de Granger a été calculée individuellement pour chaque sujet.

RÉSULTATS

Les 15 nouveau-nés ont tous terminé l'étude, et 300 s de données représentant les contractions musculaires ont été sélectionnées pour chaque TA de chaque nouveau-né. Étant donné qu'une analyse préliminaire n'a révélé aucune différence de CMC entre le terme et le prématuré, ni entre la droite et la gauche, et que le nombre de sujets était trop faible pour effectuer une analyse de sous-groupes, les données de tous les sujets ont été mises en commun pour l'analyse.

Les spectres de puissance de l'EEG et de l'EMG ont culminé à 9 Hz (plage - 8-11 Hz) et 9 Hz (plage - 5-22 Hz), respectivement, et tous deux ont diminué progressivement jusqu'à 50 Hz (Fig. 4A et B).

Douze des 15 nouveau-nés (10 TA droits et sept TA gauches) ont présenté des CMC $> 0,005$ (moyenne - 0,0077 ; plage - 0,006-0,008 ; Fig. 4C). Les fréquences qui contenaient les valeurs maximales des CMC se trouvaient dans la bande alpha (8-12 Hz dans six AT), la bande bêta (13-30 Hz dans sept AT) et la bande gamma (30-55 Hz dans quatre AT). De multiples pics de CMC ont été observés dans les AT de five.

Cependant, les pics secondaires étaient très faibles par rapport aux pics primaires et, par conséquent, pour l'analyse, nous nous sommes concentrés sur les pics maximaux pour chaque AT. L'âge postnatal et l'amplitude de la CMC étaient significatives

Nous avons calculé la corrélation entre l'amplitude de la CMC et l'âge pour chaque fréquence séparément.

Il y avait une corrélation significative dans la bande bêta ($r = 0,96$, $P = 0,0028$), mais pas dans les bandes alpha ou gamma ($r = 0,35$, $P = 0,50$; $r = 0,63$, $P = 0,37$, respectivement).

En revanche, il n'y avait pas de corrélation significative entre l'âge postnatal et la puissance f EEG ou EMG ($r = 0,03$, $P = 0,90$; $r = 0,22$, $P = 0,40$, respectivement).

Nous avons ensuite testé les différences de fréquences de crête (médiane - gamme) entre la CMC (18 Hz - 8-51 Hz), l'EEG (9 Hz - 8-11 Hz) et l'EMG (9 Hz - 5-22 Hz).

Le test de Bartlett confirmé a montré que ces données n'étaient pas normalement distribuées, c'est pourquoi nous avons utilisé le test non paramétrique de Friedman et un test post hoc de Wilcoxon sur la somme des rangs.

Nous avons trouvé significativement des différences pour la CMC par rapport à l'EEG ($P = 0,002$), la CMC vs. EMG ($P = 0,007$), but not for EEG vs. EMG ($P = 0,48$)

Nous avons effectué une analyse de causalité spectrale de Granger pour les 17 AT qui a montré une CMC significative.

Quatorze d'entre eux ont montré une causalité de Granger descendante du cortex à l'AT (sept AT droits et sept AT gauches). Six de ces TA (quatre TA droits et deux TA gauches) ont également montré une causalité de Granger ascendante de l'EMG à l'EEG (c'est-à-dire une connectivité bidirectionnelle).

Les trois autres AT de droite n'ont montré qu'une causalité de Granger ascendante de l'EMG à l'EEG (**Fig. 6**).

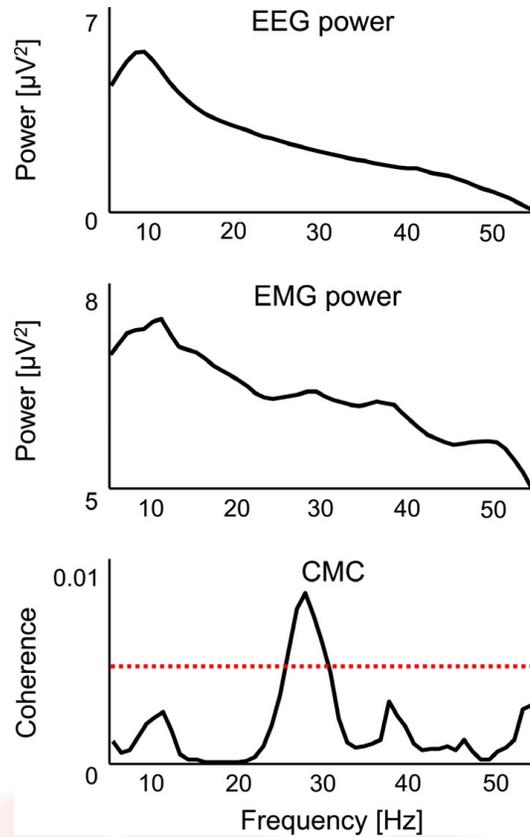


Fig. 4. Données représentatives des puissances spectrales EEG et EMG (A et B), et de la CMC (C). La ligne pointillée indique une limite de 95% confiance. **Ainsi, ce sujet a une CMC significative entre 25 et 30 Hz.**

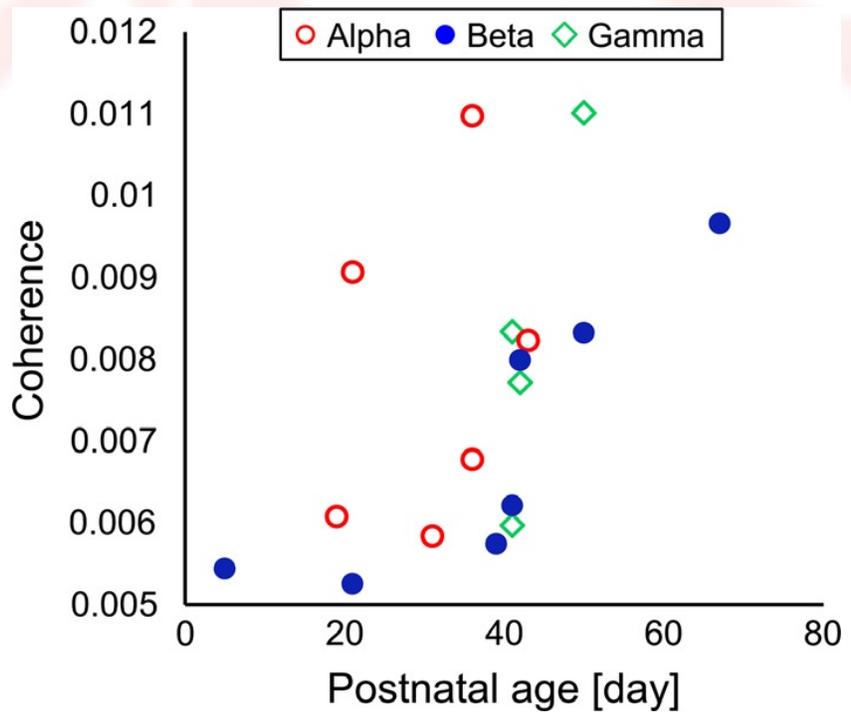


Fig. 5. Relation entre la CMC et l'âge postnatal. Le cercle ouvert, cercle plein, et le carré indiquent la bande de fréquences (alpha, bêta et gamma) de la CMC de pointe. **La CMC est significative et est positivement corrélée avec l'âge postnatal (corrélacion de Pearson, $r = 0,67$, $P = 0,0055$).**

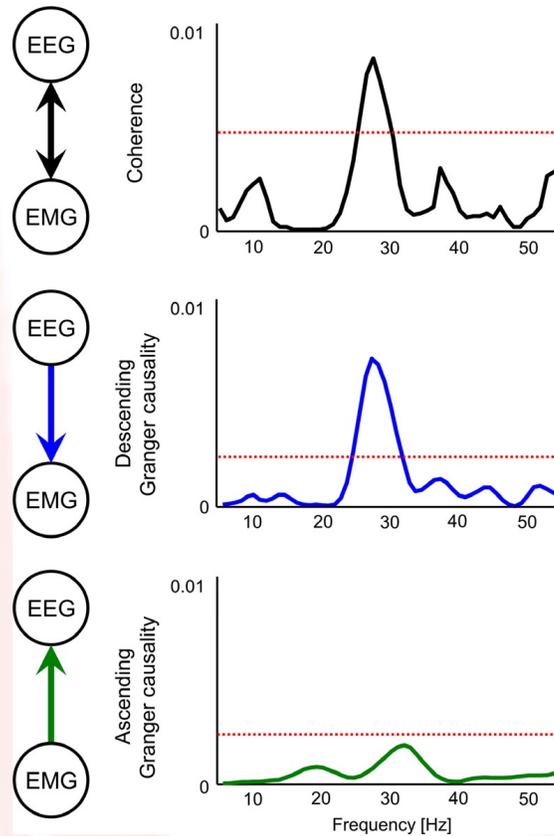


Fig. 6. Données représentatives de la causalité CMC et Granger. Les lignes en pointillés dans chaque graphique indiquent les limites de 95% de significativité. La causalité de Granger descendante va de l'EEG à l'EMG (graphique du milieu), et la causalité de Granger ascendante va de l'EMG à l'EEG (graphique du bas). **Ainsi, ce nouveau-né avait une causalité de Granger descendante unidirectionnelle.**

DISCUSSION

La recherche comportementale a proposé que les nouveau-nés humains se déplacent de manière pure (van der Meer et al., 1995 ; von Hofsten, 2004).

Dans cette étude, nous avons utilisé des techniques électrophysiologiques pour découvrir deux importants points physiologiques concernant les mouvements spontanés du nouveau-né.

Premièrement, en calculant la CMC, nous avons démontré la connectivité fonctionnelle entre le cortex et le muscle.

Deuxièmement, en calculant la causalité de Granger pour significatif CMCs, nous avons montré que la connectivité cortico-musculaire descend principalement du cortex vers les muscles.

Ces résultats indiquent que ***le cortex néonatal est le moteur de l'activité musculaire***, ce qui suggère que les nouveau-nés bougent leurs membres de manière spontanée, en plus des mouvements basés sur des réflexes.

Comme le TSC descendant est une voie courante pour les mouvements spontanés (Haggard, 2008), les mouvements spontanés et non spontanés peuvent être détectés lorsque l'activité musculaire est entraînée par le cortex moteur via le TSC.

La CST existe déjà pendant les premiers stades post-nataux, et se développe même pendant la période prénatale chez l'homme (Koh & Eyre, 1988 ; Eyre et al., 2000 ; ten Donkelaar et al., 2004).

La microstructure de la TSC change considérablement au cours du développement postnatal, avec l'augmentation du nombre de synapses et de dendrites, et la localisation des terminaisons des neurones corticaux.

Des études animales montrent que ces changements nécessitent une activité corticale spontanée, décrite comme un développement dépendant de l'activité (Martin et al., 2004, 2007 ; Martin, 2005 ; Chakrabarty et al., 2009 ; Friel et al., 2012). En fait, le schéma de maturation du TSC a fait l'objet d'une certaine controverse.

Certaines études animales ont suggéré que la maturation de la connectivité fonctionnelle corticale aux muscles des membres n'est pas établie avant 2,5 mois (Armand et al., 1997 ; Olivier et al., 1997).

Toutefois, le schéma de maturation des TSC des membres peut varier d'une espèce à l'autre. Ceci est basé sur des rapports selon lesquels la TMS ou la stimulation électrique du cortex moteur peut évoquer une décharge des muscles supérieurs et inférieurs, par le biais de la TSC, chez les nouveau-nés humains (Koh & Eyre, 1988 ; Khater-Boidin & Duron, 1991 ; Santiago-Rodríguez et al., 2009).

Par conséquent, il est concevable que la connectivité fonctionnelle entre le cortex moteur et les muscles existe même au stade néonatal humain.

Notre recherche étaye les preuves du contrôle cortical néonatal de l'activité musculaire, en utilisant la CMC et la causalité de Granger.

La CMC a été démontrée comme reflétant la connectivité fonctionnelle corticomusculaire dans un certain nombre d'études ; cependant, l'étude de la CMC néonatale a été limitée en raison de difficultés technique.

Par exemple, James et ses collègues (2008) ont essayé de mesurer la CMC néonatale en utilisant la prise réflexe dans une étude de population parmi les nourrissons, les enfants et les adultes, et ont pensé qu'elle pourrait avoir en fait reflété un réflexe spinal.

Pour résoudre ce problème, nous avons observé les mouvements néonataux sans aucune stimulation, **d'où la**

CMC dans notre étude reflétait des mouvements spontanés, qu'il aurait été impossible d'induire en utilisant la stimulation corticale externe avec la TMS.

Il a été signalé que l'amplitude de la CMC augmente avec l'âge (Graziadio et al., 2010 ; Kamp et al., 2013). Dans la même veine, James et al. (2008) ont montré que les jeunes enfants de moins de 10 ans présentaient une fréquence de pointe de CMC sans caractéristique. Dans notre étude, la CMC néonatale a également montré une faible amplitude et une variation des fréquences de pointe par rapport aux données des études précédentes sur les jeunes enfants ou les adultes (Graziadio et al., 2010 ; Ushiyama et al., 2011 ; Kamp et al., 2013). Ces caractéristiques impliquent que la connectivité fonctionnelle corticomusculaire oscillatoire est immature pendant le stade de développement, ce qui est conforme au résultats des études de cohérence EMG-EMG (Farmer et al., 2007 ; Petersen et al., 2010).

La corrélation positive entre la CMC et l'âge postnatal, qui suggère que le développement du système cortico-cospinal dépendant de l'activité a lieu pendant la petite enfance, vient étayer cette notion.

Une autre raison possible de la variation de la fréquence de pointe de la CMC pourrait être le type de contraction musculaire.

Un certain nombre d'études préliminaires ont porté sur la CMC dans la gamme bêta pendant la contraction musculaire isométrique, mais la CMC dans la bande gamma a également été observée dans certaines situations.

Une forte contraction musculaire déplace la CMC dans la gamme gamma (Brown et al., 1998 ; Mima et al., 1999), et le même phénomène est également observé lors de la contraction dynamique (Omlor et al., 2007).

D'autre part, le rôle de la CMC dans la bande alpha n'a pas été établi (Mima & Hallett, 2007),

Dans l'ensemble, le résultat de ces études antérieures suggère que la fréquence de CMC reflète la dynamique musculaire. Dans cette étude, la CMC peut avoir inclus différents types de traction musculaire, mais il est impossible d'obtenir un mouvement homogène dans une population néonatale.

Nous avons également observé que la CMC dans la bande bêta est plus fortement corrélée avec l'âge que la CMC dans toute autre bande de fréquence. Une groupe de fréquence alpha a été observée à < 40 jours après la naissance, une groupe de fréquence gamma à > 40 jours après la naissance, **et la CMC à la fréquence bêta a varié selon l'âge.**

Ces résultats confirment l'idée que la CMC dans la bande bêta a un rôle fonctionnel par rapport aux autres bandes de fréquences, même dans les processus de développement mental.

Ensuite, nous avons étudié la direction de la connectivité corticomusculaire avec la causalité de Granger, une méthode qui s'est avérée utile dans de nombreuses recherches, y compris en neurosciences (Granger, 1969 ; Kamiński et al., 2001 ; Seth, 2008, 2010). L'analyse de la causalité de Granger a révélé que la connectivité était dirigée de manière descendante (c'est-à-dire de l'EEG à l'EMG) dans 14 des 17 AT, ce qui suggère que le cortex dirige l'activité musculaire même chez les nouveau-nés.

Jusqu'à présent, les chercheurs ont supposé que les mouvements néonataux étaient spontanés, tout en n'offrant qu'une preuve indirecte concernant les mécanismes physiologiques pour appuyer cette hypothèse.

En revanche, notre étude **a trouvé une CMC significative dans une direction descendante, ce qui fournit de solides preuves physiologiques que les mouvements spontanés des nouveau-nés sont sous contrôle cortical.**

Ces contrôles musculaires descendants pourraient jouer un rôle important dans le développement dépendant de l'activité dans le CST.

En plus d'un entraînement descendant, nous avons trouvé une connectivité bidirectionnelle dans six TA. Ce n'est pas inhabituel, et Witham et al. (2011) ont observé une bidirectionnalité similaire dans les CMC adultes.

Ces résultats impliquent l'existence à la fois d'un contrôle cortical de l'activité musculaire et d'une rétroaction sensorielle correspondant à la contraction musculaire, ce qui est conforme aux expériences sur les animaux (Baker et al., 2006).

La découverte d'une connectivité bidirectionnelle dans seulement six AT peut également impliquer que la connectivité fonctionnelle cortico-musculaire néonatale est immature.

Dans un petit nombre de cas, nous n'avons trouvé qu'une causalité de Granger unidirectionnelle ascendante, que nous interprétons comme une rétroaction sensorielle de l'AT. Si nous supposons que la causalité de Granger ascendante unidirectionnelle implique un manque de commande motrice corticale, il s'ensuit que l'activité musculaire néonatale avec une causalité de Granger ascendante unidirectionnelle pourrait être considérée comme un réflexe spinal.

Une autre possibilité est que la quantité de motricité descendante dans ces AT était trop faible pour être détectée en raison de l'immaturité du TSC. Des recherches futures sont nécessaires pour déterminer et confirmer si l'activité réflexe néonatale ne présente qu'une causalité de Granger ascendante.

En complément, il convient de noter que la causalité de Granger est ici définie au sens statistique, ce qui signifie que la "pulsion causale de Granger" n'équivaut pas à une démonstration de causalité en soi.

Dans les soins néonataux cliniques, l'imagerie par résonance magnétique ou d'autres techniques anatomiques cliniques sont utilisées pour détecter les principales déficiences neurales.

Cependant, les prématurés sans déficience neuronale majeure sont bien connus pour être à haut risque pour le développement moteur avec des difficultés. C'est pourquoi il peut exister des déficiences micro-anatomiques ou fonctionnelles que les méthodes conventionnelles ne peuvent pas détecter.

Dans une récente étude TMS, Pitcher et ses collaborateurs (2012a,b) ont signalé que les enfants nés prématurément présentaient une plasticité corticomotrice et une excitabilité réduites. En toute logique, l'évaluation de la connectivité fonctionnelle corticomusculaire est cliniquement importante pour les soins de ces nouveau-nés à risque et leur développement moteur futur.

Cependant, peu d'études ont utilisé la TMS chez les nouveau-nés humains, probablement en raison de considérations éthiques. Sur le plan clinique, la fonction ou le développement cérébral du nouveau-né est évalué principalement à l'aide de l'EEG.

On sait que la puissance spectrale de l'EEG, qui reflète l'activité rythmique des neurones corticomoteurs, change progressivement après la naissance (Khazipov & Luhmann, 2006 ; Biagioni et al., 2007 ; Tolonen et al., 2007).

En outre, la puissance spectrale EMG qui reflète l'activité des unités motrices change également au cours du développement humain (Hadders-Algra et al., 1992 ; Gibbs et al., 1997 ; Farmer et al., 2007 ; Petersen et al., 2010). L'EEG et l'EMG peuvent tous deux interagir l'un avec l'autre tout en modifiant leurs oscillations pendant la petite enfance.

La CMC et la causalité de Granger pourraient aider à déterminer comment ces groupes neuronaux communiquent entre eux par le biais d'oscillations synchrones.

En supposant que la connectivité bidirectionnelle reflète le contrôle des muscles corticaux et la rétroaction sensorielle, cela indiquerait l'apparition d'une intégration sensori-motrice, qui est une étape profondément importante du développement sensori-moteur chez les nourrissons.

L'importance de la nature non invasive des tests utilisés ici ne peut être sous-estimée. Ces résultats concernant la communication neuronale néonatale, en conjonction avec les méthodes non invasives, fournissent à terme **la preuve que cette technique est cliniquement viable pour l'évaluation des dysfonctionnements moteurs neurologiques chez les nouveau-nés humains.**

CONCLUSION

Cette étude a fourni des preuves du contrôle cortical descendant de l'activité motrice chez les nouveau-nés humains, en utilisant la CMC et la causalité de Granger entre l'EEG et l'EMG.

De manière critique, la CMC significative était corrélée avec l'âge postnatal uniquement dans la bande de fréquence bêta, ce qui implique une relation entre la CMC et la maturation neurale au cours du développement néonatal.

Ces résultats suggèrent également que la communication corticomusculaire commence à se développer pendant le stade néonatal.

Cela pourrait faciliter l'intégration sensori-motrice et le développement dépendant de l'activité.

RÉFÉRENCES

- Armand, J., Edgley, S.A., Lemon, R.N. & Olivier, E. (1994) Protracted postnatal development of corticospinal projections from the primary motor cortex to hand motoneurons in the macaque monkey. *Exp. Brain Res.*, **101**, 178–182.
- Armand, J., Olivier, E., Edgley, S.A. & Lemon, R.N. (1997) Postnatal development of corticospinal projections from motor cortex to the cervical enlargement in the macaque monkey. *J. Neurosci.*, **17**, 251–266.
- Baker, S.N., Chiu, M. & Fetz, E.E. (2006) Afferent encoding of central oscillations in the monkey arm. *J. Neurophysiol.*, **95**, 3904–3910.
- Biagioni, E., Frisone, M.F., Laroche, S., Kapetanakis, B.A., Ricci, D., Adeyi-Obe, M., Lewis, H., Kennea, N., Cioni, G., Cowan, F., Rutherford, M., Azzopardi, D. & Mercuri, E. (2007) Maturation of cerebral electrical activity and development of cortical folding in young very preterm infants. *Clin. Neurophysiol.*, **118**, 53–59.
- Bollimunta, A., Mo, J., Schroeder, C.E. & Ding, M. (2011) Neuronal mechanisms and attentional modulation of corticothalamic α oscillations. *J. Neurosci.*, **31**, 4935–4943.
- Brovelli, A., Ding, M., Ledberg, A., Chen, Y., Nakamura, R. & Bressler, S.L. (2004) Beta oscillations in a large-scale sensorimotor cortical network: directional influences revealed by Granger causality. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **101**, 9849–9854.
- Brown, P., Salenius, S., Rothwell, J.C. & Hari, R. (1998) Cortical correlate of the Piper rhythm in humans. *J. Neurophysiol.*, **80**, 2911–2917.
- Chakrabarty, S., Friel, K.M. & Martin, J.H. (2009) Activity-dependent plasticity improves M1 motor representation and corticospinal tract connectivity. *J. Neurophysiol.*, **101**, 1283–1293.
- Conway, B.A., Halliday, D.M., Farmer, S.F., Shahani, U., Maas, P., Weir, A.I. & Rosenberg, J.R. (1995) Synchronization between motor cortex and spinal motoneuronal pool during the performance of a maintained motor task in man. *J. Physiol.*, **489**(Pt 3), 917–924.
- ten Donkelaar, H.J., Lammens, M., Wesseling, P., Hori, A., Keyser, A. & Rotteveel, J. (2004) Development and malformations of the human pyramidal tract. *J. Neurol.*, **251**, 1429–1442.
- Eyre, J.A. (1992) *The Neurophysiological Examination of the Newborn Infant*. Mac Keith Press, New York, NY.
- Eyre, J.A., Miller, S., Clowry, G.J., Conway, E.A. & Watts, C. (2000) Functional corticospinal projections are established prenatally in the human foetus permitting involvement in the development of spinal motor centres. *Brain*, **123**(Pt 1), 51–64.
- Eyre, J.A., Taylor, J.P., Villagra, F., Smith, M. & Miller, S. (2001) Evidence of activity-dependent withdrawal of corticospinal projections during human development. *Neurology*, **57**, 1543–1554.
- Farmer, S.F., Gibbs, J., Halliday, D.M., Harrison, L.M., James, L.M., Mayston, M.J. & Stephens, J.A. (2007) Changes in EMG coherence between long and short thumb abductor muscles during human development. *J. Physiol.*, **579**, 389–402.
- Fietzek, U.M., Heinen, F., Berweck, S., Maute, S., Hufschmidt, A., Schulte-Mönting, J., Lücking, C.H. & Korinthenberg, R. (2000) Development of the corticospinal system and hand motor function: central conduction times and motor performance tests. *Dev. Med. Child Neurol.*, **42**, 220–227.
- Friel, K., Chakrabarty, S., Kuo, H.C. & Martin, J. (2012) Using motor behavior during an early critical period to restore skilled limb movement after damage to the corticospinal system during development. *J. Neurosci.*, **32**, 9265–9276.
- Gibbs, J., Harrison, L.M. & Stephens, J.A. (1997) Cross-correlation analysis of motor unit activity recorded from two separate thumb muscles during development in man. *J. Physiol.*, **499**(Pt 1), 255–266.
- Granger, C.W. (1969) Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods. *Econometrica*, **37**, 424–438.
- Gray, C.M., König, P., Engel, A.K. & Singer, W. (1989) Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, **338**, 334–337.
- Graziadio, S., Basu, A., Tomasevic, L., Zappasodi, F., Tecchio, F. & Eyre, J.A. (2010) Developmental tuning and decay in senescence of oscillations linking the corticospinal system. *J. Neurosci.*, **30**, 3663–3674.
- Hadders-Algra, M., Van Eykern, L.A., Klip-Van den Nieuwendijk, A.W. & Prechtel, H.F. (1992) Developmental course of general movements in early infancy. II. EMG correlates. *Early Hum. Dev.*, **28**, 231–251.
- Haggard, P. (2008) Human volition: towards a neuroscience of will. *Nat. Rev. Neurosci.*, **9**, 934–946.

- Halliday, D.M., Rosenberg, J.R., Amjad, A.M., Breeze, P., Conway, B.A. & Farmer, S.F. (1995) A framework for the analysis of mixed time series/point process data—theory and application to the study of physiological tremor, single motor unit discharges and electromyograms. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **64**, 237–278.
- Halliday, D.M., Conway, B.A., Farmer, S.F. & Rosenberg, J.R. (1998) Using electroencephalography to study functional coupling between cortical activity and electromyograms during voluntary contractions in humans. *Neurosci. Lett.*, **241**, 5–8.
- von Hofsten, C. (2004) An action perspective on motor development. *Trends Cogn. Sci.*, **8**, 266–272.
- James, L.M., Halliday, D.M., Stephens, J.A. & Farmer, S.F. (2008) On the development of human corticospinal oscillations: age-related changes in EEG-EMG coherence and cumulant. *Eur. J. Neurosci.*, **27**, 3369–3379.
- Kaminski, M., Ding, M., Truccolo, W.A. & Bressler, S.L. (2001) Evaluating causal relations in neural systems: granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance. *Biol. Cybern.*, **85**, 145–157.
- Kamp, D., Krause, V., Butz, M., Schnitzler, A. & Pollok, B. (2013) Changes of cortico-muscular coherence: an early marker of healthy aging? *Age (Dordr.)*, **35**, 49–58.
- Khater-Boidin, J. & Duron, B. (1991) Postnatal development of descending motor pathways studied in man by percutaneous stimulation of the motor cortex and the spinal cord. *Int. J. Dev. Neurosci.*, **9**, 15–26.
- Khazipov, R. & Luhmann, H.J. (2006) Early patterns of electrical activity in the developing cerebral cortex of humans and rodents. *Trends Neurosci.*, **29**, 414–418.
- Koh, T.H. & Eyre, J.A. (1988) Maturation of corticospinal tracts assessed by electromagnetic stimulation of the motor cortex. *Arch. Dis. Child.*, **63**, 1347–1352.
- Kuypers, H.G. (1962) Corticospinal connections: postnatal development in the rhesus monkey. *Science*, **138**, 678–680.
- Maris, E., Schoffelen, J.M. & Fries, P. (2007) Nonparametric statistical testing of coherence differences. *J. Neurosci. Meth.*, **163**, 161–175.
- Martin, J.H. (2005) The corticospinal system: from development to motor control. *Neuroscientist*, **11**, 161–173.
- Martin, J.H., Choy, M., Pullman, S. & Meng, Z. (2004) Corticospinal system development depends on motor experience. *J. Neurosci.*, **24**, 2122–2132.
- Martin, J.H., Friel, K.M., Salimi, I. & Chakrabarty, S. (2007) Activity- and use-dependent plasticity of the developing corticospinal system. *Neurosci. Biobehav. R.*, **31**, 1125–1135.
- van der Meer, A.L., van der Weel, F.R. & Lee, D.N. (1995) The functional significance of arm movements in neonates. *Science*, **267**, 693–695.
- Milh, M., Kaminska, A., Huon, C., Lapillonne, A., Ben-Ari, Y. & Khazipov, R. (2007) Rapid cortical oscillations and early motor activity in premature human neonate. *Cereb. Cortex*, **17**, 1582–1594.
- Mima, T. & Hallett, M. (1999a) Corticomuscular coherence: a review. *J. Clin. Neurophysiol.*, **16**, 501–511.
- Mima, T. & Hallett, M. (1999b) Electroencephalographic analysis of corticomuscular coherence: reference effect, volume conduction and generator mechanism. *Clin. Neurophysiol.*, **110**, 1892–1899.
- Mima, T., Simpkins, N., Oluwatimilehin, T. & Hallett, M. (1999) Force level modulates human cortical oscillatory activities. *Neurosci. Lett.*, **275**, 77–80.
- Müller, K., Ebner, B. & Hömberg, V. (1994) Maturation of fastest afferent and efferent central and peripheral pathways: no evidence for a constancy of central conduction delays. *Neurosci. Lett.*, **166**, 9–12.
- Olivier, E., Edgley, S.A., Armand, J. & Lemon, R.N. (1997) An electrophysiological study of the postnatal development of the corticospinal system in the macaque monkey. *J. Neurosci.*, **17**, 267–276.
- Omlor, W., Patino, L., Hepp-Reymond, M.C. & Kristeva, R. (2007) Gamma-range corticomuscular coherence during dynamic force output. *NeuroImage*, **34**, 1191–1198.
- Petersen, T.H., Kliim-De, M., Farmer, S.F. & Nielsen, J.B. (2010) Childhood development of common drive to a human leg muscle during ankle dorsiflexion and gait. *J. Physiol.*, **588**, 4387–4400.
- Pitcher, J.B., Riley, A.M., Doeltgen, S.H., Kurylowicz, L., Rothwell, J.C., McAllister, S.M., Smith, A.E., Clow, A., Kennaway, D.J. & Ridding, M.C. (2012a) Physiological evidence consistent with reduced neuroplasticity in human adolescents born preterm. *J. Neurosci.*, **32**, 16410–16416.

- Pitcher, J.B., Riley, A.M., Doeltgen, S.H., Kurylowicz, L., Rothwell, J.C., McAllister, S.M., Smith, A.E., Clow, A., Kennaway, D.J. & Ridding, M.C. (2012a) Physiological evidence consistent with reduced neuroplasticity in human adolescents born preterm. *J. Neurosci.*, **32**, 16410–16416.
- Pitcher, J.B., Schneider, L.A., Burns, N.R., Drysdale, J.L., Higgins, R.D., Ridding, M.C., Nettelbeck, T.J., Haslam, R.R. & Robinson, J.S. (2012b) Reduced corticomotor excitability and motor skills development in children born preterm. *J. Physiol.*, **590**, 5827–5844.
- Santiago-Rodríguez, E., León-Castillo, C., Harmony, T., Fernández-Bouzas, A. & García-Gomar, M.L. (2009) Motor potentials by magnetic stimulation in periventricular leukomalacia. *Pediatr. Neurol.*, **40**, 282–288.
- Seth, A.K. (2008) Causal networks in simulated neural systems. *Cogn. Neurodyn.*, **2**, 49–64.
- Seth, A.K. (2010) A MATLAB toolbox for Granger causal connectivity analysis. *J. Neurosci. Meth.*, **186**, 262–273.
- Thorsteinsson, H., Reynisson, H.M., Sigurthardóttir, L.Y., Dagbjartsson, A. & Karlsson, K.A. (2010) Behavioral correlates of direct current-coupled electrographic activity in premature infants. *Behav. Brain Res.*, **211**, 11–15.
- Tolonen, M., Palva, J.M., Andersson, S. & Vanhatalo, S. (2007) Development of the spontaneous activity transients and ongoing cortical activity in human preterm babies. *Neuroscience*, **145**, 997–1006.
- Ushiyama, J., Suzuki, T., Masakado, Y., Hase, K., Kimura, A., Liu, M. & Ushiba, J. (2011) Between-subject variance in the magnitude of corticomuscular coherence during tonic isometric contraction of the tibialis anterior muscle in healthy young adults. *J. Neurophysiol.*, **106**, 1379–1388.
- Witham, C.L., Riddle, C.N., Baker, M.R. & Baker, S.N. (2011) Contributions of descending and ascending pathways to corticomuscular coherence in humans. *J. Physiol.*, **589**, 3789–3800.