



EN DEUX MOTS Une série d'expériences réalisées depuis une dizaine d'années montrent que l'activité des neurones responsables de la commande des mouvements volontaires chez les

vertébrés peut être enregistrée par des micro-électrodes. Celles-ci sont utilisées pour émettre des signaux électriques qui, après un traitement par des algorithmes de calcul, servent,

par exemple, à commander le déplacement de bras robotisés. À terme, cette technologie aiderait les personnes paralysées, ou amputées, à recouvrer l'usage de leurs membres.

La pensée aux commandes

Signal. Pensez-y, la machine le fera : grâce à des microélectrodes implantées dans leur cerveau, des primates contrôlent des ordinateurs ou des robots sans un geste.

Miguel Nicolelis est professeur au centre de neuro-ingénierie de l'université Duke, en Caroline du Nord. Il enseigne également à l'École polytechnique fédérale de Lausanne, ainsi qu'à l'Institut international de Natal, au Brésil.
nicoleli@neuro.duke.edu

Imaginez un monde où l'on pourrait utiliser un ordinateur, conduire une voiture ou communiquer avec d'autres personnes rien qu'en y pensant. Merveilleuse sensation que de pouvoir traduire ses pensées de manière instantanée, et rigoureusement exacte, pour effectuer les tâches de la vie quotidienne. Pure science-fiction ? Peut-être pas.

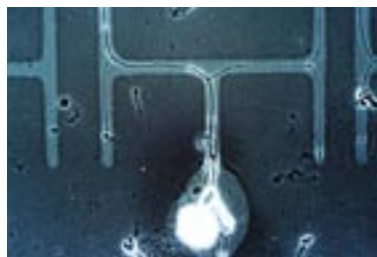
Depuis une dizaine d'années, une série d'expériences montrent que l'activité neuronale responsable des mouvements volontaires peut être enregistrée par des dispositifs implantés dans le cerveau. Dénommés « interfaces cerveau-machine », ces dispositifs ont déjà permis à des animaux, et même tout récemment à des êtres humains, de commander le mouvement d'un bras artificiel par la seule force de leurs pensées. À terme, cette technologie pourrait modifier de façon radicale la manière dont nous interagissons avec notre environnement. Elle aiderait aussi les personnes paralysées, amputées, ou souffrant de graves maladies neurologiques à recouvrer une certaine autonomie.

Son principe repose sur une série de découvertes réalisées depuis une quarantaine d'années. En 1966 notamment, Edward Evarts et ses collègues, de l'Institut national pour la santé, dans le Maryland, étudiaient l'activité électrique du cortex moteur chez des macaques [1]. Chez les mammifères, cette couche épaisse de quelques millimètres entoure certaines parties des hémisphères cérébraux. Et elle est impliquée dans la plupart des mouvements volontaires.

Mesure d'activité

Les deux neurophysiologistes ont mesuré l'activité de neurones, un à un, au moyen d'électrodes auxquelles les cellules étaient connectées. À leur grand étonnement, ils ont enregistré un signal juste avant que les macaques ne se mettent en mouvement. Le cortex moteur est donc actif même quand les animaux sont immobiles.

Quelques années plus tard, Apostolos Georgopoulos, de l'université Johns Hopkins, faisait une autre découverte surprenante. Il observait que l'activité électrique de certains neurones du cortex moteur fournissait des indications très précises sur la direction du mouvement que les macaques s'appropriaient à effectuer. Cette activité était par exemple maximale lorsqu'ils levaient le bras dans une direction donnée. Elle diminuait à mesure que le bras s'écartait de cette direction. Georgopoulos a même constaté



DU NEURONE À L'ÉLECTRON : une cellule nerveuse (en bas) est connectée à une puce de silicium (en haut). Le courant peut circuler dans les deux sens.

© P. PAILLEY/VELOS/LOKASCIENCES

Cet article a été traduit de l'américain par Denis Griesmar, et adapté par la rédaction de *La Recherche*.

[1] E. Evarts, *J. Neurophysiol.*, 29, 1011, 1966.



que l'activité neuronale était directement proportionnelle au cosinus de l'angle formé par cette direction et la trajectoire du mouvement.

Nouvelles prothèses

Autant de résultats qui ont fait dire à Edward Schmidt, lui aussi de l'Institut national pour la santé, que l'activité neuronale du cortex moteur pourrait servir un jour à actionner le mouvement de prothèses d'un genre nouveau. Et permettrait ainsi aux personnes paralysées de recouvrer un certain usage de leurs membres [2].

Une idée séduisante. Mais sur le papier, estimait alors la communauté des neurologues. Il est vrai que les expériences de Evarts, Georgopoulos et d'autres chercheurs étaient effectuées chaque fois sur un seul neurone. Les moyens techniques disponibles à l'époque ne permettaient pas d'enregistrer en temps réel l'activité électrique de plusieurs cellules nerveuses, et ce dans différentes zones du cortex moteur. Or, les expériences

Un dispositif, plus souple, n'abîme pas les neurones de l'animal quand il se met en mouvement

indiquaient que la mobilité des macaques – et *a fortiori* si les mouvements qu'ils effectuaient étaient complexes – résultait de l'activité simultanée d'un ensemble de neurones.

Une quinzaine d'années plus tard, des progrès dans le domaine de l'électrophysiologie ont changé la donne. En 1995, John Chapin, alors à l'université de Hahnemann à Philadelphie et moi-même avons mis au point un dispositif permettant de tester plus avant l'idée de Schmidt [3]. Il est composé de plusieurs dizaines d'électrodes d'acier recouvertes de Téflon.

Beaucoup plus souples que les électrodes classiques, celles-ci ne causent plus de dommages aux neurones lorsque les animaux se mettent en mouvement. Elles sont éga-

lement plus fines – 50 micromètres de diamètre environ. En outre, leurs pointes, plus larges, empêchent les composés cellulaires de s'entasser aux extrémités. Dans les électrodes utilisées jusqu'à présent pour mesurer l'activité électrique des neurones, des amas de molécules finissaient en effet par bloquer la propagation →

[2] E. Schmidt, *Ann. Biomed. Eng.*, 8, 339, 1980.

[3] M. Nicoletis *et al.*, *Science*, 168, 1353, 1995.



[4]. Chapin *et al.*, *Nat. Neurosci.*, 2, 644, 670, 1999.

⇒ du courant. Au point qu'elles ne fonctionnaient plus au bout de quelques heures.

Avec notre dispositif, nous avons mesuré l'activité simultanée d'une quarantaine de neurones du système sensorimoteur du rat –, l'équivalent du cortex moteur chez les primates. Depuis les microélectrodes greffées dans le cerveau de l'animal, un signal est transmis vers un ordinateur par l'intermédiaire d'un câble électrique. L'ordinateur amplifie, filtre et analyse ces signaux.

L'activité neuronale correspondant à un mouvement précis chez le rat a ainsi été enregistrée. En particulier lorsque celui-ci est entraîné à appuyer avec ses pattes avant sur une barre, qui elle-même actionne un mécanisme délivrant de l'eau. Dans une deuxième série d'expériences, les électrodes sont connectées au mécanisme permettant au rat de s'abreuver. La barre, en revanche, ne permettait plus de l'actionner. Le rat appuyait dessus, encore et encore, sans obtenir sa « récompense ».

Bras robotisé

Toutefois, au bout d'un moment, de l'eau était délivrée alors que le rat avait cessé d'appuyer. Il ne le savait pas, mais les électrodes venaient d'enregistrer le signal neuronal qui correspondait à la commande du mouvement de pression sur la barre lorsque celle-

ci fonctionnait encore. Après quelques heures, le rat ne tentait même plus de presser la barre. Il avait réalisé qu'il lui suffisait de « penser » au mouvement de pression pour obtenir de l'eau!

Cette démonstration a été réalisée en 1999 [4]. Un résultat très encourageant qui nous a poussés à tester notre dispositif sur des singes, cette fois, dont le cerveau est assez similaire à celui des êtres humains. L'objectif était plus ambitieux. Il s'agissait d'enregistrer l'activité des neurones du cortex moteur qui résulte de mouvements complexes – en trois dimensions –, et de tenter de traduire cette activité en un signal qui contrôlerait le déplacement d'un bras robotisé.

Les singes ont d'abord été entraînés à pratiquer différents types de jeux. Par exemple, ils ont appris à déplacer une manette, soit vers la gauche, soit vers la droite. Devant eux : un moniteur où un point lumineux apparaissait d'un côté ou de l'autre de l'écran. Si les singes déplaçaient la manette dans la direction qui correspondait au point lumineux, on leur donnait un jus de fruits. Nous avons constaté qu'ils y parvenaient rapidement. Un autre jeu, plus difficile, consistait à diriger, à l'aide de cette manette, un bras robotisé muni d'une pince. Le bras servait lui-même à déplacer de petits objets. Pour ne pas les effrayer, ce bras était caché de la vue des singes. Mais ils suivaient et vérifiaient son mouvement sur un

écran. Là encore, chaque succès était aussitôt récompensé par un jus de fruits.

Pendant toute la durée de l'apprentissage, nous avons enregistré l'activité des neurones grâce à des électrodes implantées par chirurgie dans le cerveau des singes – plus précisément dans les régions frontale et pariétale du cortex moteur. Ces zones du cortex sont impliquées dans la commande des mouvements volontaires, mais aussi dans la représentation spatiale des objets environnants. Les tests ont été effectués pour différents groupes de cellules, dont le nombre variait entre une centaine et près de cinq cents.

Le signal électrique émis par ces neurones a ensuite été traité par une série d'algorithmes de calcul. L'objectif était d'en extraire les informations qui correspondaient aux différentes séquences des

Fig.1 Une interface cerveau-machine

LES SINGES APPRENNENT À CONTRÔLER un bras robotisé rien qu'en pensant aux mouvements qu'ils souhaitent réaliser. Ils utilisent d'abord une manette pour commander les mouvements du robot retranscrits sur un écran. L'activité neuronale correspondant aux commandes motrices est enregistrée par des micro-électrodes, avant d'être traitée par des algorithmes de calcul. La manette est ensuite supprimée. Au bout de quelques semaines, les singes réalisent qu'il leur suffit de « penser » aux mouvements du robot pour le diriger (flèche bleue). Leur habileté se développe peu à peu grâce au système de rétrocontrôle visuel (flèche rouge).



CETTE MAIN ROBOTISÉE mise au point au laboratoire de la technologie et des systèmes robotiques avancés de Santa Anna, en Italie, pourrait être commandée par des signaux électriques enregistrés dans le cortex moteur des patients. © XDINO FRACCHIA/REA

mouvements effectués par le bras biologique des singes. Une gageure... Car il fallait identifier les signaux spécifiques à la position du poignet, à la force de préhension, à la vitesse de déplacement, etc. Et tous ces paramètres, dont les valeurs variaient en permanence, devaient être calculés en temps réel. Les modèles mathématiques étaient ainsi affinés à mesure que nos singes se familiarisaient avec ces jeux.

En 2003, nous – et les singes – étions fin prêts à démarrer la phase cruciale de l'expérience [5]. Les microélectrodes implantées dans le cortex moteur ont été connectées au bras robotisé. Et le manche, que les singes avaient si bien appris à manier, a été supprimé. Pour jouer et obtenir leur récompense, ils devaient désormais imaginer le type de mouvements nécessaires pour déplacer le bras robotisé. En somme, interagir avec le dispositif afin de « traduire » leurs pensées en mouvements bien réels qu'ils contrôlèrent en les suivant sur l'écran.

Au début, les mouvements du robot étaient maladroits, désorganisés. Mais les singes ont peu à peu appris à les ajuster. Au bout de quelques semaines, ils étaient devenus assez habiles pour saisir des objets à l'aide du bras robotisé. Ils ont ainsi réalisé qu'ils pouvaient jouer à toute une série de jeux et gagner

leur récompense sans faire aucun mouvement. Comme s'ils avaient acquis un troisième bras. Les neurones du cortex moteur ont-ils changé de fonction pour commander le mouvement bras robotisé? Ou ces neurones ont-ils dédoublé leur fonction afin de contrôler à la fois le bras biologique et le bras artificiel? C'est manifestement la seconde hypothèse qui est la bonne. Car l'usage de ce troisième bras ne diminue en rien la faculté des singes à se servir de leurs membres biologiques. Nous avons même testé le fait qu'ils pouvaient utiliser leurs trois bras simultanément pour effectuer des tâches différentes.

Habilité et plasticité

Ces expériences suggèrent que l'utilisation répétée du dispositif conduit à une réorganisation fonctionnelle du cerveau. Une plasticité, autrement dit, qui permet aux singes d'utiliser le bras robotisé comme s'il faisait partie de leur propre corps... Dans nos expériences, cette perception est rendue possible, et s'affine, grâce au système de rétroaction visuelle: l'écran de contrôle sur lequel les singes suivent le mouvement du bras robotisé.

Ce processus d'assimilation se produirait chaque fois que le cerveau, celui des singes comme celui des humains, commande de façon chronique le mouvement d'un outil. C'est par un tel processus, d'ailleurs, que l'habileté à manier toutes sortes d'instruments semble s'acquérir. Et que les joueurs de tennis, les violonistes, ou encore les chirurgiens peuvent, au fil du temps, devenir aussi performants dans l'exercice de leurs professions. Grâce à une pratique répétée et à la plasticité du cerveau, raquettes, violons et autres pinces chirurgicales s'intégreraient en fait dans les représentations corporelles cérébrales. Au point que ces objets finiraient par être traités comme n'importe quelle autre partie du corps, un peu comme si une partie complémentaire était ajoutée au bras.

Mais revenons aux travaux sur les interfaces cerveau-machine et en particulier à la question qui les motivent

Une raquette, un violon finissent par être traités comme n'importe quelle autre partie du corps

depuis le début: les êtres humains pourraient-ils utiliser ces interfaces pour commander le mouvement d'objets par la seule force de leurs pensées? Des tests cliniques réalisés dès 2003 sur plusieurs personnes atteintes de la maladie de Parkinson le suggèrent. Nous avons choisi ces patients car des implants émettant du courant électrique avaient déjà été introduits dans leur cerveau dans le cadre d'autres essais cliniques sur le traitement de leur maladie, et pouvaient ainsi servir à nos propres recherches. Sans aller jusqu'à la phase d'apprentissage et d'essai, nous avons montré qu'il était possible d'enregistrer l'activité des neurones responsables de la motricité de la main par le biais d'une trentaine d'électrodes implantées dans le cortex moteur.

depuis le début: les êtres humains pourraient-ils utiliser ces interfaces pour commander le mouvement d'objets par la seule force de leurs pensées? Des tests cliniques réalisés dès 2003 sur plusieurs personnes atteintes de la maladie de Parkinson le suggèrent. Nous avons choisi ces patients car des implants émettant du courant électrique avaient déjà été introduits dans leur cerveau dans le cadre d'autres essais cliniques sur le traitement de leur maladie, et pouvaient ainsi servir à nos propres recherches. Sans aller jusqu'à la phase d'apprentissage et d'essai, nous avons montré qu'il était possible d'enregistrer l'activité des neurones responsables de la motricité de la main par le biais d'une trentaine d'électrodes implantées dans le cortex moteur.

[5] J. Carmenara *et al.*, *PLOS Biology*, 1, 2, 2003.

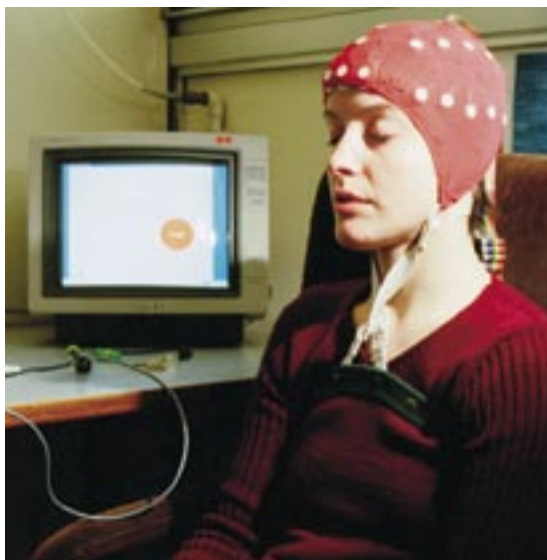


⇒ D'autres laboratoires ont depuis reproduit et étendu nos expériences en testant différents types d'interfaces entre le cerveau et des machines. Ces interfaces diffèrent par le nombre d'électrodes, leur type, leur emplacement dans le cortex moteur et les algorithmes de calcul. À ce jour, les interfaces cerveau-machine mises au point avec la collaboration de notre laboratoire sont utilisées à l'hôpital syro-libanais de São Paulo, au Brésil, pour effectuer des essais cliniques à grande échelle. Ils

étudient la possibilité d'utiliser des interfaces cerveau-machine afin que des patients gravement paralysés recouvrent l'usage de certains de leurs membres. Ces expériences dureront probablement plusieurs années. Car aussi sensationnels que soient les résultats obtenus sur des rats, des singes, et plus récemment sur des êtres humains, ces interfaces ne sont pas mûres pour sortir des laboratoires. De nombreux obstacles restent à surmonter pour que des solutions thérapeutiques profitent à des personnes handicapées.

Technologie sans fil

En premier lieu, les microcircuits doivent fournir des enregistrements stables sur le long terme – au moins plusieurs années. Or, on ne connaît pas encore leur durée de vie exacte à partir du moment où ils sont greffés sur le cortex moteur des patients. En outre, les risques d'infection liés à l'acte chirurgical, ainsi qu'au passage des câbles à travers la calotte crânienne augmentent avec le temps. Depuis une dizaine d'années, des méthodes non « invasives » ont certes été développées. Elles consistent à enregistrer l'activité du cortex moteur par un électroencéphalogramme placé sur le crâne des sujets. Mais les tissus qui entourent le cortex atténuent les signaux, qui perdent beaucoup en résolution. Avec cette



UN ÉLECTROENCÉPHALOGAPHE placé sur le crâne de cette personne enregistre l'activité électrique liée aux commandes motrices. Le signal est amplifié et analysé, ce qui permet le contrôle par la pensée du mouvement d'un curseur sur un écran. © ROBERTO ARCAL/CONTRASTO REA

technique, les patients ne peuvent contrôler que des mouvements très simples. Ils doivent se concentrer fortement sur la tâche à accomplir, et la phase d'apprentissage dure particulièrement longtemps. Dans le futur proche, les méthodes invasives restent donc privilégiées. Toutefois, pour qu'elles soient moins difficiles à supporter par les patients, nous envisageons de fabriquer des microélectrodes qui ne seraient plus greffées à la surface du cortex, mais implantées directement.

Une technologie sans fil transmettrait les signaux à des machines pour en commander le mouvement. Un autre aspect en cours d'évaluation concerne la possibilité de connecter des électrodes à un plus grand nombre de neurones. Pour contrôler une gamme de mouvements complexes, il semble en effet nécessaire d'enregistrer l'activité de plusieurs milliers de cellules nerveuses réparties dans différentes zones du cerveau. Pour la traiter, des algorithmes de calcul plus performants devront donc également être mis au point. Mais les recherches devront se concentrer sur la manière de stimuler davantage la plasticité cérébrale. Jusqu'à présent, dans les expériences, ce phénomène est uniquement induit par rétrocontrôle visuel. Pour que les sujets commandent des mouvements très précis – se saisir d'une tasse à café à l'aide d'un bras artificiel par exemple –, d'autres boucles de contrôle sont nécessaires. Un pas important à franchir sera d'incorporer différents types de capteurs (de position, sur la force de pression, etc.) sur le bras artificiel lui-même. Ces capteurs transmettraient alors au cerveau de nombreuses informations sur l'environnement propre et les propriétés dynamiques du robot. Et grâce à la plasticité cérébrale le patient ne tarderait pas à ressentir le robot comme s'il faisait partie de son propre corps. **M. N.**



REMUE-MÉNAGES Les règles du jeu

Suivant qu'**elles viennent d'avoir leurs règles** ou pas, les femmes ne perçoivent pas de la même manière les récompenses. Une **équipe lyonnaise a mesuré, en utilisant l'imagerie par résonance magnétique, l'activité cérébrale de femmes** à qui l'on présentait des machines à sous sur écran vidéo. Après avoir choisi leur machine, elles jouaient et obtenaient – ou non – une récompense. Ce jeu a été mené à deux moments de leur cycle menstruel. Résultat : l'activité du système de récompense – zone du cerveau impliquée dans la motivation, **l'apprentissage et... l'addiction – est bien plus forte pendant la phase folliculaire, soit 4 à 8 jours après le début des règles, que dans la seconde partie du cycle, après l'ovulation.** S. C. | J.-C. Dreher *et al.*, *PNAS*, 104, 2465, 2007.