



Plasticité anormale et maladie de Parkinson : de l'akinésie à l'hyperkinésie

Alice Poisson

► **To cite this version:**

Alice Poisson. Plasticité anormale et maladie de Parkinson : de l'akinésie à l'hyperkinésie. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2014. Français. <NNT : 2014LYO10261>. <tel-01138139>

HAL Id: tel-01138139

<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01138139>

Submitted on 1 Apr 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

THESE DE TROISIEME CYCLE SCIENTIFIQUE
ECOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES ET COGNITION

AUTEUR : Alice POISSON LEVY

Plasticité anormale et maladie de Parkinson : de l'akinésie à l'hyperkinésie

*

Thèse dirigée par Mr le Pr Stéphane Thobois et Mme Bénédicte Ballanger.

Soutenue le 27 novembre 2014

Jury :

Mr le Pr Stéphane THOBOIS : directeur
Mme Bénédicte BALLANGER : co-directeur
Mme le Pr Emmanuelle APARTIS : rapporteur
Mr le Pr Luc DEFEBVRE : rapporteur
Mr le Dr Emmanuel ROZE : membre
Mr le Pr Emmanuel BROUSSOLLE : membre

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme. la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme Caroline FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

RESUME

Nous avons pris le parti pour cette thèse d'étudier en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle deux éléments sémiologiques de la maladie de Parkinson : les mouvements en miroir et l'akinésie. Ces deux phénomènes reflètent une plasticité cérébrale anormale dans cette maladie. Notre première expérience révèle que les mouvements en miroir chez les patients parkinsoniens sont contemporains 1/ d'un défaut d'inhibition, notamment réactive. 2/ de nombreuses hyperactivations, pouvant refléter soit un recrutement compensateur soit une perte délétère de la sélectivité de l'activation corticale. La deuxième expérience s'intéresse à une autre forme d'inhibition, l'inhibition proactive. Nos résultats révèlent que les structures participant au contrôle moteur proactif et notamment le précuneus et les cortex cingulaires postérieur et antérieur sont modulés par le système noradrénergique chez le sujet sain. Dans une troisième expérience nous avons appliqué ce protocole expérimental à des sujets parkinsoniens. La comparaison avec les données issues de la première expérience révèlent 1/ que les sujets parkinsoniens ont une implémentation anormale du réseau d'inhibition proactive avec une difficulté à se placer en condition de déverrouillage moteur. Ce phénomène pourrait allonger le temps de réaction et participer à l'akinésie. 2/ que l'administration de clonidine renforce encore ce phénomène, en agissant sur les structures antérieures du réseau d'inhibition proactive (cortex cingulaire antérieur et cortex préfrontal dorsomédial).

Tous ensembles ces résultats suggèrent une plasticité anormale dans la maladie de Parkinson sous-jacente aux mouvements en miroir et à l'akinésie. Celle-ci se traduit 1/ par des défauts d'inhibition, notamment réactive, favorisant l'apparition de mouvements parasites, les mouvements en miroir, 2/ par un renforcement pathologique de l'inhibition proactive qui pourrait participer à l'allongement du temps de réaction et à l'akinésie.

La découverte d'une modulation noradrénergique de ce réseau ouvre des portes thérapeutiques nouvelles dans l'akinésie parkinsonienne mais également dans l'impulsivité dont certains composants, notamment moteur, semblent être liés à l'inhibition proactive.

MOTS-CLES : Maladie de Parkinson, mouvements en miroir, akinésie, locus coeruleus, noradrénaline, IRMf.

TITLE : Deleterious plasticity in Parkinson's disease from akinesia to hyperkinesia.

ABSTRACT :

Mirror movements and akinesia can be both found during Parkinson's disease. Although very different, they may both reflect an abnormal cerebral plasticity during the disease and the perturbation of the motor inhibitory control. This work reveals that mirror movements are linked to a1/ disruption of the reactive inhibitory control and 2/ to the overactivation of numerous cortical areas. The latter could be the result of a compensatory recruitment aiming at improving the movement. But they could as well reflect a deleterious loss of cerebral activation specificity during Parkinson's disease. The second experience shows that in healthy subject, the proactive inhibitory control is underpinned by the noradrenergic system. Last but not least the third part of this work reveals an abnormal implementation of the proactive inhibitory control in Parkinson's disease and suggests its involvement in akinesia. Brought together these results suggest that an abnormal plasticity phenomenon underlies the mirror movements and the akinesia in Parkinson's disease. More precisely, we observed a default of the reactive inhibitory control associated to mirror movements in Parkinson's disease and an excess of proactive inhibitory control that seems to be linked to akinesia.

The finding of an adrenergic modulation of the proactive inhibitory control opens the fields for the development of noradrenergic therapeutics in akinesia.

KEY WORDS : Parkinson's disease, mirror movements, akinesia, locus coeruleus, noradrenaline, fMRI.

Laboratoire : CERMEP, Hôpital neurologique Pierre Wertheimer, 59 Bd Pinel, 69003 Lyon, France.

REMERCIEMENTS

Mr le Pr Stéphane Thobois

Pour m'avoir permis de faire mes tous premiers pas dans la recherche,
Pour m'avoir guidée dans ce travail tout en me laissant une grande liberté,
Votre rigueur scientifique est un modèle,
Soyez assuré de ma reconnaissance et de ma respectueuse considération.

Mme Bénédicte Ballanger

Pour la confiance que vous avez placée en moi en me confiant un sujet passionnant,
Pour m'avoir guidée, soutenu, et conseillée tout au long de ce travail,
Pour votre disponibilité,
Je vous adresse mes plus sincères remerciements.

Mme le Pr Emmanuelle Apartis

Pour les mercredis matin au pavillon Lemierre durant lesquels j'ai tant appris...,
Pour la finesse de votre expertise clinique et vos talents d'enseignant,
Pour avoir accepté de suivre et de juger cette thèse malgré la charge de travail qui est la vôtre,
Pour votre bienveillance et votre présence aujourd'hui,
Recevez ici l'expression de ma profonde considération.

Mr le Pr Luc Defebvre,

Pour avoir bien voulu, sans me connaître, être rapporteur de ce travail et le juger à la lumière de votre expertise clinique et scientifique,
Qu'il me soit permis de vous adresser ma respectueuse considération.

Mr le Dr Emmanuel Roze

Pour avoir accepté de me faire partager votre expérience et pour vos si précieux conseils,

Pour avoir bien voulu juger ce travail à la lumière de vos connaissances, et ce malgré un emploi du temps surchargé,

Recevez ici l'expression de ma profonde gratitude.

Mr le Pr Broussolle,

Pour m'avoir accueillie plusieurs années durant dans votre service, me permettant d'acquérir de solides compétences dans le domaine des mouvements anormaux,

Pour m'avoir fait bénéficier de votre enseignement,

Pour avoir accepté de juger ce travail, initié dans votre service,

Veillez recevoir mes respectueux remerciements.

Aux patients ayant accepté de participer à ce travail, et pour la motivation qu'ils me donnent,
A l'équipe du CERMEP, pour son accueil,
A mes compagnons de thèse et plus particulièrement à Marion C., Marion A. et Emilie,
Aux Dr Guy Chauplannaz, Dominique Latombe, Laurent Jomir et Nadia Vandenberghe, pour
vos encouragements et votre bienveillance,
Au Dr Demily et à toute l'équipe de l'UDEIP au Vinatier, Au Pr Edery et à toute l'équipe de
génétique et de cytogénétique du GHE, pour avoir supporté ma 'phase monomaniaque',
A ma famille pour son soutien sans faille,
A mes chers amis qui sont comme une deuxième famille,
A tous et à chacun, une énorme **MERCI**.

SOMMAIRE

Avant-Propos	11
INTRODUCTION	
	13
CHAPITRE 1 : LA MALADIE DE PARKINSON	14
1. Etiopathogénie	14
1.1 Lésions dopaminergiques	15
1.2 Lésions non dopaminergiques	15
1.3 Les mécanismes moléculaires sous-jacents au processus neurodégénératif demeurent imparfaitement connus	19
2. Modifications de fonctionnement des ganglions de la base	20
2.1 Généralités	20
2.2 Principales fonctions des ganglions de la base	23
2.3 Modifications de fonctionnement des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson	26
3. Les signes cliniques	31
3.1 Les symptômes moteurs	31
3.2 Les symptômes non-moteurs	33
3.3 Complications du traitement/ Fluctuations motrices	34
4. Bases thérapeutiques de la maladie de Parkinson	34
4.1 Traitements cholinergiques	35
4.2 La Lévodopa (L Dopa)	35
4.3 Les agonistes dopaminergiques	36
4.4 La stimulation cérébrale profonde	37
CHAPITRE 2 : APPORT DES PRINCIPALES TECHNIQUES D'IMAGERIE FONCTIONNELLE DANS L'ETUDE DE LA MALADIE DE PARKINSON	41
1. Physiopathologie des signes moteurs	43
1.1 Etude du système dopaminergique	43
1.2 Atteinte extradopaminergique	46
1.3 Etude du métabolisme cérébral	48
1.3.1 Modifications du flux sanguin	48
1.3.2 Métabolisme du Glucose	48
1.4 Modifications du signal BOLD	49

2. Physiopathologie des Symptômes non-moteurs	51
2.1 Système dopaminergique	51
2.1.1 Troubles cognitifs	51
2.1.2 Dépression/anxiété	52
2.1.3 Syndrome de dysrégulation/Trouble du contrôle des impulsions	52
2.2 Système extradopaminergique	52
2.2.1 Troubles cognitifs	52
2.2.2 Dépression/anxiété	53
2.3 Etude du métabolisme	54
2.3.1 Modifications du flux sanguin	54
2.3.2 Métabolisme du Glucose	54
2.4 Modifications du signal BOLD	55
2.5 Eléments morphologiques	55
2.6 Le <i>default mode network</i>	55

CHAPITRE 3 : REVUE DE LITTERATURE : MALADIE DE PARKINSON, MOUVEMENTS EN MIROIR ET AKINESIE **59**

1. Maladie de Parkinson et Mouvements en miroir	59
1.1 Historique	59
1.2 Les mouvements en miroir peuvent être physiologiques	61
1.3 Mouvements en miroir dans un contexte pathologique	61
1.3.1 Mouvements en miroir congénitaux	61
1.3.2 Pathologies acquises pouvant générer des mouvements en miroir	65
1.3.3 Mouvements en miroir et maladie de Parkinson	66
2. Maladie de Parkinson et Akinésie	71
2.1 Dysfonctionnement du circuit cortico-sous-cortical moteur et Akinésie	71
2.2 Perturbation des oscillations cérébrales et Akinésie	71
2.3 Implication des processus de haut niveau dans l'Akinésie	73
2.3.1 Akinésie et traitement du stimulus	74
2.3.2 Akinésie/bradykinésie et déficit motivationnel	74
2.3.3 Akinésie et défaut de déverrouillage moteur	75
2.4 Vers une origine noradrénergique de l'Akinésie ?	78

CHAPITRE 4 : LES MECANISMES DE L'INHIBITION DE REPONSE **81**

1. Inhibition réactive	81
2. L'Inhibition proactive	88

HYPOTHESES ET OBJECTIFS **94**

PARTIE EXPERIMENTALE **97**

EXPERIENCE 1.	
MECANISMES DES MOUVEMENTS EN MIROIR DANS LA MALADIE DE PARKINSON : ETUDE EN IRM FONCTIONNELLE	98

MATERIEL ET METHODES	99
1. Sujets	99
2. Etude des mouvements en miroir	99
3. Protocole d'IRM fonctionnelle	101
4. Analyses statistiques	102
SYNTHESE DES RESULTATS	103
1. Anomalies en lien avec la maladie de Parkinson	103
2. Anomalies en lien avec la présence de mouvements en miroir	103
SYNTHESE ET DISCUSSION	110
EXPERIENCES 2 ET 3.	
L'INHIBITION PROACTIVE : VERS UNE MODULATION NORADRENERGIQUE DE L'AKINESIE.	112
Introduction	113
EXPERIENCE 2. MODULATION DU CONTROLE INHIBITEUR PROACTIF PAR LE SYSTEME NORADRENERGIQUE CHEZ LE SUJET SAIN	118
MATERIEL ET METHODES	119
1. Sujets	119
2. Modulation noradrénergique : choix de l'agent pharmacologique	120
3. Protocole expérimental	122
3.1 Design de la tâche expérimentale et de l'IRM fonctionnelle	122
3.2 Acquisition et prétraitement des images d'IRMf	125
4. Analyse statistique	126
4.1 Analyse comportementale	126
4.2 Analyse des modifications du signal BOLD	127
RESULTATS	129
1. Résultats comportementaux	129
2. Imagerie fonctionnelle	131
DISCUSSION	134
EXPERIENCE 3. VERS UNE IMPLICATION DU CONTROLE INHIBITEUR PROACTIF ET DU SYSTEME NORADRENERGIQUE DANS L'AKINESIE DU PATIENT PARKINSONIEN	136

MATERIELS ET METHODES	137
1. Sujets	137
2. Protocole expérimental	139
2.1 Design de la tâche expérimentale et de l'IRM fonctionnelle	139
2.2 Analyses statistiques	140
RESULTATS	141
1. Une implémentation inappropriée du contrôle inhibiteur proactif peut-elle rendre compte de l'akinésie parkinsonienne ?	141
1.1 Résultats comportementaux	141
1.2. Imagerie fonctionnelle	142
2. Existe-t-il une modulation noradrénergique du contrôle inhibiteur proactif dans la maladie de Parkinson ?	144
2.1 Résultats comportementaux	144
2.2 Imagerie fonctionnelle	145
DISCUSSION	147
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	
	149
1. Mouvements en miroir, défauts d'inhibition et excès d'activation	150
2. Modulation de l'inhibition proactive par le système noradrénergique chez le sujet sain	156
3 Maladie de Parkinson, système noradrénergique et inhibition proactive.	161
4. Perspective : de l'intérêt des traitements noradrénergiques dans les troubles du contrôle de l'impulsivité dans la maladie de Parkinson ?	164
REFERENCES	
	173
ANNEXES	
	207
ANNEXE 1	208
Imagerie fonctionnelle des signes non moteurs	208
ANNEXE 2	215
Hallucinations et maladie de Parkinson	215
ANNEXE 3	222
Bilan neuropsychologique	222

Avant-Propos

Nous avons pris le parti pour cette thèse de partir de deux éléments de sémiologie courante retrouvés dans la maladie de Parkinson : les mouvements en miroir et l'akinésie. Ces deux phénomènes, *a priori* très différents et avec des enjeux très inégaux, reflètent les deux facettes opposées d'une même pièce.

D'un côté, les mouvements en miroir représentent un excès de mouvement. Celui-ci est n'est pas réellement gênant pour le patient. Pourtant il est pathologique dans ce sens qu'il est la partie affleurant la surface de phénomènes sous-jacents de plasticité cérébrale anormale et de **défauts d'inhibition** survenant dans la maladie de Parkinson. Nous souhaitons, à partir de ce fait clinique relativement anodin, « dérouler le fil » à l'aide d'une technique d'imagerie cérébrale (i.e. Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle, IRMf), et mieux appréhender ces phénomènes d'inhibition défectueuse.

De l'autre côté de la pièce, l'akinésie représente une restriction de mouvement et traduit vraisemblablement un **excès d'inhibition**. L'akinésie est une gêne majeure pour le patient. Malgré tout, sa physiopathologie reste très mal connue et il semble que l'hypothèse dopaminergique ne puisse rendre compte de l'intégralité du phénomène. Ici encore, nous souhaitons étudier cet aspect clinique afin de mieux comprendre la nature et le fonctionnement des réseaux inhibiteurs sous-jacents à l'akinésie parkinsonienne. Plus particulièrement, notre objectif était de tester l'implication d'un réseau inhibiteur particulier, le contrôle inhibiteur proactif, et d'étayer l'hypothèse extra dopaminergique en testant sa nature noradrénergique.

Le travail présenté dans ce document est divisé en trois parties.

Dans une **première partie introductive**, nous commencerons par présenter la **maladie de Parkinson**. Nous présenterons ensuite une étude non exhaustive de la littérature sur l'apport de l'**imagerie fonctionnelle** dans l'étude de la maladie de Parkinson. Cette section sera suivie d'une mise au point sur les deux aspects de la maladie de Parkinson faisant l'objet de ce mémoire : les mouvements en miroir et l'akinésie. Enfin, nous terminerons cette introduction en détaillant les différents concepts théoriques relatifs à l'**inhibition de réponse**.

La **seconde partie** de ce document sera consacrée à la présentation de nos **travaux expérimentaux**.

Dans une **troisième partie**, une **discussion générale** succèdera à l'exposition des données expérimentales.

INTRODUCTION

Chapitre 1 : La Maladie de Parkinson

Deux siècles après sa description initiale par James Parkinson dans l'ouvrage intitulé '*An essay on the shaking palsy*' (Parkinson, 1817), la maladie de Parkinson représente l'une des affections neurodégénératives humaines les plus fréquentes. Sa prévalence est effectivement estimée à 1,7% de la population de plus de 65 ans en Europe, allant de 0,6% entre 65 et 69 ans à 2,6% entre 85 et 89 ans (de Rijk et al. 2000). Cette prévalence est distribuée de manière similaire entre les hommes et les femmes (de Lau et Breteler 2006). Dans la majorité des cas, l'affection est sporadique mais il existe des formes familiales (10 à 15% des cas). L'âge moyen de début est compris entre 58 et 62 ans, 80% des cas débutant entre 40 et 75 ans. La maladie de Parkinson est un facteur de risque important de dépendance avec un impact socio-économique important (Chen et al. 2006) qui pourrait encore s'accroître avec l'allongement de la vie (Driver et al. 2008).

1. Etiopathogénie

Comme pour la plupart des maladies neurodégénératives, le diagnostic de certitude repose sur l'identification de lésions anatomopathologiques et histologiques typiques. La principale caractéristique histologique de la maladie de Parkinson est la destruction du système dopaminergique nigrostriatal associée à la présence de corps de Lewy dans le cytoplasme des cellules. Pour autant, elle ne se résume pas exclusivement à une atteinte dopaminergique. D'autres systèmes peuvent être affectés, expliquant la présence de signes résistants au traitement dopaminergique.

1.1 Lésions dopaminergiques

Dans le système nerveux central, les neurones dopaminergiques sont principalement localisés dans le mésencéphale. Dans la maladie de Parkinson, la perte neuronale y est hétérogène et caractérisée par des lésions massives au niveau de la *substantia nigra pars compacta* (SNpc) (75% de la perte neuronale), intermédiaires (40-50%) dans la partie latérale de la substance noire, la région médio-ventrale (aire tegmento-ventrale) et le groupe dopaminergique A8, et absentes dans la région périaqueducule (Hirsch, Graybiel, et Agid 1988). Au sein même de la SNpc, la perte neuronale est variable, prédominant dans les nigrosomes (Damier et al. 1999a; Damier et al. 1999b). La conséquence directe de la destruction des neurones de la SNpc est une dénervation massive du striatum, touchant principalement la partie dorso-latérale du putamen, et de manière moindre le noyau caudé et le striatum ventral (Kish, Shannak, et Hornykiewicz 1988). On considère aujourd'hui que les premiers symptômes moteurs apparaissent avec une grande latence, quand la baisse des taux de dopamine au sein du striatum dorsal atteint environ 75% (Scherman et al. 1989). Des neurones dopaminergiques sont présents en nombre plus restreint au sein de l'hypothalamus, de la moelle, de la rétine et du tube digestif et peuvent être atteints de manière variable (Agid 1991; Braak et al. 2006). Plus tardivement, l'atteinte dopaminergique s'étend au cortex (Braak et al. 2003; Halliday, Macdonald, et Henderson 2005).

1.2 Lésions non dopaminergiques

Bien que les corps de Lewy soient typiquement présents dans le cytoplasme des neurones dopaminergiques de la SNpc, leur présence a été retrouvée dans un grand nombre de structures cérébrales, dévoilant l'implication d'autres systèmes neuronaux dans la physiopathologie de la maladie de Parkinson. Ont ainsi été mises en évidence des lésions

noradrénergiques du locus coeruleus (LC), des lésions **adrénergiques** des régions C1 et C3 de la medulla oblongata, des lésions sérotoninergiques au sein du raphé, mais aussi des lésions cholinergiques au sein du nucleus basalis de Meynert, du locus subcoeruleus, et du noyau pédonculopontin (Agid 1991).

Dans la maladie de Parkinson, l'atteinte du système noradrénergique au sein du locus coeruleus est quantitativement importante, pouvant atteindre 80%, ce qui est comparable à l'atteinte dopaminergique de la SNpc (Zarow et al. 2003). Malgré une déplétion intense et précoce (Braak et al. 2004), le rôle du système noradrénergique a été très peu étudié que ce soit chez les patients ou sur les modèles animaux (Delaville, Deurwaerdere, et Benazzouz 2011). Ainsi, les implications cliniques de l'atteinte de ce réseau au cours de la maladie de Parkinson sont imparfaitement connues. Certaines études suggèrent que la perte des neurones noradrénergiques augmente la **vulnérabilité des neurones dopaminergiques** (Rommelfanger et Weinshenker 2007; Srinivasan et Schmidt 2003). D'autres auteurs suggèrent un rôle du système noradrénergique dans les **mécanismes compensateurs** mis en jeu au début de la maladie (Jenner, Sheehy, et Marsden 1983; Mavridis et al. 1991; Fornai et al. 1996). D'autre part, la déplétion noradrénergique pourrait être impliquée dans la survenue des **dyskinésies** à la lévodopa (Fornai et al. 2007). Enfin, l'atteinte du système noradrénergique pourrait rendre compte, au moins en partie, de certains symptômes moteurs et non moteurs, peu ou non dopa sensibles tels que : freezing, fluctuations, instabilité posturale, tremblement, anxiété, vigilance, démence (Tohgi et al. 1990; Mizuno, Kondo, et Mori 1994; Sandyk 1996; Ringendahl et Sierla 1997; Devos, Defebvre, et Bordet 2010; Narabayashi et al. 1991; Nishi, Kondo, et Narabayashi 1991; Hill et Brotchie 1999; Grimbergen et al. 2009; Colpaert 1987; Wilbur, Kulik, et Kulik 1988; Yamazaki, Tanaka, et Takaori 1979; Lauterbach, Freeman, et Vogel 2003; Stern, Mayeux, et Côté 1984; Mayeux et al. 1987; Bédard et al. 1998; Riekkinen et al. 1998; Mann et Yates 1983; Cash et al. 1987; Chan-Palay et Asan 1989; Mayeux et al.

1986; Dooneief et al. 1992; Bader et Hell 1998; Kasper, el Giamal, et Hilger 2000; Oertel et al. 2001; Schrag, Jahanshahi, et Quinn 2000; Lemke 2002; Lemke et al. 2004; Selikhova et al. 2002; Yamamoto, Ogawa, et Ujike 1986; Remy et al. 2005).

La progression des lésions noradrénergiques pourrait participer à la diminution progressive de l'efficacité de la lévodopa et de la durée d'action des traitements (Jenner, Sheehy, et Marsden 1983). En effet, s'il existe une diminution de l'activité de la dopa décarboxylase au cours de la maladie, son activité demeure suffisante pour permettre une synthèse de dopamine à partir de la lévodopa endogène et exogène. La capacité des neurones 5HT à transformer la dopa en dopamine participe à ce phénomène compensateur. En revanche, en ce qui concerne la synthèse noradrénergique, l'enzyme permettant la conversion de dopamine en noradrénaline (la dopamine 3-hydroxylase) n'est contenue qu'au sein des neurones noradrénergiques. En début de maladie, la lévodopa exogène sert donc à synthétiser de la dopamine mais également de la noradrénaline. Au fur et à mesure de la perte neuronale au sein du locus coeruleus, on suppose une difficulté croissante à la synthèse de noradrénaline à partir de la dopamine exogène (perte progressive de dopamine 3-hydroxylase). Ce phénomène participerait à la diminution progressive de l'efficacité de la lévodopa et de la durée d'action des traitements (Jenner, Sheehy, et Marsden 1983).

Selon Braak, le processus neuropathologique débiterait simultanément dans le noyau moteur dorsal du nerf vague (X) et les structures olfactives antérieures et progresserait selon une séquence prédéfinie, en six stades, jusqu'au cortex cérébral (Braak et al. 2006). Ces observations suggèrent que le bulbe olfactif et le plexus entérique de Meissner pourraient être la porte d'entrée pour un agent infectieux neurotrope, par exemple viral, qui aurait ensuite une progression antérograde du bulbe olfactif jusqu'aux lobes temporaux et/ou via le plexus de Meissner vers le noyau dorsal du vague (Hawkes, Del Tredici, et Braak 2007). Au cours de l'évolution de la maladie, les symptômes cliniques, absents initialement, apparaissent et

s'accroissent parallèlement à l'extension topographique des lésions (Figure 1). Il faut cependant souligner que ces stades décrivent la distribution des corps de Lewy dans les structures anatomiques et non pas le processus neurodégénératif dans son ensemble. D'autre part l'hypothèse de Braak a d'importantes limites. D'une part, on ne peut pas savoir avec certitude si les sujets classés dans les stades précliniques auraient effectivement développé une maladie de Parkinson. Enfin, un certain pourcentage de patients (de 6,3 à 43%) ne suit pas cette séquence d'accumulation de l' α -synucléine (Jellinger 2009).

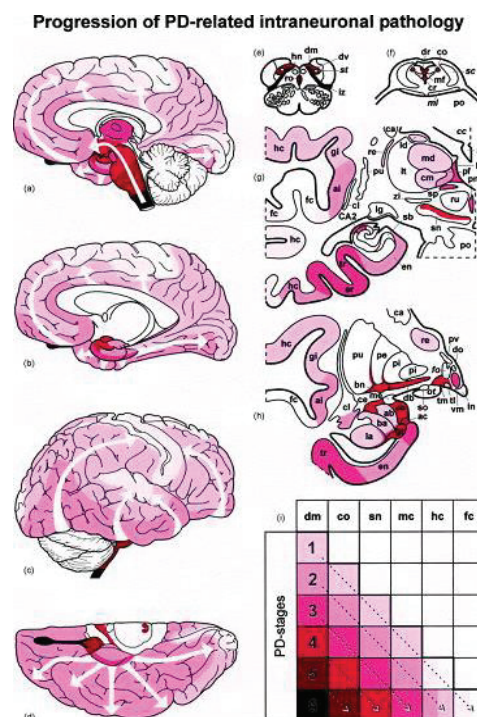


Figure 1. Distribution topographique des lésions histopathologiques de la maladie de Parkinson au cours du temps D'après Braak et al., 2006.

La maladie de Parkinson serait donc la traduction d'un processus neurodégénératif relativement diffus, ce qui en complique malheureusement la prise en charge thérapeutique.

1.3 Les mécanismes moléculaires sous-jacents au processus neurodégénératif demeurent imparfaitement connus

L'agrégation anormale de la protéine α -synucléine jouerait un rôle clé dans la dégénérescence neuronale. Sa production en excès, ou sa mutation comme dans certaines formes familiales de maladie de Parkinson, pourrait lui conférer une toxicité avec son assemblage en protofibrilles puis en fibrilles amyloïdes (Olanow 2007; Schapira 2008; Betarbet et al. 2000). Cette agrégation anormale pourrait résulter de l'inhibition du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale et du stress oxydatif qui en découle (Betarbet et al. 2000; Olanow 2007; Schapira 2008). Les données issues de la génétique viennent renforcer ces hypothèses physiopathologiques, initialement toxiques et environnementales. En effet les principaux gènes identifiés dans les formes monogéniques de maladie de Parkinson sont associés au métabolisme mitochondrial ou au codage de protéines impliquées dans la dégradation protéique et la dégénérescence neuronale (Gandhi et Wood 2005; Klein et Lohmann-Hedrich 2007; Klein et Schlossmacher 2007). D'autres auteurs proposent que l' α -synucléine se comporterait comme une protéine prion (Dunning et al. 2012; George et al. 2013; Olanow et Brundin 2013), qui pourrait se propager d'un neurone à l'autre de manière antérograde et suivre notamment les séquences de Braak (George et al. 2013). Les étapes finales de la dégénérescence des neurones dopaminergiques impliqueraient un mécanisme d'apoptose (Michel, Hirsch, et Agid 2002).

2. Modifications de fonctionnement des ganglions de la base

2.1 Généralités

Les ganglions de la base constituent un système particulièrement complexe dont il existe différentes modélisations. Ces structures établissent entre elles de nombreuses connections. Bien que certaines de ces connexions soient réciproques, elles présentent une polarité globale à l'origine du modèle classique de leur organisation fonctionnelle (Albin, Young, et Penney 1989; Alexander et Crutcher 1990a; DeLong 1990). Selon la conception classique d'Albin et Young (1989), il existe deux voies parallèles : d'une part la voie directe, prokinétique, courte et rapide, et, d'autre part, la voie indirecte, antikinétique et lente. La voie directe est riche en récepteurs dopaminergiques D1 et la voie indirecte en récepteurs dopaminergiques D2. L'équilibre entre ces deux voies parallèles est maintenu par un contrôle dopaminergique.

Ce modèle dichotomique a été très controversé du fait de sa 'simplicité', de la coexistence de récepteurs D1 et D2 sur un même neurone striatal, et des nombreuses interconnections entre les deux voies. De plus, la boucle thalamo-corticale n'est pas nécessairement close (Joel et Weiner 1994). Enfin, les premiers modèles développés ne considéraient que le rôle moteur des ganglions de la base.

Par la suite, d'autres modèles, basés sur la ségrégation des informations, et envisageant un fonctionnement en boucles parallèles de fonctionnalités différentes plutôt qu'une seule boucle motrice ont été développés : modèle à cinq boucles d'Alexander et DeLong en 1986 (boucles motrice, oculomotrice, préfrontale dorsolatérale, orbitofrontale latérale) véhiculant les informations motrices, oculomotrices, associatives et limbiques ; ou modèle à trois boucles (Parent 1990) (boucles sensorimotrice, limbique et associative) (Figure 2).

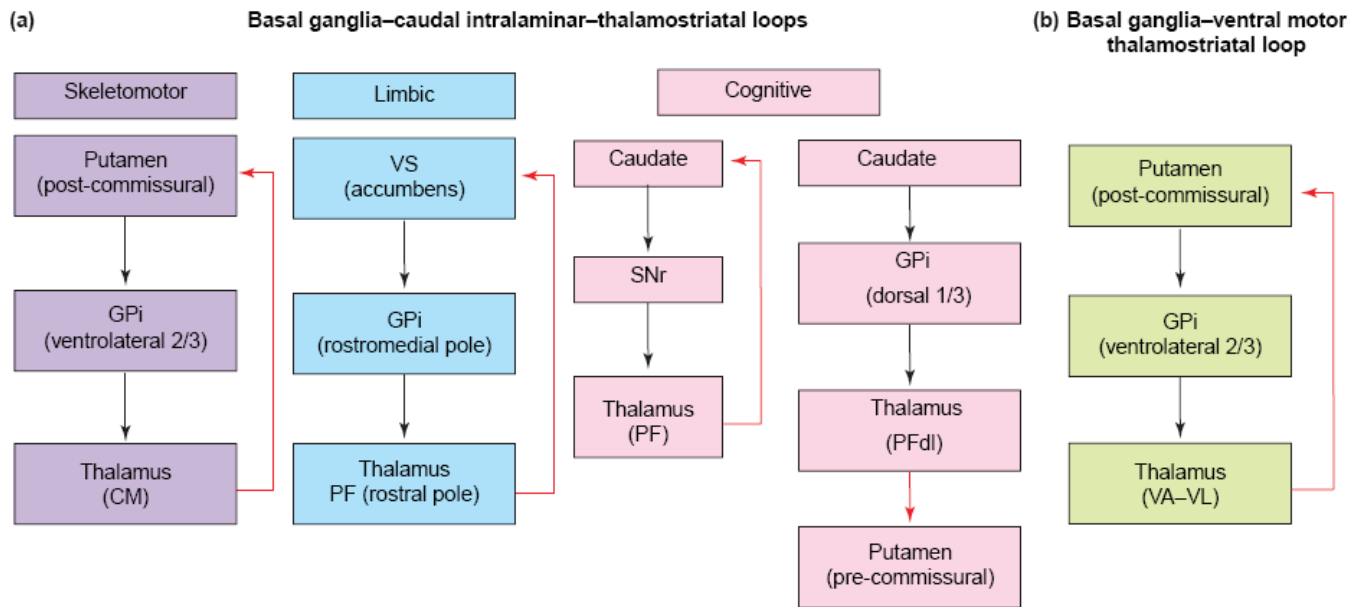


Figure 2. Représentation fonctionnelle schématique du système striato-pallido-thalamo-striatal. Les flèches noires indiquent les voies GABAergiques (inhibitrices), les flèches rouges indiquent les voies glutamatergiques (excitatrices), VS : striatum ventral. D'après Smith et collaborateurs, 2004.

Selon ces modèles, les différents territoires de ganglions de la base codent et traitent différentes informations fonctionnelles avec des territoires de sortie bien définis au sein du globus pallidus interne (GPi) et de la substance noire partie réticulaire (SNpr) se projetant ensuite, via le thalamus, vers des aires corticales spécifiques. Cette vision novatrice prend en compte l'implication des ganglions de la base dans les fonctions cognitives et comportementales. Ce modèle d'organisation concorde avec des études anatomiques réalisées chez le primate non humain avec un traceur transynaptique rétrograde et révélant : 1/ que les voies de sortie des ganglions de la base sont bien organisées en circuits parallèles distincts au sein desquels les différents domaines fonctionnels peuvent être traités séparément et 2/ que les projections de sortie des ganglions de la base se projettent effectivement sur le cortex moteur mais également sur le cortex préfrontal qui est impliqué dans le traitement des informations cognitives et motivationnelles (Middleton et Strick 2000; Middleton et Strick 1997; Middleton et Strick 2002).

Trois boucles au moins semblent impliquées dans le fonctionnement de la réponse motrice, de l'intention à l'action : 1/ une boucle reliant le striatum ventral et les cortex orbitofrontal et cingulaire, et qui traiterait les données motivationnelles, sans forcément exercer une influence directe sur la sélection et l'exécution de l'action (Schultz et Romo 1992; Knutson et al. 2001; Ernst et al. 2004; O'Doherty et al. 2002), 2/ une autre boucle allant du cortex préfrontal dorsolatéral vers le noyau caudé traitant les informations cognitives et permettant la sélection de l'action (Hollerman, Tremblay, et Schultz 1998; Lehericy et al. 2006) et enfin 3/ une boucle impliquant le putamen et les cortex prémoteur et moteur, impliquée dans la préparation et l'exécution de l'action (Alexander et Crutcher 1990b; Schultz et Romo 1992; Gerardin et al. 2004; Romo, Scarnati, et Schultz 1992). Ces éléments sont basés sur des enregistrements neuronaux chez les primates et des études d'imagerie fonctionnelle chez les humains qui ont permis de mieux délimiter ces différents territoires fonctionnels au sein du striatum (Tremblay et al. 2009). Brièvement, 1/ les récompenses et les informations motivationnelles sont traitées dans le striatum (Knutson et al. 2001; O'Doherty et al. 2002; Ernst et al. 2004; Schultz et Romo 1992), 2/ les aspects cognitifs concernant les objectifs et l'action à entreprendre dans les tâches complexes sont traitées dans le noyau caudé (Hollerman, Tremblay, et Schultz 1998, 2006; Lehericy et al. 2006), 3/ la préparation de l'action et son exécution sont traitées dans le putamen (Alexander et Crutcher 1990b; Romo, Scarnati, et Schultz 1992; Schultz et al. 1992; Gerardin et al. 2004). Sur les bases de résultats anatomiques, ces boucles ont ensuite été subdivisées en plusieurs circuits dédiés à des activités cognitives ou motrices plus spécifiques alors que les études comportementales ont identifié des circuits spécialisés dans différents aspects motivationnels (Berridge et Kringelbach 2013; Berridge 2009).

La reconnaissance de ces aspects non moteurs des ganglions de la base rend compte de la complexité de la maladie de Parkinson et de l'existence de symptômes appartenant au

champ psychiatrique dans cette maladie : dépression, anxiété, apathie, troubles du contrôle des impulsions... De manière intéressante ce type de fonctionnement fait aussi revenir dans le champ de la neurologie certaines pathologies psychiatriques avec troubles moteurs telles que la maladie de Gilles de la Tourette.

2.2 Principales fonctions des ganglions de la base

Les fonctions des ganglions de la base sont diverses et complexes (Marsden 1982). L'étude de la maladie de Parkinson est un bon moyen d'appréhender la fonction 'motrice' du système. Ainsi, les ganglions de la base seraient impliqués dans la **planification de l'action** (Marsden 1982; Dick et al. 1989; Cunnington et al. 1996) mais aussi dans **l'intégration sensorimotrice** en initiant la réponse motrice en réponse à des afférences sensorielles (Ljungberg et Ungerstedt 1976; Marshall 1979; Damasio, Damasio, et Chui 1980; Altar, O'Neil, et Marshall 1984; Schneider 1991). La bradykinésie et l'hypométrie dans la maladie de Parkinson seraient en partie liées à un défaut de feedback proprioceptif, conséquence d'une intégration sensorimotrice défailante et ceci, en dehors de toute erreur de planification (Klockgether et al. 1995; Demirci et al. 1997; Zia, Cody, et O'Boyle 2000). D'ailleurs la localisation initiale de la main chez les patients parkinsoniens est souvent erronée avec, dès le départ, une erreur dans la détermination des paramètres du mouvement qui est nettement réduite si la main est visualisée avant le mouvement (Desmurget et al. 1997; Ghilardi et al. 2000). Les ganglions de la base sont également impliqués dans la **détermination des paramètres basiques du mouvement** (vitesse, temps de réaction, amplitude) (Georgopoulos, DeLong, et Crutcher 1983; Mitchell et al. 1987; Hamada, DeLong, et Mano 1990; Brotchie, Ianssek, et Horne 1991a; Mink et Thach 1991), et notamment dans le codage de l'amplitude du mouvement (Desmurget et al. 1997). De plus, ils participent à **l'apprentissage des tâches motrices** (Brotchie, Ianssek, et Horne 1991a; Brotchie, Ianssek, et Horne 1991b). La dopamine

permettrait effectivement de réguler les phénomènes de neuroplasticité corticostriatale («*Long Term Potentiation*» et «*Long Term Depression*»), favorisant l'apprentissage de séquences motrices et plus généralement la mémorisation (Kimura, Rajkowski, et Evarts 1984; Apicella, Scarnati, et Schultz 1991; Graybiel et al. 1994; Calabresi et al. 1995).

Enfin, les ganglions de la base seraient impliqués dans la **sélectivité de l'activation cérébrale**. Ce système constitue en effet un carrefour permettant l'intégration de nombreuses informations puis leur projection après filtrage sur le cortex et le tronc cérébral. (Figure 3)

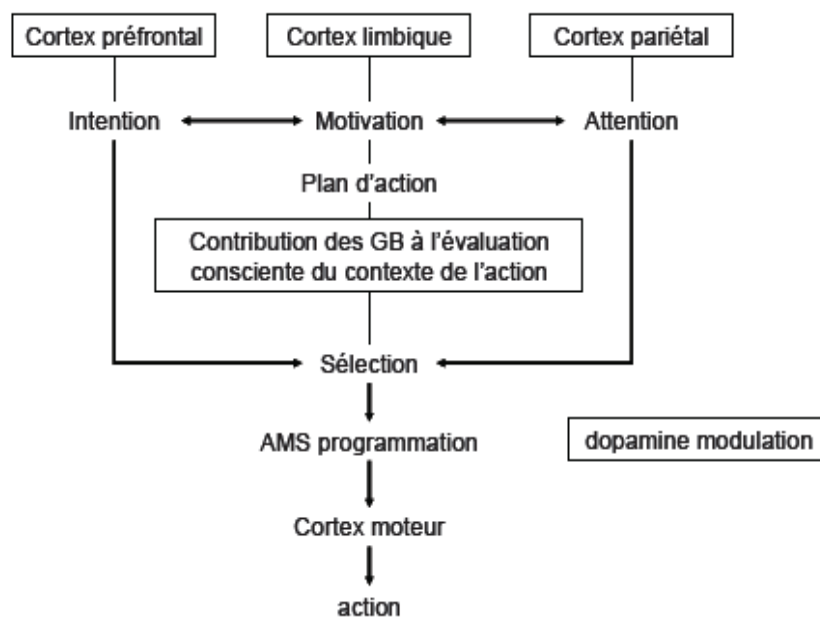


Figure 3. Modulation et traitement de l'information corticale par les ganglions de la base. D'après Nieoullon et collaborateurs, 2002.

Plusieurs données anatomiques soutiennent ce dernier rôle. Tout d'abord, l'information semble circuler de manière spécifique au sein des ganglions de la base : le striatum (voie d'entrée) est organisé en une mosaïque de territoires fonctionnels à laquelle répond l'organisation lamellaire de la substance noire (voie de sortie). D'autre part, il existe une « miniaturisation » progressive des structures des ganglions de la base depuis l'entrée (striatum ~ 9941 mm³), vers la sortie (substance noire ~ 412 mm³, NST ~ 158 mm³) (Yelnik 2002). De ce fait, l'information se concentre au fur et à mesure de sa circulation au sein du système.

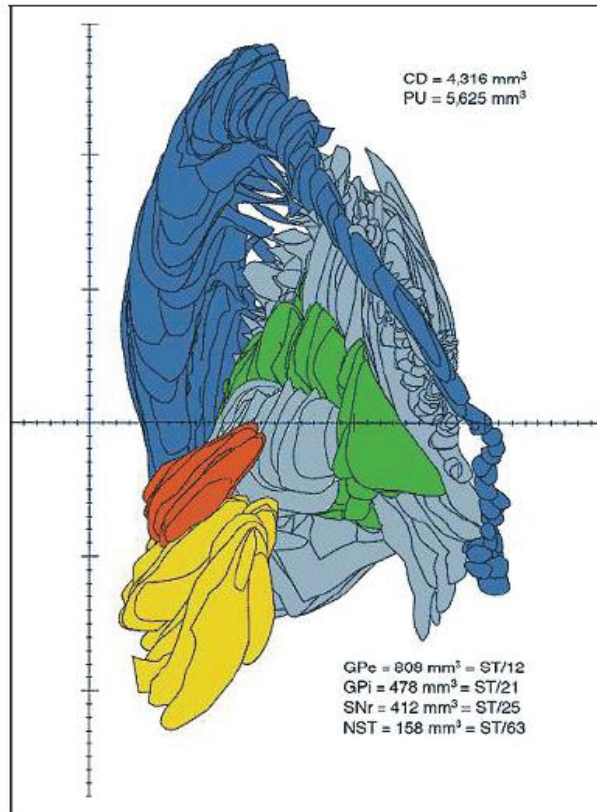


Figure 4. « Miniaturisation » progressive des ganglions de la base chez l'homme. CD : noyau caudé (bleu), PU : putamen (bleu clair), GPe : pallidum externe (vert foncé), GPi : pallidum interne (vert clair), SNr : pars reticulata de la substance noire (jaune), NST : noyau sous thalamique (rouge). D'après Yelnik et collaborateurs, 2002.

Selon le modèle de Mink, la sélectivité spatiale de l'activation au sein des ganglions de la base est assurée par la voie hyperdirecte, inhibitrice. En inhibant l'exécution de programmes moteurs inadaptés, elle aurait vocation à ne laisser filtrer à la sortie du système que le programme moteur adéquat, désigné par la voie directe (Marsden et Obeso 1994).

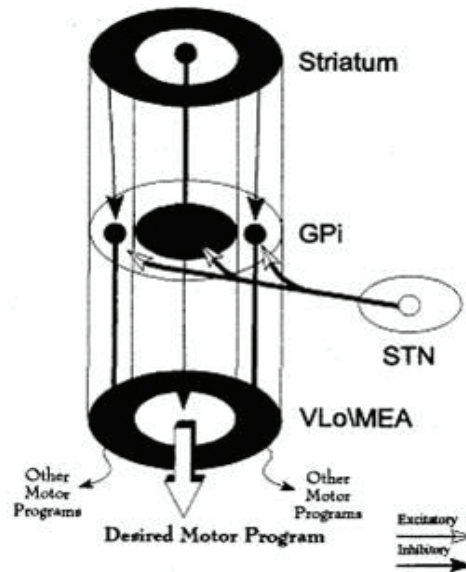


Figure 5. Contrôle spatial de l'action par la voie cortico-subthalamique hyperdirecte. Lors du mouvement, les neurones striato-pallidaux inhibent le centre fonctionnel, les neurones excitateurs de la voie cortico-subthalamique augmentent l'activité des neurones pallidaux des territoires périphériques, autour du centre fonctionnel (MEA : aire extrapyramidale mésencéphalique, VLo : noyau thalamique ventrolatéral). D'après Mink et collaborateurs, 1996.

2.3 Modifications de fonctionnement des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson

Parmi les pathologies impliquant les ganglions de la base, la maladie de Parkinson est celle qui a été le plus étudiée. La plupart des modèles animaux ont été développés autour de la perte dopaminergique. Ces modèles ont permis de décrire un second modèle d'organisation rendant compte des états opposés d'hypo et d'hyperkinésie observés chez les patients avec et sans traitement dopaminergique. Ce modèle de boucles 'directe' et 'indirecte' a été initialement proposé par Albin, Penney et Young (Albin, Young, et Penney 1989) et a, ensuite, été adapté par DeLong (DeLong 1990). Chez l'humain, le striatum dorsal est considéré comme la structure d'entrée des ganglions de la base. Il reçoit des projections glutamatergiques excitatrices provenant notamment des cortex moteur, prémoteur et préfrontal ainsi que de l'aire motrice supplémentaire. Une grande partie du striatum (> 95%) est composée de **neurones épineux de taille moyenne** qui sont GABAergiques et qui tirent

leur nom de leur taille et de leur forme (Bolam et Smith 1990). Ils constituent les neurones efférents du striatum. On distingue deux types de neurones épineux. **Le premier type est impliqué dans la voie directe.** Ces neurones synthétisent la substance P, la dynorphine et expriment des récepteurs D1 (Bolam et Smith 1990; Alexander et Crutcher 1990a). Ils ont des projections vers le Gpi et vers la SNpr. Ces structures se projettent à leur tour sur la partie motrice (ventro latérale) du thalamus. Ainsi, dans la voie directe, le striatum a des projections inhibitrices vers le GPi et la SNpr, entraînant une levée de l'inhibition exercée par ces structures sur le thalamus. Cette voie est donc une voie facilitatrice du mouvement.

Le second type de neurones épineux de taille moyenne est impliqué dans la voie indirecte. Ces neurones synthétisent l'enképhaline et expriment les récepteur D2 (Gerfen et al. 1990; Alexander et Crutcher 1990a). Ils se projettent vers le segment externe du globus pallidus (GPe). Ce dernier se projette vers le noyau sous thalamique qui représente la seule structure excitatrice des ganglions de la base. En résulte une activation du GPi et un renforcement de l'inhibition sur le thalamus ventro latéral moteur. Cette voie est donc inhibitrice pour les fonctions motrices.

On considère généralement l'existence d'une troisième voie, la voie cortico-subthalamique directe ou voie **hyperdirecte**, qui est également prokinétique. Les trois voies (directe, hyperdirecte et indirecte) permettraient la circulation d'informations sensorimotrices, associatives et limbiques et chaque structure serait séparée en trois territoires correspondant aux trois modalités (Figure 6).

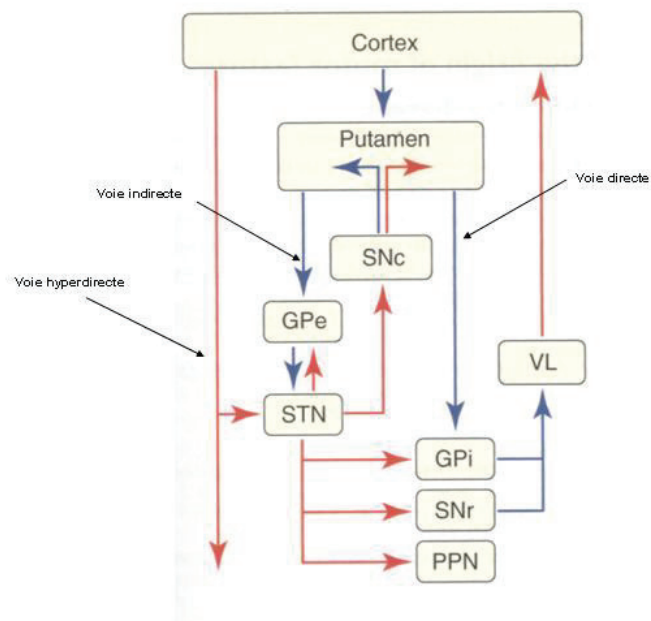


Figure 6. Schématisation du modèle « classique » d'organisation des ganglions de la base. SNc : pars compacta de la substance noire, SNr : pars reticulata de la substance noire, GPe : pallidum externe, GPi : pallidum interne, STN : noyau sous thalamique, PPN : noyau pédonculopontin, VL : noyau thalamique ventrolatéral. D'après Obeso et collaborateurs, 2000.

Dans la maladie de Parkinson, l'atteinte des neurones de la SNpc rompt l'homéostasie dopaminergique désorganisant ainsi le réseau des ganglions de la base (Albin, Young, et Penney 1989; DeLong 1990b; Mallet et al. 2006). Au sein de la voie directe, la diminution de l'inhibition exercée par le striatum sur le GPi et la SNpr entraine une augmentation de l'activité inhibitrice du GPi sur le thalamus ventro-latéral altérant les mouvements volontaires. Au sein de la voie indirecte, l'augmentation de l'activité inhibitrice striatale lève l'inhibition du GPe sur le noyau sous thalamique. Il en résulte une augmentation de l'activité du GPi qui à son tour entraine une inhibition du thalamus ventro-latéral. L'ensemble des ces altérations conduit alors à une perturbation et un appauvrissement du mouvement volontaire.

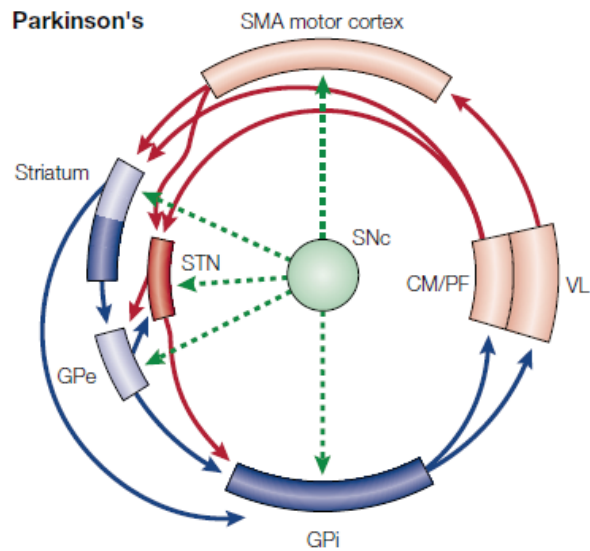


Figure 7. Modification de fonctionnement des boucles cortico-striato-thalamo-corticales de la maladie de Parkinson. En rouge : voies excitatrices glutamatergiques, en bleu : voies inhibitrices gabaergiques et en vert : projections dopaminergiques. D'après Bezard et al., 2001.

La perte dopaminergique entraîne également une diminution de la sélectivité de l'information circulant à travers les différentes boucles des ganglions de la base (Tremblay, Filion, et Bédard 1989; Tremblay, Worbe, Hollerman 2009; Pessiglione et Tremblay 2009). Ce phénomène est généralement attribué à une diminution du ratio signal/bruit entre les informations pertinentes et le bruit, ce qui entrainerait une difficulté à discriminer les informations prioritaires circulant dans les domaines moteur, cognitif et motivationnel au sein des ganglions de la base (Pessiglione et al. 2004; Pessiglione et al. 2005; Levy et Dubois 2006; Filion 1979). Cette altération de la sélectivité de l'information dans la maladie de Parkinson expliquerait la synchronisation anormalement élevée des oscillations cérébrales entre les neurones pallidaux et thalamiques chez les singes MPTP (Guehl et al. 2003; Raz, Vaadia, et Bergman 2000). La perte de la focalisation spatiale de l'information au sein des ganglions de la base entrainerait une confusion entre les différents programmes pouvant être initiés pour produire une action adéquate au contexte. Cela pourrait induire un délai à l'initiation du mouvement et/ou favoriser la co-contraction de muscles agonistes et

antagoniste, renforçant la rigidité. L'administration de dopamine améliorerait le ratio signal bruit de l'information circulant au sein de ce système, améliorant ainsi la lenteur à l'initiation du mouvement (akinésie) et la rigidité. Enfin, la déplétion dopaminergique chronique entraîne une sensibilisation anormale des récepteurs dopaminergiques favorisant l'apparition sous dopathérapie d'un excès de mouvement (dyskinésies), mais aussi de certaines actions (punding) et de pensées envahissantes, en fonction des sous-territoires des ganglions de la base subissant ce phénomène. De plus, la dénervation dopaminergique y étant hétérogène, la dopathérapie administrée afin d'améliorer l'état moteur, risque de stimuler par excès les territoires associatifs, favorisant une certaine forme hyperactivité motrice telle que le punding par exemple (Farley, Price, et Hornykiewicz 1977). Ainsi, selon la vision classique de niveaux de dénervation différents dans les différents territoires fonctionnels des ganglions de la base, la déplétion dopaminergique dans le striatum ventral devrait entraîner l'apparition précoce, avant même le stade moteur, de symptômes dépressifs, d'une apathie et d'une anxiété (Chaudhuri et al. 2006; Chaudhuri et Schapira 2009). Pourtant certains patients ne développeront jamais ce type de symptomatologie, rappelant que de vastes aspects de la maladie de Parkinson demeurent inconnus.

Au cours de la maladie de Parkinson on observe également une modification de l'activité oscillatoire des neurones corticaux et des ganglions de la base. L'une des principales caractéristiques de l'activité neuronale est représentée par son activité oscillatoire et la synchronisation des oscillations qui reflète l'interaction temporelle de ces activités. Une des principales modifications est une plus grande tendance des neurones du GPe, du NST, du GPi et de la SNpr (impliqués dans la voie indirecte), ainsi que des régions de projection des ganglions de la base sur le thalamus à décharger en 'bursts' (Wichmann, Bergman, et DeLong 1994). Un autre changement important est l'augmentation de la synchronie au sein des neurones des ganglions de la base (Hallworth et Bevan 2005; Bevan, Hallworth, et Baufreton

2007; Nambu et Llinás 1994; Levy et al. 2000), soulevant l'hypothèse que la dopamine agirait comme un facteur de ségrégation de l'activité neuronale qui s'altère en cas de déplétion (Wichmann et al. 2011). Ainsi, les boucles ganglions de la base-thalamocorticales pourraient être l'objet d'oscillations pathologiques hypersynchronisées perturbant le déroulement normal du mouvement dans la maladie de Parkinson (Brown 2003; Brown 2007). A l'heure actuelle, on ne sait pas dans quelle mesure ces activités oscillatoires anormales sont nécessaires et/ou suffisantes pour entraîner un syndrome parkinsonien (Wichmann et al. 2011).

3. Les signes cliniques

Les premiers symptômes moteurs apparaissent lorsque la mort neuronale dopaminergique dépasse un seuil qui correspond à une perte d'environ 60% à 80% des neurones de la SNpc. Le diagnostic de maladie de Parkinson peut être posé lorsque le sujet présente au moins deux des trois signes cardinaux de la maladie : tremblement de repos, hypertonie et/ou akinésie – auxquels s'ajoutent l'asymétrie des symptômes moteurs, l'absence d'atypicité, et une réponse marquée à la lévodopa.

3.1 Les symptômes moteurs

Les troubles moteurs dans la maladie de Parkinson peuvent revêtir différentes formes telles que le tremblement de repos, l'hypertonie, l'akinésie, la bradykinésie et l'hypokinésie, pouvant s'associer à des degrés variables.

Le tremblement de repos. Il est retrouvé dans 70 à 80% des cas. Il s'agit d'un tremblement lent, d'une fréquence de 4 à 6 Hz qui apparaît généralement de manière asymétrique en début de la maladie (Stanley-Jones 1956).

L'hypertonie. Elle est liée à une augmentation du tonus musculaire et requiert des mécanismes compensatoires pour supporter la contrainte motrice supplémentaire. La rigidité

affecte quasiment tous les muscles mais elle prédomine sur les muscles fléchisseurs (Delwaide, Sabbatino, et Delwaide 1986).

L'akinésie. Le terme d'akinésie désigne la réduction de la motricité automatique et volontaire, en l'absence de tout déficit moteur. Elle se distingue de l'hypertonie à laquelle elle est fréquemment associée. Cliniquement, le terme d'akinésie, regroupe l'akinésie à proprement parler qui désigne le défaut d'initiation du mouvement, l'hypokinésie qui reflète la réduction d'amplitude du mouvement, et la bradykinésie qui caractérise la lenteur d'exécution du mouvement (Marsden 1989). L'atteinte de la motricité automatique se traduit par une réduction asymétrique du ballant des bras à la marche, par une diminution de l'expression des émotions sur le visage, avec une hypomimie et une rareté du clignement palpébral. La réduction du mouvement volontaire concerne les gestes alternatifs rapides, les mouvements fins et complexes ou encore l'écriture, entraînant une gêne à la réalisation des actes moteurs du quotidien. Pour cette raison, l'akinésie est l'un des symptômes moteurs les plus invalidants de la maladie de Parkinson (Schrag, Jahanshahi, et Quinn 2000). Si le patient conserve une stratégie d'exécution correcte du geste, son initiation et son déroulement sont perturbés. Ceci se traduit, en électrophysiologie clinique par un allongement du temps de réaction (TR, akinésie) et du temps de mouvement (TM, bradykinésie) lors de la réalisation de mouvements volontaires simples ou complexes, impliquant une ou plusieurs articulations ou des mouvements séquentiels (Hallett 1990; Sheridan, Flowers, et Hurrell 1987).

Les mouvements en miroir. Moins classiques que les symptômes sus-décrits, des **mouvements en miroir** peuvent néanmoins être observés au début de la maladie. Il s'agit de mouvements anormaux liés à **l'activation musculaire controlatérale involontaire** lorsque l'on demande au sujet de réaliser un mouvement unilatéral. Ils prédominent sur les **muscles homologues** controlatéraux aux mouvements volontaires mais peuvent parfois s'étendre à la face ou au membre inférieur.

3.2 Les symptômes non-moteurs

Longtemps considérée comme une affection touchant essentiellement la motricité, la maladie de Parkinson est apparue ces dernières années comme une maladie caractérisée également par des déficits non-moteurs (Chaudhuri et Schapira 2009).

En effet, même si son diagnostic clinique et sa définition sont basés sur les symptômes moteurs, les signes non-moteurs peuvent être l'unique manifestation initiale de la maladie et/ou dominer le tableau clinique. Parmi les symptômes dits « pré-moteurs », l'apparition d'une dépression, d'un tremblement orthostatique primaire, et, surtout d'une anosmie ou de troubles du comportement en sommeil paradoxal confère un risque important de développer ultérieurement une maladie de Parkinson (Doty 2012; Boeve 2007; Trocello et al. 2008; Haehner et al. 2009; Stern, Mayeux, et Côté 1984). Sur une cohorte de 174 patients avec un âge médian au diagnostique de 69 ans et un troubles du comportement en sommeil paradoxal, le risque de présenter une maladie dégénérative à 14 ans était de 90,9%. La plupart de ces pathologies se sont avérées être des synucléinopathies et notamment des démences à corps de Lewy et des maladie de Parkinson (Iranzo et al. 2014). De même, certaines études TEP au 18[FDG] et de perfusion cérébrale en SPECT, retrouvent chez ces sujets avec un trouble du comportement en sommeil paradoxal une expression anormale du 'Parkinson disease-related covariance pattern' (PDRP). Cet aspect sera détaillé par la suite. Le PDRP désigne l'hypermétabolisme de certaines régions cérébrales au repos survenant durant la maladie de Parkinson. La présence d'un PDRP chez les sujets présentant un trouble du comportement en sommeil paradoxal constituait un facteur de risque de développer une démence à corps de Lewy ou une maladie de Parkinson. (Holtbernd et al. 2014). Les autres troubles non-moteurs concernent essentiellement le champ neuropsychique : déclin cognitif, anxiété, apathie, hypomanie, syndrome de dysrégulation dopaminergique et bradypsychie (Caballol, Martí, et Tolosa 2007; Jankovic 2008; Knie et al. 2011). Enfin, une constipation opiniâtre, une

asthénie, un syndrome douloureux chronique ou encore une dysautonomie ont aussi été décrits (Lebouvier et al. 2009; Jankovic 2008).

3.3 Complications du traitement/ Fluctuations motrices

Au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson., des fluctuations des performances motrices surviennent presque constamment. Le terme de fluctuations est aujourd'hui associé aux complications de la lévodopa. On distingue la résurgence des symptômes moteurs parkinsoniens liée à l'effet intermittent du traitement dopaminergique, et les dyskinésies provoquées par le traitement médicamenteux. Les fluctuations d'efficacité du traitement ne sont pas exclusivement motrices et peuvent revêtir la forme de fluctuations thymiques, cognitives, dysautonomiques ou sensibles (Nutt et al. 1997). La prévalence des dyskinésies provoquées par la lévodopa peut varier de 20 à 80% après cinq ans de traitement selon les études (Ahlskog et Muenter 2001; Koller et al. 1999). Elles sont favorisées par un âge de début précoce de la maladie, une dénervation dopaminergique importante, la durée du traitement, le mode d'administration et la dose cumulée du traitement (Derkinderen et Vidailhet 2002). On différencie trois catégories de dyskinésies en fonction de leur chronologie de survenue : dystonies de off , au petit matin et/ou en phase « off » (Lees, Shaw, et Stern 1977) , dyskinésies de début et fin de dose (Luquin et al. 1992; Nutt et al. 1997), et dyskinésies de milieu de dose, lorsque la symptomatologie parkinsonienne est réduite au minimum par le traitement (Zimmerman et al. 1994).

4. Bases thérapeutiques de la maladie de Parkinson

Tout comme pour les autres processus neurodégénératifs, il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la maladie de Parkinson.. La transplantation de cellules embryonnaires dans le striatum de patients a été entreprise dans les années 1990, avec des

résultats très encourageants sur le plan moteur. Malheureusement, le développement de dyskinésies intenses et l'apparition de dépôts d' α -synucléine dans les cellules greffées ont ralenti le développement de ces techniques (Lindvall et al. 1990; Dunnett et Rosser 2011).

Actuellement de nouveaux espoirs sont fondés sur les techniques de transfert de gènes (Meissner et al. 2011). Néanmoins, pour l'instant, les traitements à disposition des patients sont uniquement symptomatiques, visant à compenser la déplétion dopaminergique. Pharmacologiques ou chirurgicaux, ils ciblent principalement les symptômes moteurs de la maladie.

4.1 Traitements cholinergiques

Il s'agit des tout premiers traitements développés dans la maladie de Parkinson.. Dès 1867, Leopold Ordensein a observé l'effet bénéfique de l'atropine sur le tremblement et la rigidité parkinsonienne. Par la suite, les dérivés de synthèse de l'atropine ont longtemps été les seuls traitements disponibles. Depuis le développement de la lévodopa, les traitement cholinergiques sont de moins en moins utilisés du fait de leurs effets indésirables, notamment sur le plan cognitif (Fahn 1998; Schapira 2007; Quik et Wonnacott 2011).

4.2 La Lévodopa (L Dopa)

Découverte dans les années 1960, la L-Dopa fut une révolution dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. (Carlsson et al. 1958; Birkmayer et Hornykiewicz 1961; Cotzias, Papavasiliou, et Gellene 1969). Ce précurseur de la dopamine, contrairement à cette dernière, traverse la barrière hémato-encéphalique et est transformé en dopamine par le neurones dopaminergiques et sérotoninergiques (Schwartz et Huston 1996; Carta et al. 2007; Navailles et al. 2010). Cette transformation est limitée au système nerveux central car le traitement est couplé à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, ne passant pas la barrière

hémato-encéphalique et limitant la transformation périphérique en dopamine qui s'accompagne de nausées et d'hypotension. Afin d'augmenter la biodisponibilité de la L-Dopa et de la dopamine endogène, d'autres traitements ont été développés. Il s'agit de traitements inhibant la dégradation de la dopamine : inhibiteurs de la Catechol-O-Methyl-Transferase (COMT) ou inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO).

Bien que la L-Dopa reste le traitement de référence de la maladie de Parkinson au fil du temps son efficacité se modifie et trois stades sont classiquement décrits :

- Le stade de 'lune de miel', de trois à six ans, avec une grande efficacité du traitement et peu d'effets indésirables.
- Le stade des fluctuations motrices qui apparaît en moyenne 3 à 6 ans après l'initiation du traitement. L'incidence des fluctuations augmente avec la durée du traitement et elles sont retrouvées chez 90% des patients au bout de 10 ans de traitement. A ce stade on observe des périodes de blocage et des périodes de dyskinésies qui deviennent de plus en plus fréquentes et intenses avec le temps.
- Survient enfin le dernier stade durant lequel on observe généralement un épuisement de l'effet de la dopamine avec l'apparition de signes axiaux résistants aux traitements. A ce stade on observe fréquemment des complications cognitives de la maladie.

4.3 Les agonistes dopaminergiques

D'un effet syndromique moindre que la L-Dopa ces traitements génèrent moins de fluctuations motrices et sont fréquemment utilisés en monothérapie ou en association avec la L-Dopa de manière à retarder son utilisation et à diminuer ses posologies. Les premiers agonistes dopaminergiques développés dans les années 1980 furent les dérivés de l'ergot de seigle dont l'apomorphine qui est le seul encore largement utilisé dans le traitement des

fluctuations motrices en raison de son mode d'administration sous-cutanée continue ou discontinue.

En raison de la découverte de fibroses valvulaires, ces traitements ont été remplacés par des agonistes non dérivés de l'ergot de seigle. Néanmoins, ces derniers ne sont pas dénués d'effets indésirables. Ils favorisent l'apparition de syndromes de dysrégulation dopaminergique et de troubles du contrôle des impulsions qui surviennent chez environ 15% des patients (Abler et al. 2009; Weintraub et al. 2010; Voon et al. 2011; Voon et al. 2014). Chez le sujet âgé, l'utilisation des agonistes dopaminergiques peut se compliquer de confusion et d'hallucinations, ce qui contre-indique leur utilisation dans cette population (Friedman et Sienkiewicz 1991; Moskovitz, Moses, et Klawans 1978; Perez Lloret et Rascol 2010).

4.4 La stimulation cérébrale profonde

Dans la maladie de Parkinson, la perte des neurones dopaminergiques de la SNpc entraîne une hyperactivité métabolique et électrophysiologique du noyau sous thalamique, désignant ce noyau comme une cible thérapeutique potentielle (Mitchell, Sambrook, et Crossman 1985; Vila et al. 1996; Fillion 1979; Bergman et al. 1994; Kreiss et al. 1997). En effet les études lésionnelles chez le primate puis chez les personnes eurent de bons résultats sur le plan moteur. Cependant ce traitement était forcément unilatéral et au prix de dyskinésies controlatérales parfois très invalidantes. La stimulation à haute fréquence du noyau sous thalamique chez le primate se montra très encourageante (Benazzouz et al. 1993). Son application à l'être humain se révéla spectaculairement efficace sur les symptômes moteurs et les fluctuations, permettant en plus de diminuer drastiquement le traitement oral et de réduire ainsi les dyskinésies et les symptômes de dysrégulation (Pollak et al. 1993; Limousin et al. 1995; Benazzouz et al. 1996; Limousin et al. 1998; Vingerhoets et al. 2002;

Russmann et al. 2004). L'amélioration motrice est estimée environ à 50-60% et se maintient à cinq ans (Herzog et al. 2003; Krack et al. 2003; Gervais-Bernard et al. 2009; Østergaard et Sunde 2006). La stimulation cérébrale profonde exerce également un effet thérapeutique sur certains symptômes non moteurs tels que l'akathisie, l'asthénie, l'anxiété, la lenteur idéatoire (Witjas et al. 2007; Ortega-Cubero et al. 2013) mais aussi la douleur (Marques et al. 2013), la proprioception (Aman et al. 2014) et le sommeil (Arnulf et al. 2000). Certains troubles gastro-intestinaux ou urinaires peuvent également être améliorés par la stimulation cérébrale profonde (Arai et al. 2012; Herzog et al. 2006).

Enfin, initialement réservée aux patients présentant un stade avancé de la maladie, la stimulation cérébrale profonde a maintenant fait ses preuves à des stades plus précoces de la maladie (Schuepbach et al. 2013). Comme tout traitement, elle n'est pas dénuée de risques. Les principaux risques sont infectieux ou hémorragiques (Deuschl et al. 2006). D'autres effets, et notamment des troubles psychiques dont l'apathie, ou une majoration des troubles moteurs axiaux peuvent survenir (St George et al. 2012; Merola et al. 2011; Gervais-Bernard et al. 2009; Thobois et al. 2010; Tir et al. 2007; Castrioto et al. 2014; Dujardin et Defebvre 2012; Thobois et al. 2010). La stimulation cérébrale profonde peut également entraîner des difficultés exécutives, surtout chez le sujet âgé (Ardouin et al. 1999; Parsons et al. 2006; Witt 2008) et favoriser une impulsivité psychique mais aussi motrice (Ballanger et al. 2009). Afin de limiter les risques, notamment hémorragiques, ce traitement est contre-indiqué au delà de 70 ans. Dans des formes tremblantes, chez un patient fragile, la cible choisie peut être le noyau Vim du thalamus. Certaines équipes, notamment nord-américaines, utilisent plutôt le globus pallidus (Follett et al. 2010). Enfin, plusieurs observations chez le primate suggèrent un rôle important du noyau pédonculopontin dans le contrôle de la marche et de l'équilibre (Pinto et al. 2014; Aziz et al. 1998; Matsumura 2005; Jenkinson et al. 2004; Winn 2006). Récemment ce noyau a donc été proposé comme cible de stimulation cérébrale profonde,

pouvant être éventuellement combinée au noyau sous thalamique, pour la prise en charge des troubles de la marche, du freezing et de la dysarthrie parkinsonienne (Benarroch 2013; Khan et al. 2012; Ferraye et al. 2010; Moro et al. 2010; Pinto et al. 2014; Lozano et al. 2010).

Les traitements actuels ciblent le système dopaminergique. Malgré d'énormes progrès ces dernières décennies, les traitements, notamment médicamenteux, ne permettent pas de contrôler suffisamment la maladie au-delà de la lune de miel. **La question de développer des stratégies médicamenteuses complémentaires ciblant spécifiquement les autres systèmes défaillants dans la maladie de Parkinson et notamment le système noradrénergique se pose donc.**

En résumé, la maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative se traduisant par la perte de neurones dopaminergiques nigrostriataux. L'origine de cette maladie n'étant toujours pas clairement bien établie, le traitement des patients parkinsoniens est avant tout un traitement symptomatique visant à compenser la perte des neurones dopaminergiques. Bien que la symptomatologie dépasse largement le cadre de la motricité, les troubles des patients sont essentiellement moteurs et se présentent sous différentes formes telles que le tremblement de repos, l'hypertonie, l'akinésie et les mouvements en miroir. Ce sont ces deux dernières manifestations qui vont être au centre des recherches de ce mémoire. En effet, les ganglions de la base sont impliqués dans la sélectivité de l'activation corticale. Leur dysfonctionnement dans la maladie de Parkinson pourrait entraîner des défauts d'inhibition et des excès d'activations à l'origine des mouvements en miroir et de l'akinésie. D'autre part la vision classique de l'altération des ganglions de la base dans la maladie de Parkinson, ne prend pas en compte l'atteinte des autres systèmes neuronaux et notamment la perte noradrénergique qui est précoce et intense. Pourtant, mieux comprendre son implication dans l'akinésie pourrait ouvrir le champ à de nouveaux procédés thérapeutiques. Pour étudier les mouvements en miroir et l'akinésie dans la maladie de Parkinson, nous avons choisi d'utiliser une technique d'imagerie fonctionnelle, IRMf.

Chapitre 2 : Apport des principales techniques d'imagerie fonctionnelle dans l'étude de la maladie de Parkinson

Les techniques d'imagerie conventionnelles, tomodensitométrie cérébrale (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), ont une utilisation très limitée dans la maladie de Parkinson et servent essentiellement à éliminer des diagnostics différentiels. En dehors du cas particulier du DATscan – tomographie par émission de positons (TEP) marquant le transporteur de la dopamine (DAT), utilisée pour le diagnostic différentiel avec le tremblement essentiel ou les syndromes parkinsoniens iatrogènes – l'imagerie cérébrale fonctionnelle est généralement utilisée dans le cadre de la recherche, sans application clinique courante. Deux approches ont été développées : l'une utilise les radiotraceurs, l'autre utilise l'IRM fonctionnelle.

La **tomographie d'émission monophotonique**, (TEMP) dite aussi SPECT et la **tomographie d'émission de positons** (TEP) sont largement utilisées dans la maladie de Parkinson pour étudier spécifiquement le système dopaminergique mais également d'autres systèmes, notamment cholinergique et sérotoninergique. Le métabolisme cérébral du glucose et l'étude du débit sanguin cérébral sont également étudiables avec l'utilisation de glucose (FDG) ou d'eau marquée. La SPECT est moins onéreuse et plus accessible que la TEP.

Cependant, cette dernière a à la fois une meilleure résolution spatiale et une meilleure sensibilité. De plus, les radiotraceurs utilisés en TEP ont une demi-vie courte permettant plusieurs acquisitions sur une journée, ce qui en fait un outil de choix. La TEP est une technique d'imagerie qui permet d'étudier de façon quantitative et locale le devenir de différentes molécules dans le corps humain. Des éléments radioactifs émetteurs de positons, produits à l'aide d'un cyclotron, sont incorporés à la place de leurs isotopes naturels dans les molécules biologiques qui sont injectées au sujet. Leur présence ou celle de leurs métabolites est détectée grâce aux émissions de positons dont on détecte les photons d'annihilation. Les données enregistrées sont ensuite reconstruites sous la forme d'images tridimensionnelles.

L'IRM fonctionnelle (IRMf) s'est développée dans les années 1990 et s'est rapidement imposée dans le champ des neurosciences. Son avantage principal est la possibilité de cartographier l'activité cérébrale du sujet sans utiliser d'élément radioactif. Le nombre théorique d'acquisitions sur une journée n'est donc pas limité. L'IRMf est basée sur la détection de la déoxyhemoglobine, aux propriétés paramagnétiques, et dont les variations de concentration lors de l'activation synaptique entraînent une modification du signal IRM. Ce changement est dénommé signal BOLD pour 'Blood Oxygenation Level Dependant'. Cependant, bien qu'elles soient le reflet indirect de l'activité neuronale locale, les modifications du signal BOLD sont d'interprétation plus délicate que la mesure d'un radiotraceur. En effet, la déoxyhemoglobine est un 'traceur' physiologique intravasculaire et plus précisément du système veineux et non un marqueur des tissus cérébraux. Une autre limite de l'IRMf est un ratio signal-bruit relativement élevé.

1. Physiopathologie des signes moteurs

1.1 Etude du système dopaminergique

L'utilisation du [^{18}F]-6-fluorodopa (FDOPA) en TEP permet d'étudier l'activité de la dopa décarboxylase et la densité des terminaisons dopaminergiques. La fixation striatale de FDOPA est réduite chez les patients présentant une maladie de Parkinson mais également chez les patients présentant d'autres syndromes parkinsoniens dégénératifs (Brooks et al. 1990; Eidelberg et al. 1990; Vingerhoets et al. 1994; Thobois et al. 2004). Cette diminution n'est pas uniforme au sein du striatum et on observe classiquement un gradient antéro-postérieur au sein du putamen (Morrish, Sawle, et Brooks 1996; Nurmi et al. 2001). Ce dernier est asymétrique, plus marqué du côté opposé au côté le plus atteint cliniquement (Brooks et al. 1990; Eidelberg et al. 1990; Benamer et al. 2000; Pirker 2003; Filippi et al. 2005; Vingerhoets et al. 1997; Broussolle et al. 1999). Ce gradient est stable alors même que les lésions s'accroissent au sein des différentes régions striatales, faisant suspecter une différence dans les mécanismes initiaux puis évolutifs de la maladie de Parkinson (Nandhagopal et al. 2009). En début de maladie, on observe d'ailleurs une augmentation de l'activité dopaminergique du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal dorsolatéral et du GPi mesurée en [^{18}F]-FDG pouvant être interprétée comme une activation compensatrice mésocorticale. On peut également observer une augmentation de la captation du traceur par les terminaisons sérotoninergiques (Rakshi et al. 1999). Dans les stades ultérieurs, la captation du [^{18}F]-FDG est effondrée, témoignant d'une dénervation dopaminergique massive et globale (Rakshi et al. 1999). Finalement la réduction de densité des terminaisons dopaminergiques est sous-estimée par la TEP au [^{18}F]-FDopa en début de maladie (Ribeiro et al. 2002). En effet, la

captation de [¹⁸F]-FDopa dépend de la densité des terminaisons striatales dopaminergiques mais également de sa transformation en [¹⁸F]-FDopa dans ses terminaisons. L'augmentation de captation de [¹⁸F]-FDopa en début de maladie est augmentée du fait d'une surexpression de la dopadécarboxylase dans ces terminaisons, augmentant le turn-over de la dopamine et la captation de la [¹⁸F]-FDopa. Il semble donc exister, en début de maladie, une augmentation compensatrice de la synthèse dopaminergique au sein des fibres restantes (Rakshi et al. 1999). D'autres radiotraceurs permettent une évaluation du système dopaminergique pré-synaptique (par exemple le ligand du DAT-le ¹²³I-β CIT, le ¹²³I-FP-CIT ou le PE2I – ou encore le ligand du transporteur vésiculaire de la dopamine (VMAT-11C DTBZ)). On retrouve également une atteinte asymétrique avec ces traceurs, prédominant du côté controlatéral au côté le plus sévèrement atteint.

Le degré de diminution de fixation de la [¹⁸F]-FDopa serait surtout corrélé à la bradykinésie (Brooks et al. 1990; Eidelberg et al. 1990) et sa fixation putaminale (plus que la fixation caudée, par exemple) semble le mieux refléter les fonctions motrices (Müller et al. 2000; Rinne et al. 2000; Ribeiro et al. 2002). La diminution de fixation du DAT semble, elle aussi, corrélée à l'intensité de la bradykinésie mais également aux troubles de la marche, à la rigidité et à l'amimie (Pirker 2003). Elle semble évoluer 10 fois plus rapidement qu'au cours du vieillissement pathologique (Ishibashi et al. 2014).

Les dyskinésies induites par le traitement dopaminergique ont une physiologie complexe dépassant la simple hyperactivité de la voie striatale directe et impliquant des remaniements pré- et post-synaptiques du système nigrostrié (Angela Cenci et Lundblad 2006; Cenci et Lindgren 2007). Les modèles animaux de dyskinésies dopa-induites ont révélé un stockage pré-synaptique anormal de dopamine et une augmentation anormale de la réponse post-synaptique à ce neurotransmetteur (Cenci et Lindgren 2007). Les dyskinésies de pic de dose étant facilement reproductibles par l'administration de lévodopa, elles ont pu être

étudiées en imagerie fonctionnelle. Du côté pré-synaptique, la diminution de la fixation de [¹⁸F]-FDopa (mais qui traduit vraisemblablement une maladie plus évoluée) semble associée à une augmentation de la sévérité des dyskinésies (Linazasoro et Leenders 2004). Cette étude révèle également l'implication possible de la disponibilité des récepteurs D2 post-synaptiques mesurée avec une TEP au [¹¹C]Raclopride. Dans cette étude il y avait effectivement une corrélation positive, n'atteignant pas les seuils de significativité, entre la captation de Raclopride par les récepteurs D2 post-synaptiques et la survenue de dyskinésies (Linazasoro et Leenders 2004).

De même, une étude longitudinale de l'utilisation de dopamine versus ropinirole a révélé que les patients traités par agonistes avaient une captation de la [¹⁸F]-FDopa dans le putamen relativement meilleure et présentaient moins de dyskinésies (Whone et al. 2003). Quoiqu'il en soit, la dénervation striatale dopaminergique n'est pas suffisante pour l'apparition des dyskinésies. Certains patients semblent plus volontiers sujets à ce phénomène, alors que d'autres semblent relativement protégés (Gurutz Linazasoro 2009). A cet égard, le turn-over dopaminergique, en partie génétiquement déterminé (polymorphisme de la COMT), est probablement impliqué. Sur le plan génétique, les sujets, qu'ils soient ou non parkinsoniens, avec un polymorphisme Val/Val¹⁵⁸ de leur COMT ont une activité enzymatique de la COMT augmentée. Ils ont des concentrations de dopamine intrasynaptiques plus faibles que les sujets Val/Met¹⁵⁸. En revanche, les sujets avec un polymorphisme Met/Met¹⁵⁸ ont au contraire une activité enzymatique de leur COMT plus faible et des concentrations synaptiques de dopamine plus élevées. Ce polymorphisme peut jouer sur le turn-over synaptique de dopamine en début de maladie et influencer l'expression phénotypique initiale de la maladie de Parkinson (Wu et al. 2012). A un stade plus tardif, les patients présentant des dyskinésies semblent avoir des concentrations intrasynaptiques de dopamine une heure après la prise de traitement, trois fois plus élevées que les sujets non

soumis à ce phénomène (de La Fuente-Fernández et al. 2001). D'ailleurs, son élévation observée usuellement en début de maladie est plus importante chez les jeunes patients qui sont justement ceux qui présentent plus volontiers des dyskinésies (Sossi et al. 2006) et pourrait participer ultérieurement au développement de complications motrices (Storch et al. 2013). On retrouve l'importance des facteurs génétique au stade des fluctuations motrices, les patients avec un polymorphisme de la COMT de type Val/Val¹⁵⁸ semblant relativement protégés contre les dyskinésies (de Lau et al. 2012). Dans la même veine, des études en TEP utilisant le [¹¹C]Raclopride, qui détecte les modifications de flux de DA à partir des modifications de disponibilité des récepteurs D2, ont révélé une libération synaptique de dopamine plus intense mais plus courte chez les patients dyskinétiques (de la Fuente-Fernández et al. 2004; Pavese et al. 2006; de La Fuente-Fernández et al. 2001). De manière intéressante, une étude multi-traceur (VMAT et DAT) a révélé une diminution relative de la recapture de la dopamine comparativement à la perte des terminaisons nerveuses dopaminergiques chez les sujets dyskinétiques (Troiano et al. 2009). Cette adaptation du turnover dopaminergique pourrait aider en début de maladie mais, ensuite, elle majorerait les variations de concentration de dopamine dans la synapse et les complications motrices qui en découlent au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

1.2 Atteinte extradopaminergique

Le tremblement semble peu corrélé aux anomalies de fixation des marqueurs du système dopaminergique (Eidelberg et al. 1995; Benamer et al. 2003; Pirker 2003; Isaias et al. 2007; Mure et al. 2011). En revanche, il semble corrélé à l'atteinte sérotoninergique (Doder et al. 2003; Loane et al. 2013; Politis et al. 2014). En ce qui concerne les troubles de la marche, le système cholinergique cortical, sous cortical (noyau pédunculo-pontin) et thalamique semble impliqué de manière importante (Bohnen et al. 2009; Bohnen et al. 2013).

En dehors de la dopamine, les neurotransmetteurs possiblement impliqués dans la physiopathologie des dyskinésies induites par la lévodopa incluent le système opioïde, qui agit comme un modulateur de la dopamine (Fox, Lang, et Brotchie 2006; Hallett et Brotchie 2007). Le système adénosine (Calon et al. 2004; Ramlackhansingh et al. 2011) est également impliqué. Les récepteurs A2A sont exprimés par les neurones épineux striataux de la voie indirecte et sur les terminaisons dopaminergiques. Ils exercent vraisemblablement un rôle dans la modulation de la transmission dopaminergique (Svenningsson et al. 1999). Une étude récente en TEP [¹¹C]SCH442416 retrouve une élévation de la disponibilité des récepteurs A2A striataux chez les sujets parkinsoniens avec dyskinésies (Ramlackhansingh et al. 2011). Ceci apparaît d'autant plus important que le système α 2-adrénergique (Fox et al. 2001; Rascol et al. 2001) joue un rôle dans les dyskinésies, possiblement en raison de son effet modulateur sur la transmission dopaminergique mais, peut être aussi, en tant que tel. L'administration d'un agoniste des récepteurs adrénergiques α 2, l'idazoxan, diminue les dyskinésies dopa-induites. Certains auteurs pensent que ce traitement bloque l'action des dérivés noradrénergiques produits par les terminaisons nerveuses à partir de la L-Dopa. Ce mécanisme serait donc impliqué dans les dyskinésies liées à la dopamine mais pas dans les dyskinésies aux agonistes dopaminergiques (Fox et al. 2001). Enfin, il faut rappeler le rôle du système sérotoninergique (Carta et al. 2007; Carlsson et al. 2009). Récemment, son implication a été soulignée dans une étude en TEP utilisant le [¹¹C]DASB (marqueur du transporteur de la sérotonine (5HT)) (Politis et al. 2014). Cette étude est concordante avec une préservation relative des terminaisons sérotoninergique chez les sujets dyskinétiques, soulevant le lien probable entre la densité en récepteurs 5HT et les dyskinésies. De plus, chez ces patients, la prise de buspirone (agoniste des récepteurs 5HT-1A réduisant l'activité sérotoninergique) réduisait la libération de dopamine après administration de lévodopa et améliorait cliniquement les dyskinésies (Politis et al. 2014).

1.3 Etude du métabolisme cérébral

1.3.1 Modifications du flux sanguin

La TEP H2 15O a également été utilisée pour évaluer les modifications du flux sanguin cérébral après l'administration de lévodopa. D'une manière générale, les modifications du débit sanguin cérébral ont été attribuées à des effets directs de la dopamine sur la micro-vascularisation locale (Iadecola 1998). A l'état de repos, des corrélations ont été mises en évidence entre le taux de métabolisme régional cérébral (CMR pour *Cerebral Metabolic Rate*) et le débit sanguin cérébral (CBF pour *Cerebral Blood Flow*) suggérant que ces deux mesures reflètent l'activité synaptique locale (Ma et Eidelberg 2007). Pourtant, le traitement dopaminergique semble dissocier ces deux mesures (Hirano et al. 2008). Cette dissociation CMR/CBF n'est pas retrouvée avec la stimulation cérébrale profonde. Chez les patients traités par lévodopa, elle est surtout présente au sein du putamen. Dans ces régions, l'élévation du CBF avec le traitement dopaminergique est plus marquée chez les patients dyskinétiques ce qui pourrait suggérer une augmentation de la réponse microvasculaires aux monoamines chez ces individus (Hirano et al. 2008). Dans les modèle animaux la lévodopa induit une prolifération endothéliale ce qui semble concordant avec cette hypothèse (Westin et al. 2006; Lindgren et al. 2010) .

1.3.2 Métabolisme du Glucose

La TEP [¹⁸F]-FDG permet de cartographier les modifications régionales du métabolisme du glucose et éventuellement de relier ces modifications à certains états pathologiques (Eidelberg et al. 1994; Eckert et al. 2007). Des TEP [¹⁸F]-FDG étudiant les états de repos dans la maladie de Parkinson ont révélé une augmentation de l'activité métabolique pontique et pallido thalamique contemporaine d'une réduction de l'activité dans

le cortex prémoteur, l'aire motrice supplémentaire et les aires associatives pariétales (Eidelberg et al. 1994; Moeller et al. 1999; Eidelberg 2009). Ce pattern d'activation métabolique implique donc des circuits neuronaux impliqués dans la planification et l'exécution de mouvements volontaires. Il est généralement désigné par l'acronyme PDRP pour *PD-Related metabolic covariance Pattern*. Il peut également être étudié en TEP en mesurant la perfusion cérébrale à l'aide d'eau marquée $H_2^{15}O$ (Ma et Eidelberg 2007; Ma et al. 2007), ou d'un SPECT au $99mTc$ -ethylcysteinate dimer (ECD) (Feigin et al. 2002; Eckert et al. 2007; Ma et Eidelberg 2007). Le PDRP permettrait tout particulièrement de distinguer les sujets parkinsoniens des sujets sains mais également des sujets atteints de maladie de Parkinson atypique (Eckert et al. 2007; Moeller et al. 1999). De plus, l'expression individuelle du PDRP semble corrélée avec la bradykinésie et la rigidité (Antonini et al. 1998; Eidelberg et al. 1990; Tang et al. 2010; Isaias et al. 2007). En revanche, le tremblement parkinsonien semble avoir son propre pattern en TEP [^{18}F]-FDG avec une augmentation de l'activité métabolique dans le cervelet, le pont, le cortex moteur primaire, le noyau caudé et le putamen (Mure et al. 2011).

1.4 Modifications du signal BOLD

En IRM fonctionnelle, l'activation cérébrale durant une tâche motrice est d'interprétation délicate dans la maladie de Parkinson car les résultats obtenus dépendent fortement du paradigme utilisé. En effet, ils peuvent différer radicalement en fonction du mode de déclenchement ou de contrôle du rythme du mouvement : « interne », à l'initiative du patient ou « externe », guidé par stimulus. Ainsi, les sujets parkinsoniens à jeun de traitement dopaminergique (condition dite 'OFF') présentent une diminution de l'activité de l'aire motrice primaire durant les mouvements déclenchés par un stimulus, mais pas durant les mouvements auto-déclenchés (Herz et al. 2013). **Une activation bilatérale de l'aire motrice**

primaire peut être observée durant le mouvement volontaire (Haslinger et al. 2001; Sabatini et al. 2000). Inversement, on note une augmentation de l'activation des cortex pariétal inférieur et supérieur chez ces patients en OFF durant les mouvements déclenchés par un stimulus extérieur mais pas durant les mouvements déclenchés spontanément par le sujet (Herz et al. 2013; Wu et Hallett 2005). L'activation pariétale, quand elle est observée, pourrait correspondre au recrutement de circuits compensateurs, relativement préservés par la maladie. Ces circuits accessoires, compensateurs, comprennent notamment le cervelet, le cortex prémoteur latéral et le cortex pariétal (Turner et al. 2003; Samuel et al. 1997). De manière intéressante, le recrutement de circuits moteurs accessoires concerne également l'aire motrice primaire ipsilatérale au mouvement. Enfin, ce recrutement expliquerait la présence de kinésies paradoxales dans la maladie de Parkinson (Thobois et al. 2007; Ballanger et al. 2006; Ballanger et al. 2008).

L'activation de l'aire motrice supplémentaire est également variable en fonction des paradigmes utilisés. Dans la maladie de Parkinson, sa désactivation est observée lorsque le mouvement est librement généré par le sujet, sans stimulus extérieur (Playford et al. 1992; Catalan et al. 1999; Limousin et al. 1997). A l'inverse, lorsque le mouvement est guidé par un stimulus extérieur, l'aire motrice supplémentaire est plutôt activée normalement ou hyperactivée (Catalan et al. 1999; Payoux et al. 2004). L'équipe de Catalan a également montré, dans une population de sujets parkinsoniens, que, dans le cas de séquences motrices guidées par un stimulus sonore, son activation de l'aire motrice supplémentaire était corrélée à la longueur et donc à la difficulté de la séquence (Catalan et al. 1999). Finalement, il semble que le niveau d'attention consacré à la tâche soit un facteur important (Rowe et al. 2002). Rowe et collaborateurs ont montré que des patients en phase OFF ont une élévation de l'activité de l'aire motrice supplémentaire durant une tâche motrice ne demandant pas d'attention. A l'inverse, quand il faut augmenter le niveau attentionnel, les patients ne seraient

pas capables d'augmenter encore son niveau d'activation. **Cela peut suggérer une implémentation anormale de l'aire motrice supplémentaire lors du mouvement chez les patients qui mobiliseraient leurs ressources attentionnelles à l'état basal sans possibilité de les augmenter en cas de tâche plus complexe.**

Connectivité fonctionnelle noyau sous-thalamique-cortex moteur

Une attention particulière a récemment été portée au **faisceau hyperdirect** connectant le noyau sous thalamique et le cortex moteur (Brown et al. 2001; Priori et al. 2004; Bronte-Stewart et al. 2009), et il pourrait exister une augmentation **de la connectivité fonctionnelle entre le ce noyau et les régions corticales motrices dans la** maladie de Parkinson (Baudrexel et al. 2011). Les analyses de sous-groupe retrouvent des différences entre les résultats au repos des patients à forme tremblante et des patients akinéto-rigides. Ces études apportent de nouveaux arguments pour un lien entre le tremblement parkinsonien et une interaction anormale des ganglions de la base avec la boucle cérébello-thalamo-corticale (Helmich et al. 2010).

2. Physiopathologie des Symptômes non-moteurs

(Annexes 1 et 2)

2.1 Système dopaminergique

2.1.1 Troubles cognitifs

Des études en SPECT utilisant le [123I]-FP-CIT (un ligand du DAT) ou encore en TEP avec du [¹⁸F]-FDopa ou du [¹¹C]-Nomifensine (un autre ligand du DAT) ont montré un lien entre la dénervation dopaminergique striatale et cingulaire antérieure et la présence d'une démence et d'un syndrome dysexécutif (Broussolle et al. 1999; O'Brien et al. 2009). D'autres

études utilisant le [¹¹C]-Raclopride, un antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type D2, révèlent que le syndrome dyséxécutif du sujet parkinsonien est essentiellement lié à une diminution de libération de la dopamine au sein du système nigro-striatal, autrement dit, du noyau caudé (Sawamoto et al. 2008) .

2.1.2 Dépression/anxiété

Plusieurs études en SPECT ou en TEP soulignent le lien entre la dénervation du système dopaminergique mésolimbique et l'anxiété et la dépression du sujet parkinsonien (Thobois et al. 2010; Koerts et al. 2007; Weintraub et al. 2005).

2.1.3 Syndrome de dysrégulation/Trouble du contrôle des impulsions

Enfin, plusieurs études sont en faveur d'une implication du système dopaminergique chez les sujets dysrégulés avec une sensibilisation anormale de ce système. Ainsi, des études en TEP utilisant le [¹¹ C]-Raclopride révèlent une augmentation de la libération de dopamine au sein du striatum ventral après prise de lévodopa chez les patients présentant une dysrégulation dopaminergique (Steeves et al. 2009; Evans et al. 2006). L'intensité de la dénervation dopaminergique striatale semble être un facteur de risque important de développer ultérieurement un trouble du contrôle des impulsions sous traitement (Voon et al. 2014; Vriend et al. 2014). Cette dénervation pourrait s'accompagner d'une diminution de la concentration d'auto-récepteurs dopaminergiques avec une difficulté à freiner la libération de dopamine dans la synapse (Voon et al. 2014; Vriend et al. 2014). Ceci est d'autant plus intéressant qu'il existe également un lien entre l'apathie et la dénervation dopaminergique mésolimbique (Czernecki et al. 2008; Thobois et al. 2010; Czernecki et al. 2008).

2.2 Système extradopaminergique

2.2.1 Troubles cognitifs

L'implication du système cholinergique dans les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson est soulignée par des études en TEP utilisant le [11 C]-methyl-4-piperidinyl propionate (MP4A), un ligand de la cholinestérase. L'activité cholinergique corticale est diminuée chez les patients parkinsoniens avec ou sans démence (Shinotoh et al. 2000; Bohnen et al. 2006; Shimada et al. 2009; Bohnen et al. 2009). L'atteinte cholinergique est moins corrélée à la durée et à la sévérité des symptômes moteurs qu'au déclin des fonctions attentionnelles et cognitives (Bohnen et al. 2006). Ce déclin du système cholinergique semble apparaître précocement dans l'histoire naturelle de la maladie et s'aggrave avec l'installation de la démence parkinsonienne (Shimada et al. 2009) à l'instar de ce qui est observé dans la démence à corps de Lewy (Bohnen et al. 2006).

2.2.2 Dépression/anxiété

D'autres auteurs, qui se sont focalisés sur le système sérotoninergique, ont montré, en utilisant le [¹¹C]-DASB – un ligand du transporteur de la sérotonine – ou le 18 F]MPPF – un antagoniste sélectif des récepteurs 1A – une diminution de la densité des récepteurs 5HT-1A post synaptiques dans les territoires limbiques des patients parkinsoniens déprimés (Ballanger et al. 2012). Ces résultats révèlent également une augmentation de la fixation du transporteur traduisant une augmentation de la recapture de la sérotonine. Ces observations, très en faveur de l'implication du système sérotoninergique dans la dépression chez les sujets parkinsoniens, concordent avec des données neuropathologiques révélant que des lésions sérotoninergiques sont vraisemblablement liées aux troubles de l'humeur dans la maladie de Parkinson (Ballanger et al. 2012; Boileau et al. 2008; Politis et al. 2010; Politis et Loane 2011). Enfin certains éléments plaident en faveur du rôle de la dénervation noradrénergique en plus de l'atteinte dopaminergique dans les troubles de l'humeur de la maladie de Parkinson (Remy et al. 2005). Ceci illustre bien l'origine multifactorielle des symptômes dépressifs chez ces sujets.

Le rôle du système sérotoninergique ne se limite d'ailleurs pas à la dépression et aux dyskinésies. Par exemple il semble être également impliqué dans la survenue des hallucinations via les récepteurs 5HT-2A (Ballanger et al. 2012).

2.3 Etude du métabolisme

2.3.1 Modifications du flux sanguin

Avec une technique de TEP [15O]H₂O il a été montré que les sujet en OFF subissent un abaissement du seuil douloureux associé à une augmentation de l'activation de l'insula, du cortex cingulaire et du cortex préfrontal (Dellapina et al. 2011).

2.3.2 Métabolisme du Glucose

Chez les sujets parkinsoniens présentant un déclin cognitif, la TEP au [¹⁸F]-FDG révèle un hypométabolisme au repos dans les régions frontales (gyrus frontal moyen), temporales et pariétales (lobe pariétal inférieur) et ceci dès le stade de *mild cognitive impairment* (MCI) (Huang et al. 2008; Yong et al. 2007). Même les patients avec des fonctions cognitives apparemment normales présenteraient un hypométabolisme dans les cortex frontal et occipital (Hosokai et al. 2009). Les comparaisons de patients avec et sans MCI suggèrent que l'importance et le degré de l'hypométabolisme reflètent l'intensité des troubles cognitifs (Peppard et al. 1990; Yong et al. 2007; Huang et al. 2008; Hosokai et al. 2009). Cette diminution du métabolisme du [¹⁸F]-FDG est plus importante et s'étend vers le cortex cingulaire antérieur chez les patients déments (Yong et al. 2007).

Le dysfonctionnement des cortex orbitofrontal et cingulaire semble être impliqué dans la physiopathologie de l'apathie du sujet parkinsonien comme le souligne l'étude en TEP au [¹⁸F]-FDG de Le Jeune et collaborateurs (Le Jeune et al. 2009). D'autre part, il semble exister une plus grande dénervation dopaminergique du circuit mésolimbique chez les sujets

parkinsoniens à risque d'évoluer vers une apathie post opératoire. Ces patients souffrent également plus fréquemment d'anxiété et de dépression (Thobois et al. 2010).

2.4 Modifications du signal BOLD

Une étude en IRMf de patients avec un trouble du contrôle des impulsions, révèle d'une part une diminution de l'activation du striatum ventral, pouvant altérer l'évaluation du risque, et, d'autre part, une réduction de l'activation des cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur, pouvant réduire les phénomènes d'aversion (Voon et al. 2011).

2.5 Eléments morphologiques

Sur le plan morphologique, la dépression et l'apathie dans la maladie de Parkinson semblent liées à des dysfonctionnements des systèmes limbiques et associatifs (Krack et al. 2010). On retrouve effectivement une diminution du volume du noyau accubens, corrélée positivement à l'apathie, et de la partie dorso-latérale du noyau caudé chez les sujets parkinsoniens apathiques. L'apathie et la dépression sont très intriquées dans la maladie de Parkinson. On retrouve une réduction du volume du thalamus dorsomédial, limbique chez les patients parkinsoniens déprimés (Cardoso et al. 2009; Li et al. 2010; Carriere et al. 2014)..

2.6 *Le default mode network*

L'idée que les états de repos sont l'objet d'activations cérébrales qui leur sont propres et qu'il s'agit d'un repos relatif a émergé. En d'autres termes, les sujets en attente d'un stimulus présentent des activations cérébrales qui ne sont pas directement liées à quelque événement sensoriel ou moteur identifiable que ce soit. Cette discussion est fondamentale dans le domaine de l'IRM fonctionnelle puisque l'on compare des états d'activation (durant la tâche) à des états de 'repos' durant lesquels le patient est immobile, en attente de la

présentation de la tâche. Cet état de ‘repos’ sert donc de référence pour les comparaisons statistiques ultérieures. Progressivement, la notion d’un réseau de fonctionnement par défaut a émergé et le *default mode network* a été décrit (Raichle et al. 2001; Raichle et Snyder 2007) pour une revue récente). Les structures sujettes à ce phénomène sont essentiellement le cortex médial préfrontal, le précuneus et le cortex cingulaire postérieur. Elles présentent une importante désactivation dès lors qu’un stimulus est présenté au sujet. Par la suite, plusieurs études ont permis de mieux appréhender l’existence de ce type de réseau (Delorme, Westerfield, et Makeig 2007; Lo et al. 2009) et confirment le rôle du cortex médial préfrontal dans ce système (Brass et Haggard 2007; Kühn, Haggard, et Brass 2009). **Le rôle physiologique de ce réseau n’est pas clairement établi mais il pourrait avoir un rôle inhibiteur par défaut sur les structures motrices. La levée de cette inhibition permettrait ensuite d’agir.**

Les patients parkinsoniens ont fréquemment des difficultés à effectuer des tâches exécutives (van Eimeren et al. 2009). Le fonctionnement du *default mode network* est altéré chez les sujets âgés et dans différents états pathologiques dont la démence, avec une difficulté à se désengager durant les tâches motrices, qui est encore plus marquée chez les sujets déments (Raichle et al. 2001; Raichle et Snyder 2007; Lustig et al. 2003; Grady et al. 2006; Calhoun et al. 2008). A ce jour, seules quelques études ont étudié le ce réseau dans la maladie de Parkinson. Tinaz et collaborateurs ont révélé que **les patients parkinsoniens, comparativement aux sujets sains, ne présentent pas de désactivation du *default mode network* durant une tâche motrice donnée** (Tinaz, Schendan, et Stern 2008). De même, durant une tâche exécutive des ‘cartes de Montréal’ les patients à jeun de traitement ont un pattern d’activation et de désactivation de ce réseau qui est perturbé. En effet, le pattern d’activation cérébrale chez les sujets sains révèle que le *default mode network* (cortex préfrontal médial, cortex cingulaire postérieur et précuneus) est engagé durant les tâches

contrôles et désactivé durant les tâches exécutives. Or, chez les patients, on retrouve une **moindre désactivation du cortex cingulaire postérieur et du précuneus (parties postérieures du *default mode network*) durant la tâche**. Le cortex préfrontal médial en revanche (partie antérieure du réseau) semble de se comporter de manière comparable aux contrôles (van Eimeren et al. 2009). La désactivation du *default mode network* durant la tâche cognitive est liée à la performance à la tâche et par ailleurs, chez de jeunes adultes sains la complexité de la tâche motrice corrèle avec le degré de désactivation de ce système (van Eimeren et al. 2009; Nagano-Saito et al. 2009). Cette propriété semble altérée chez le sujet vieillissant et chez les sujets parkinsoniens.

L'altération du fonctionnement du *default mode network* dans la maladie de Parkinson pourrait être impliquée dans le déclin cognitif chez ces patients. En effet, les patients parkinsoniens comparés aux contrôles semblent présenter une diminution marquée de la connectivité fonctionnelle entre le lobe temporal médial droit et le cortex pariétal inférieur droit et gauche. Cette diminution est significativement corrélée aux paramètres cognitifs. En revanche, elle ne l'est pas avec la durée de la maladie, la sévérité de l'atteinte motrice, ou le type de traitement en cours (Tessitore et al. 2012). **Une étude plus récente montre une élévation de la connectivité fonctionnelle au repos au sein du précuneus et du cortex cingulaire postérieur pouvant suggérer un dysfonctionnement de la partie postérieure du *default mode network* au repos chez les sujets parkinsoniens** (Gottlich et al. 2013).

En résumé, les études en imagerie fonctionnelle dans la maladie de Parkinson sont basées soit sur l'utilisation de radiotraceurs (TEP/SPECT) soit sur l'analyse du signal BOLD (IRMf). Les études en TEP confirment l'implication du système dopaminergique dans cette maladie mais également celle d'autres systèmes, notamment sérotoninergique et cholinergique, qui semblent surtout impliqués dans les symptômes non moteurs. Les études en IRMf révèlent de nombreuses activations anormales durant le mouvement (dont le lobe pariétal supérieur, l'aire motrice supplémentaire, le cervelet...) Ces hyperactivations sont classiquement interprétées comme le reflet de mécanismes compensateurs visant à améliorer le mouvement. Mais elles pourraient également refléter une perte délétère de la sélectivité de l'activation corticale, en lien avec un défaut de contrôle inhibiteur. Ce défaut de contrôle inhibiteur pourrait favoriser l'apparition des mouvements en miroir (activation bilatérale de l'aire motrice primaire) et l'akinésie. Enfin, lors du mouvement dans la maladie de Parkinson, il semble exister une activation anormale des structures postérieures du Default Mode Network (Cortex cingulaire postérieur/Précuneus). Le rôle physiologique exact de ce réseau de fonctionnement par défaut n'est pas clairement défini. Cependant nous verrons au chapitre 4 de cette introduction qu'il est vraisemblablement impliqué dans un type d'inhibition motrice particulier, l'inhibition proactive et que les modifications de fonctionnement du Default Mode Network dans la maladie de Parkinson pourraient être impliquées dans l'akinésie.

Chapitre 3 : Revue de Littérature :

Maladie de Parkinson,

Mouvements en Miroir et Akinésie

Les mouvements en miroir et l'akinésie dans la maladie de Parkinson, représentent deux phénomènes apparemment opposés. L'un constitue un excès de mouvement et l'autre une restriction de mouvement. L'étude conjointe de ces deux phénomènes nous a, pour cette raison, semblé complémentaire.

1. Maladie de Parkinson et Mouvements en miroir

1.1 Historique

La possibilité de contrôler les deux mains de manière indépendante est cruciale pour la réalisation d'activités bimanuelles. Dans certains cas, cette propriété est altérée et des mouvements en miroir, plus ou moins gênants peuvent émerger.

Vulpian (1866) a employé pour la première fois le terme de « **syncinésies** » pour désigner des « mouvements qui s'effectuent dans une partie du corps d'une façon involontaire, au moment où ont lieu des mouvements volontaires ou réflexes dans une autre partie ». L'observation portait sur des sujets hémiparétiques (« **Vulpian A. Leçons sur la physiologie**

générale et comparée du système nerveux. Germer-Baillères, Paris, 1866 »). Vingt ans plus tard, **Marie et Foix**, définissaient le sous type de « **syncinésies d'imitation** » correspondant à des mouvements « involontaires, symétriques tendant à reproduire dans un côté du corps les mouvements volontaires exécutés par l'autre côté (Marie, Foix 1916). Le terme de mouvements en miroir est apparu plus tardivement, en 1939 (Guttmann, Maclay, et Stokes 1939). Il s'est par la suite imposé dans la littérature internationale. Actuellement, les mouvements en miroir désignent les mouvements anormaux liés à l'**activation musculaire controlatérale involontaire** lorsque l'on demande au sujet de réaliser un mouvement unilatéral (en général, d'un membre supérieur). Ils prédominent sur les **muscles homologues** au mouvement volontaire mais s'étendent parfois à la face ou au membre inférieur

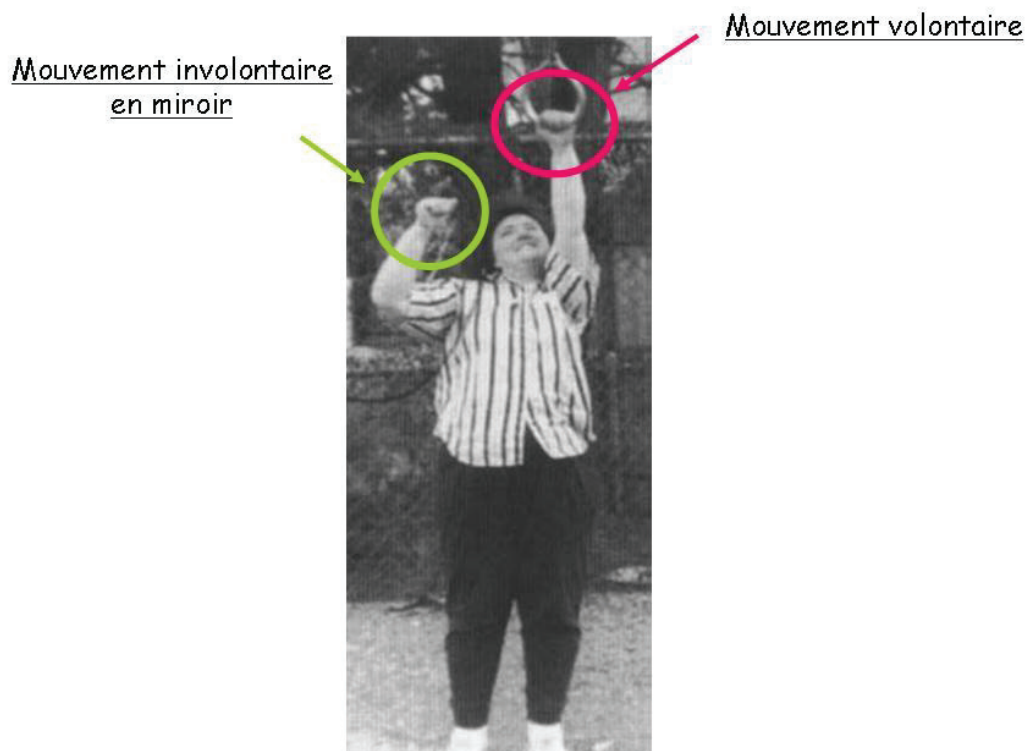


Image 1. Exemple de mouvements en miroir : homme de 45 ans présentant une flexion involontaire des doigts et du poignet droit lors de la contraction volontaire des doigts gauches. D'après Paulson, 1995.

1.2 Les mouvements en miroir peuvent être physiologiques

Les mouvements en miroir sont physiologiques chez le jeune enfant, mais leur intensité diminue avec l'âge (Cincotta et al. 2006) pour disparaître généralement vers l'âge de dix ans (Mayston, Harrison, et Stephens 1999) en même temps que le corps calleux achève sa myélinisation.

L'enregistrement électromyographique peut révéler des mouvements en miroir infra-cliniques, physiologiques chez l'adulte sain, lors de tâches complexes (Cincotta et al. 2006). Ils sont le plus souvent bilatéraux, plus intenses en distalité et du côté dominant et leur fréquence chez l'adulte augmente avec l'âge (Ottaviani et al. 2008; Vidal et al. 2003; Espay et al. 2005; Farmer 2005). Ces mouvements sont favorisés par la fatigue, la difficulté de la tâche, la réalisation d'une tâche cognitive intercurrente et les troubles de l'attention (Uttner et al. 2005; Addamo et al. 2007; Baliz et al. 2005).

Cependant, la persistance de mouvements en miroir cliniquement détectables à l'âge adulte, témoigne en général d'une pathologie sous-jacente, surtout si ils sont très marqués, ont des caractéristiques spatio-temporelles précises, et ne peuvent être contrôlées par le sujet (Farmer 2005).

1.3 Mouvements en miroir dans un contexte pathologique

1.3.1 Mouvements en miroir congénitaux

Mouvements en miroir syndromiques

Les endocrinologues et les pédiatres sont parfois confrontés à d'invalidants mouvements en miroir chez des patients présentant un syndrome de Kallman de Morsier ou de Klippel Feil (Krams et al. 1997; Krams et al. 1999). Le syndrome de Kallman (incidence : 1/10 000 garçons et 1/50 000 filles) associe anosmie et hypogonadisme hypogonadotrophique.

Il peut s'y associer une agénésie rénale. Le plus souvent sa transmission est liée à l'X, et, dans cette forme, les mouvements en miroir concerneraient 85% des patients (Krams et al. 1997; Krams et al. 1999). Le gène en cause, KAL situé sur l'exon Xp22.3 code pour une protéine de la matrice extra cellulaire, l'anosmine 1 impliquée dans le développement du système nerveux central.

Avec une incidence de 1 à 9/100 000, le syndrome de Klippel Feil est plus rare et peut également s'associer à des mouvements en miroir (Farmer, Ingram, et Stephens 1990). Comme dans le syndrome de Kallman de Morsier, on peut observer une agénésie rénale. Le syndrome de Klippel Feil intéresse la ligne médiane et se caractérise par un défaut de segmentation des somites cervicaux qui conduit à une fusion des vertèbres cervicales.

Différentes études, qu'elles soient électrophysiologiques ou en IRM fonctionnelle, ont révélé une anomalie de la voie pyramidale dans ces deux maladies : il existe en effet une surreprésentation de la voie cortico spinale directe (Farmer 2005; Farmer, Ingram, et Stephens 1990; Krams et al. 1997; Krams et al. 1999; Mayston, Harrison, et Stephens 1999) (Figure 8). Certaines études ont également révélé une activation anormale des deux aires motrices primaires durant le mouvement volontaire chez ces sujets (Krams et al. 1997; Mayston, Harrison, et Stephens 1999).

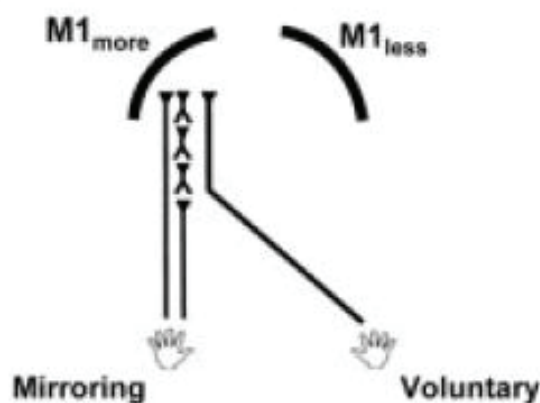


Figure 8. Illustration du mécanisme de surreprésentation de la voie corticospinale directe participant à l'apparition de mouvements en miroir ipsilatéraux. D'après Li et collaborateurs, 2007.

A côté des formes ‘syndromiques’, les mouvements en miroir congénitaux peuvent également s’observer dans deux grands groupes pathologiques regroupant les malformations congénitales et les infirmités motrices cérébrales.

Les mouvements en miroir congénitaux à transmission autosomique dominante : une pathologie génétique à part entière ?

En dehors de ces pathologies génétiques rares qui, entre autres symptômes, peuvent comporter des syncinésies, il a été rapporté de façon récurrente des cas de mouvements en miroir isolés (non syndromiques) familiaux de transmission mendélienne autosomique dominante. La notion de mouvements en miroir héréditaires remonte à la première moitié du XX^e siècle (Guttmann, Maclay, et Stokes 1939; Johnston 1948). Récemment il a été montré que certaines de ces formes familiales peuvent être liées à l’haploinsuffisance du gène **DCC** (*Deleted in Colorectal Cancer*, OMIM 157600) (Srour et al. 2010; Depienne et al. 2011) ou du gène **RAD51** (RecA homolog E Coli, OMIM 179617) (Gallea et al. 2013; Depienne et al. 2012). Dans ces deux pathologies ; la transmission est autosomique dominante mais avec une pénétrance variable. Des mutations de RAD51 et de DCC ont récemment été mises en évidence dans des cas de mouvements en miroir congénitaux sporadiques (Méneret et al. 2014).

Comme dans les syndromes de Kallman et de Klippel Feil, ces mutations semblent associées à une anomalie de ‘montage’ anatomique avec une surreprésentation de la voie corticospinale directe. Les gènes DCC et RAD 51 sont impliqués dans la guidance axonale au cours du développement. Ainsi la protéine codée par DCC entre dans la composition d’un récepteur à la netrine-1. Celle-ci exerce une action de chémorécepteur dans le milieu extracellulaire et guide le prolongement axonal vers sa cible (Chan et al. 1996). L’haploinsuffisance de DCC participe donc vraisemblablement à la présence d’une voie

directe qui est trop représentée (Figure 9). Cependant, ce mécanisme n'est pas exclusif. Il a en effet été montré récemment que les mutations de RAD 51 s'accompagnent d'une décussation anormale de la voie corticospinale (sur-représentation de la voie directe) mais également d'une activation bilatérale de l'aire motrice primaire durant le mouvement volontaire unimanuel. Celle-ci est vraisemblablement liée à une diminution de l'inhibition inter-hémisphérique transcallosale. De manière surprenante, on retrouve également une activation anormale de l'aire motrice supplémentaire, corrélée à l'intensité des mouvements en miroir mesurée en EMG. Et il semble exister en effet une communication anormale entre cette structure et l'aire motrice primaire ipsilatérale au mouvement volontaire chez les patients, sans qu'il n'y ait de lésion anatomique sous-jacente (Gallea et al. 2013).

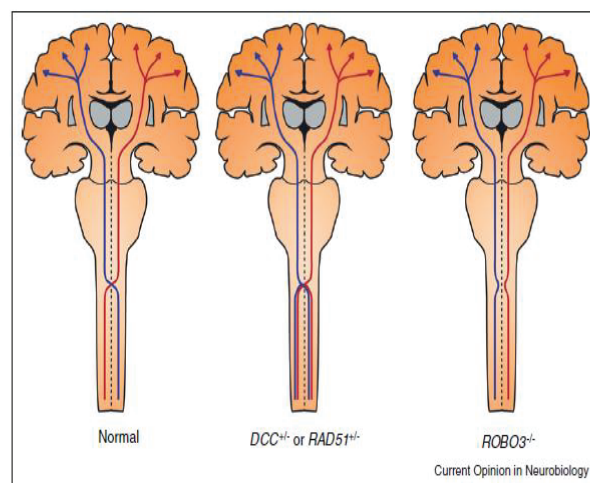


Figure 9. Illustration des principales projections corticospinales issues des cortex moteurs droit (rouge) et gauche (bleu) chez des sujets normaux ou présentant des mouvements en miroir avec une mutation dans les gènes DCC, RAD51 ou ROBO3. D'après Galléa et collaborateurs, 2013.

Cependant, ces affections sont rares et le plus souvent les mouvements en miroir sont retrouvés dans les atteintes acquises des voies motrices ou cérébelleuses, ou en cas de dysfonctionnement des ganglions de la base.

1.3.2 Pathologies acquises pouvant générer des mouvements en miroir

Les mouvements en miroir peuvent accompagner de multiples affections neurologiques. Parmi elles, les accidents vasculaires cérébraux constituent une source classique de syncinésies acquises (Nelles et al. 1998; Kim et al. 2003; Chan et Ross 1988; Chollet et al. 1991). Dans cette situation, ils surviennent au cours de la récupération motrice et prédominent du côté non parétique lors des mouvements de la main parétique. Ils s'accompagnent d'une activation bilatérale de l'aire motrice primaire avec la mise en jeu du cortex épargné par l'AVC lors du mouvement d'un membre atteint (Kim et al. 2003; Chan et Ross 1988; Chollet et al. 1991). Ils pourraient concerner 78% de patients souffrant d'une parésie d'un membre supérieur (Nelles et al. 1998). De manière intéressante, les sujets parétiques peuvent, plus rarement, présenter des syncinésies du côté parétique (lors des mouvements de la main non parétique) mais, dans ce cas, les caractéristiques cliniques (intensité, rythme) et la fréquence de survenue des syncinésies font évoquer des mouvements en miroir «physiologiques» (Nelles et al. 1998) probablement antérieurs à la pathologie vasculaire.

Au côté de ces pathologies d'installation aiguë, nombre de pathologies neurodégénératives affectant les voies cérébelleuses, les ganglions de la base, l'aire motrice supplémentaire et d'une manière plus large les voies motrices peuvent être source de syncinésies en miroir. De la sorte, des mouvements en miroir peuvent accompagner l'évolution du tremblement essentiel (Louis, Rios, et Henchcliffe 2009) qui d'ailleurs comporte des lésions cérébelleuses (Axelrad et al. 2008), des lésions cérébelleuses acquises (Trouillas et al. 1990), mais aussi de l'amyotrophie spinale progressive (Krampfl et al. 2004; Wittstock et al. 2011), de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (Park et al. 2009) et du syndrome 'hémiparkinson-hémiatrophie' (Silvers et Menkes 2009). Toutefois, les mouvements en miroir sont plus fréquemment rencontrés au cours des syndromes extrapyramidaux tels que la

maladie de Huntington (Georgiou-Karistianis et al. 2004), la dégénérescence cortico basale (Fisher 2000) et, surtout, la maladie de Parkinson.

1.3.3 Mouvements en miroir et maladie de Parkinson

La première description de mouvements en miroir dans la maladie de Parkinson remonte à 1939 (Guttmann, Maclay, et Stokes 1939). Méconnue dans la deuxième moitié du XX^{ème} siècle, cette association, a par la suite, été décrite par l'équipe des Pr Broussolle à Lyon et Vidailhet à Paris (Vidal et al. 2003) puis par une équipe de Toronto (Espay et al. 2005). Ils sont retrouvés uniquement du côté le moins atteint (non akinétique) lors de mouvements volontaires du côté le plus atteint (akinétique), dès la phase précoce de la maladie chez une grande partie des patients qu'ils soient traités (90%) ou non (80%) (Vidal et al. 2003).

L'enregistrement de surface de patients parkinsoniens ne présentant pas de syncinésies cliniquement décelables, met souvent en évidence des mouvements en miroir infra-cliniques, plus fréquents que chez des sujets contrôles appariés pour l'âge (Cincotta et al. 2006). Dans notre expérience, le traitement dopaminergique a tendance à réduire l'amplitude de ces mouvements anormaux et leur survenue. Les mouvements en miroir sont d'autant plus importants que l'akinésie est asymétrique (Vidal et al. 2003; Espay et al. 2005) et ont tendance à disparaître au fur et à mesure que la pathologie évolue. **Le modèle d'hémi-parkinson débutant, défini par la nette prédominance des signes cliniques sur un hémicorps présente donc un intérêt particulier dans leur étude.**

Sur le plan physiopathologique, il semble que l'activation concomitante des deux aires motrices primaires soit impliquée dans la physiopathologie des mouvements en miroir au cours de la de maladie de Parkinson. En effet, dans les sujets parkinsoniens, la stimulation en rTMS d'une seule aire motrice primaire n'entraîne pas d'activité électrique ou clinique en miroir (Cincotta et al. 2006; Li et al. 2007). Chez les mêmes patients, le cross-corrélogramme

construit à partir des potentiels moteurs bilatéraux durant les mouvements en miroir ne retrouve pas de pic central (Li et al. 2007; Cincotta et al. 2006). Il ne semble donc pas y avoir un seul générateur (une seule aire motrice primaire) à l'origine du mouvement volontaire et de son miroir dans la maladie de Parkinson.

Au contraire, il y aurait deux générateurs avec l'**activation concomitante anormale** des deux aires motrices primaires (Cincotta et al. 2006). Ce phénomène se produit uniquement lors du mouvement volontaire de la main la plus akinétique (Figure 10) (Li et al. 2007; Cincotta et al. 2006), à l'instar de ce qui est observé lors de mouvements de la main parétique en post AVC et pourrait traduire une activation compensatrice de l'aire motrice primaire la moins touchée par la maladie lors du mouvement de la main la plus akinétique. Au contraire, ces mouvements en miroir dans la maladie de Parkinson pourraient uniquement traduire un défaut d'inhibition, notamment transcallosale (Li et al. 2007).

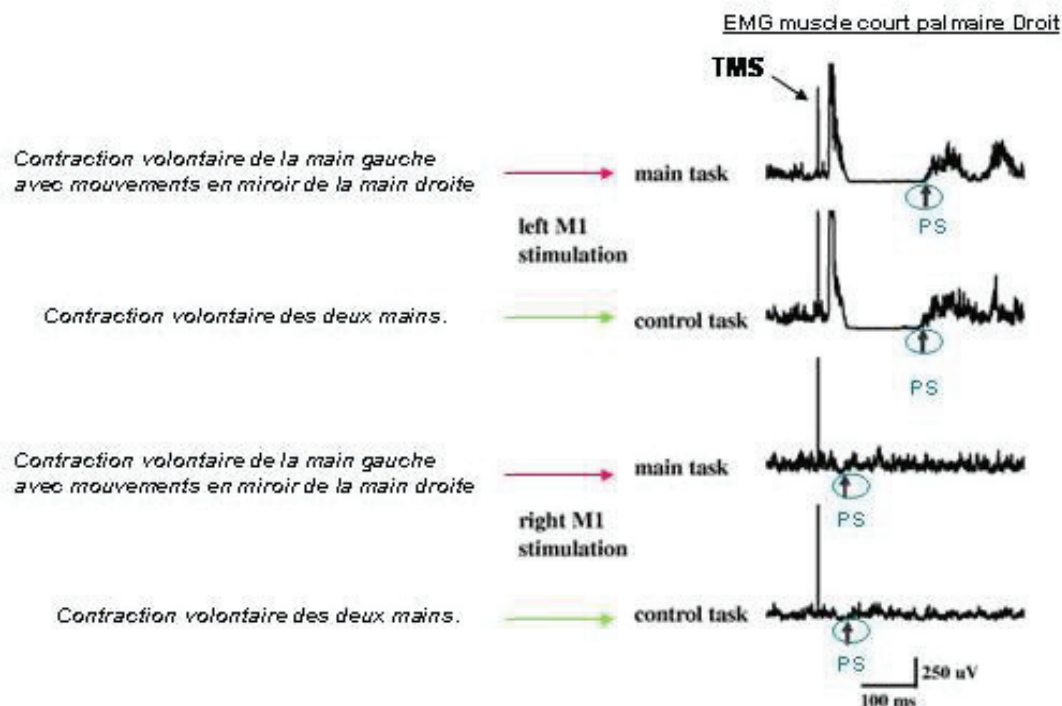


Figure 10. Etude des mouvements en miroir en TMS chez le sujet parkinsonien. Patient parkinsonien présentant une maladie plus sévère à gauche et des mouvements en miroir de la main droite lors du mouvement volontaire de la main gauche. Les quatre tracés correspondent à l'enregistrement électromyographique du muscle court palmaire droit après stimulation en TMS de l'aire motrice primaire controlatérale gauche (2 premiers tracés) ou ipsilatérale droite (deux derniers tracés).

- Lors de la tâche contrôle (contraction volontaire de la main droite) la stimulation en TMS de l'aire motrice primaire gauche controlatérale entraîne une période de silence (PS) de longue durée et la stimulation de l'aire motrice primaire ipsilatérale droite entraîne une période de silence de courte durée.
- Lors de la tâche « mouvements en miroir » (traces 2 et 4) la stimulation en TMS ipsi ou controlatérale aux mouvements en miroir entraîne des résultats identiques à ceux de la tâche contrôle suggérant que, comme le mouvement volontaire (traces 1 et 3), le mouvement en miroir est généré par le cortex moteur qui lui est controlatéral. D'après Cincotta et collaborateurs, 2006.

Le mécanisme de l'hyperactivation du cortex moteur ipsilatéral au mouvement volontaire constatée en TMS reste méconnu. De manière intéressante, notre équipe avait trouvé en TEP une activation anormale de l'aire motrice primaire homolatérale au mouvement de la main la plus akinétique chez le sujet parkinsonien asymétrique (Thobois et al. 2000). Sa traduction clinique en termes de mouvements en miroir n'avait alors pas été spécifiquement étudiée.

HémiParkinson droit

Sujets sains

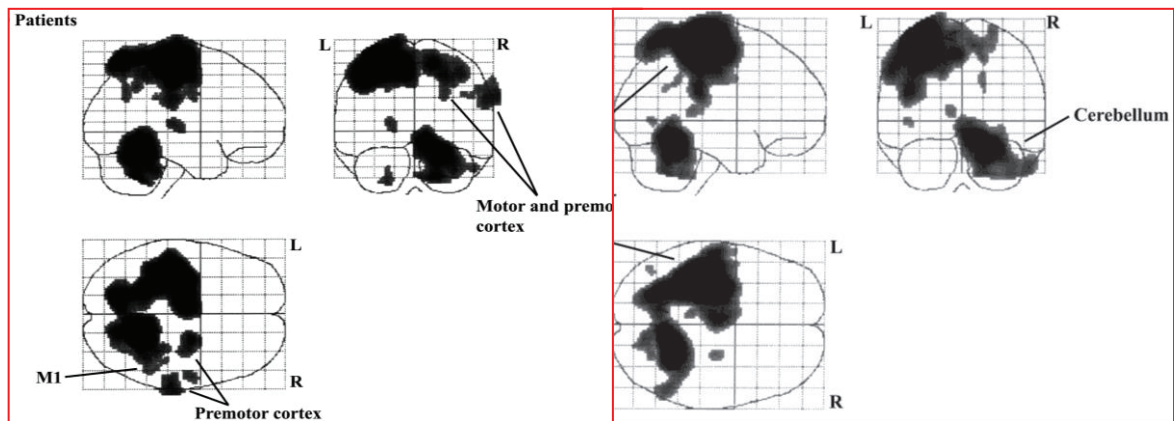


Figure 11. Illustration du recrutement cérébral anormal lors du mouvement de la main akinétique chez le sujet « hémiParkinsonien ». A gauche, activation anormale des cortex moteur et prémoteur ipsilatéraux au mouvement volontaire de la main droite « akinétique ». L'activation lors du mouvement de la main gauche est comparable à celle des témoins. A droite, lors du mouvement volontaire du côté droit les témoins n'activent pas les cortex moteur et prémoteur ipsilatéraux au mouvement. D'après Thobois et collaborateurs, 2000.

Une étude plus récente, utilisant également la TMS, retrouve l'activation, déjà décrite en 2006 (Cincotta et al. 2006), de l'aire motrice primaire homolatérale au mouvement volontaire du côté le plus akinétique. Elle retrouve, en plus, des altérations de la **période de silence** intracorticale des muscles du côté des mouvements en miroir pour des contractions musculaires importantes. Les auteurs concluent à une probable diminution de l'inhibition trans-calleuse vers le côté syncinétique s'exerçant directement sur les neurones moteurs et/ou via des réseaux corticaux inhibiteurs (Li et al. 2007). Les mêmes auteurs retrouvent également une **inhibition interhémisphérique** plus importante chez des sujets parkinsoniens ne présentant pas de mouvements en miroir comparativement à des sujets sains et à des sujets parkinsoniens avec des mouvements en miroir et à un stade de la maladie équivalent. L'hypothèse est que l'inhibition interhémisphérique, médiée entre autres par le corps calleux, augmenterait de manière compensatrice chez certains sujets parkinsoniens, empêchant la survenue des mouvements en miroir.

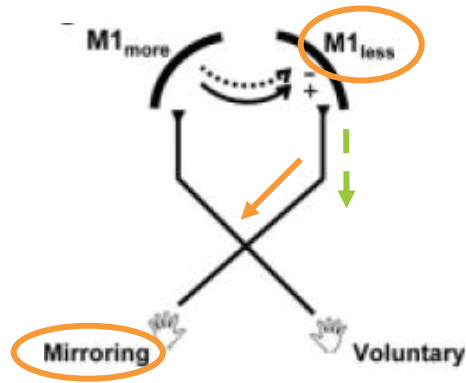


Figure 12. Exemple de diminution de l'inhibition callosale (-) ou d'augmentation de la facilitation interhémisphérique (+) entraînant un excès d'activation corticale. D'après Li et collaborateurs, 2007.

En résumé, les mouvements en miroir sont un épiphénomène dans la maladie de Parkinson. Ils ne sont ni très visibles ni très invalidants. Cependant ils témoignent probablement de processus plus vastes de plasticité cérébrale anormale. En effet, les études électrophysiologiques plaident pour leur origine corticale avec une activation anormale des deux aires motrices primaires lors du mouvement de la main akinétique. Nous souhaitons approfondir, dans la première partie de cette thèse, si ces mouvements en miroir sont le fait :

- *d'un excès d'activation,*
- *ou plutôt d'un défaut d'inhibition durant le mouvement volontaire (inhibition réactive).*

2. Maladie de Parkinson et Akinésie

L'akinésie est un symptôme majeur de la maladie de Parkinson. Toutefois, sa nature reste mal comprise et les traitements actuels sont dans l'incapacité de compenser complètement ce trouble.

2.1 Dysfonctionnement du circuit cortico-sous-cortical moteur et Akinésie

L'akinésie est fréquemment considérée comme le reflet de la déplétion dopaminergique avec un défaut de fonctionnement de la voie directe et un renforcement de la voie indirecte aboutissant à un accroissement de l'inhibition des ganglions de la base sur le thalamus moteur (Haslinger et al. 2001; Escola et al. 2003). L'akinésie est d'ailleurs améliorée par la dopathérapie et l'activation optogénétique de la voie indirecte chez des souris transgéniques entraîne un appauvrissement du mouvement (Kravitz et al. 2010).

Pourtant ce modèle n'explique pas tout. Ainsi, il prédit que des lésions du thalamus moteur devraient induire de l'akinésie et que les lésions du globus pallidus devraient au contraire la diminuer. Or, ce n'est pas le cas (Canavan, Nixon, et Passingham 1989; Marsden et Obeso 1994). Ce modèle est donc insuffisant pour rendre intégralement compte de l'akinésie.

2.2 Perturbation des oscillations cérébrales et Akinésie

L'implication des modifications de l'activité oscillatoire neuronale, et plus précisément des bandes gamma et bêta, dans l'akinésie parkinsonienne est discutée. Dans la maladie de Parkinson, on peut observer une modification des activités gamma avec la présence au repos d'une activité anormale dite 'FTG' (pour *finely tuned narrow frequency*) et

une synchronisation anormale de l'activité gamma lors du mouvement. **Le pourcentage d'unités oscillant à une fréquence gamma semble être négativement corrélé aux scores de bradykinésie** (Sharott et al. 2014). Cependant le lien avec l'akinésie n'est pas certain. Ces modifications d'activité gamma pourraient être compensatrices, répondant à l'augmentation des activités de la bande bêta (Oswal, Brown, et Litvak 2013; Florin et al. 2013). Des études en MEG ont mis en évidence une exagération de l'activité oscillatoire bêta dans les aires motrices durant le repos chez les sujets parkinsoniens. Celle-ci est corrélée aux difficultés motrices (Stoffers et al. 2008; Pollok et al. 2012). De plus, diverses observations rapportent une suppression des activités bêta (15-35 Hz) sous lévodopa, de manière proportionnelle à l'amélioration motrice (Little et Brown 2012; A. Eusebio et al. 2011; A. A. Kühn et al. 2006). **La diminution du nombre de neurones déchargeant dans cette bande de fréquence sous lévodopa est corrélée à l'amélioration de l'akinésie et de la rigidité mais pas du tremblement** (Kühn et al. 2006; Weinberger et al. 2006; Ray et al. 2008; Zaidel et al. 2010). De manière intéressante, les enregistrements pratiqués au sein des ganglions de la base chez les patients stimulés, retrouvent également un lien entre ces activités oscillatoires anormales et l'akinésie. Tout d'abord, comme la lévodopa, la stimulation cérébrale profonde modifie l'activité bêta et diminue sa synchronisation (Beurrier et al. 2001; Dostrovsky et al. 2000; Welter et al. 2004; Carlson et al. 2010). De plus, la stimulation à des fréquences appartenant à la bande bêta, au niveau du cortex chez le sujet sain, et au niveau du noyau sous thalamique chez les sujets parkinsoniens stimulés, entraîne un ralentissement du mouvement et une aggravation de l'état moteur (Fogelson et al. 2005; Chen et al. 2007; Eusebio et al. 2008; Joundi et al. 2012). Au sein du noyau sous-thalamique, la stabilité temporelle de l'activité bêta semble corrélée aux scores de rigidité et de bradykinésie mais pas au tremblement. Une perte de la réactivité et une trop grande stabilité dans le mode de décharge bêta pourraient donc être plus spécifiquement liées à ces paramètres cliniques (Little et Brown 2012).

Renforçant l'idée d'un lien entre ces oscillations et les symptômes moteurs, il a été montré que la distribution des oscillations bêta dans le noyau sous-thalamique est concentrée dans son territoire moteur dorsolatéral (Kühn et al. 2005; Alonso-Frech et al. 2006; Weinberger et al. 2006; Weinberger, Hutchison, et Dostrovsky 2009). Une étude a également révélé que l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde peut être prédite par l'importance des activités oscillatoires bêta dans cette région (Zaidel et al. 2010). Enfin, il a été montré que la stimulation est plus efficace pour réduire la bradykinésie et la rigidité quand elle est mise en place à l'endroit exact où les oscillations bêta sont maximales (Yoshida et al. 2010). La perturbation des oscillations dans les structures de la voie indirecte et le lien de ces activités anormales, notamment dans la bande bêta, avec les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson soutiennent l'hypothèse d'un rôle de la voie indirecte dans l'akinésie et la rigidité. Cependant le lien observé entre l'activité bêta et l'akinésie n'est pas clairement défini (Chen et al. 2010; Pogosyan et al. 2010; López-Azcárate et al. 2010; Weinberger et al. 2006; Ray et al. 2008). De manière intéressante, les oscillations bêta ont récemment été proposées comme pouvant refléter le niveau d'inhibition motrice avant ou pendant le mouvement. Existerait-il un lien entre l'inhibition motrice et l'akinésie ?

2.3 Implication des processus de haut niveau dans l'Akinésie

Le modèle des boucles directe et indirecte pour expliquer l'akinésie est remis en question par certaines observations cliniques et expérimentales (Canavan, Nixon, et Passingham 1989; Marsden et Obeso 1994). Notamment, puisque les lésions du thalamus moteur n'aggravent pas l'akinésie, l'atteinte des ganglions de la base ne semble pas être suffisante pour expliquer ce phénomène (Marsden et Obeso 1994).

Un problème d'interaction entre les ganglions de la base et les structures corticales pourrait être également incriminé (Marsden et Obeso 1994). Dans cette hypothèse, l'akinésie

pourrait 1/ être liée à un défaut d'activation corticale à partir des ganglions de la base avec une difficulté à activer les structures motrices adéquates 2/ être, au contraire, liée à un défaut de sélectivité de l'activation corticale. En effet, à l'instar de ce que l'on observe dans la dystonie, un excès d'activation corticale pourrait 'parasiter' l'activation motrice appropriée. Certains auteurs ont d'ailleurs fait le lien entre la co-contraction de muscles agonistes et antagonistes de la rigidité et l'akinésie (Johnson et al. 1991) mais celui-ci n'a jamais été confirmé. L'akinésie peut d'ailleurs survenir indépendamment de toute rigidité et vice-versa.

2.3.1 Akinésie et traitement du stimulus

Une autre étude révèle un lien entre **le traitement 'top-down' du stimulus et l'akinésie**. Dans cette étude, altérer la qualité du stimulus en le rendant difficilement analysable allongeait le TR de manière plus importante chez les patients en OFF que chez les sujets sains. Ce résultat suggère un rôle du traitement du stimulus dans l'akinésie (système 'top-down'). Les difficultés perceptives pourraient gêner la programmation de la réponse motrice. De manière surprenante, l'allongement du TR lié à la dégradation du stimulus était le même avec et sans traitement dopaminergique. **Les difficultés perceptives observées dans la maladie de Parkinson et l'allongement de TR qui en découle pourraient donc avoir une origine extra-dopaminergique** (Ballanger et al. 2007).

2.3.2 Akinésie/bradykinésie et déficit motivationnel

Certains auteurs ont suggéré qu'un **déficit motivationnel** pourrait participer à l'akinésie dans la maladie de Parkinson. A l'instar des sujets sains, les patients conservent une capacité à adapter la vitesse de leur mouvement à la tâche motrice. Cependant, la marge d'optimisation est réduite et, même en augmentant la vitesse du mouvement celui-ci reste bradykinétique. La stimulation du noyau-sous thalamique élargit la possibilité d'adapter la vitesse mais ne restaure néanmoins pas une marge d'optimisation normale (Baraduc et al.

2013). Dans une autre étude, plus les patients répondaient rapidement, plus ils avaient de chance d'obtenir une gratification (argent) ou d'éviter un stimulus désagréable (décharge). Les performances de patients parkinsoniens en OFF et de sujets contrôles ont été comparées. Les patients ont une meilleure marge d'accélération pour éviter le stimulus désagréable que pour gagner la récompense. Contrairement aux contrôles ils ne sont pas capable d'accélérer leur mouvement, par rapport à l'essai précédent, afin d'améliorer leur gain. Les auteurs suggèrent que la carence dopaminergique dans la maladie de Parkinson entraîne une insensibilité aux récompenses entraînant une impossibilité de moduler la vitesse du mouvement pour l'adapter à la récompense. En revanche, la capacité à améliorer la vitesse face à un stimulus aversif est relativement préservée chez ces patients. Les auteurs concluent que la bradykinésie pourrait être modulée par la valence positive ou négative de la tâche (Shiner et al. 2012).

2.3.3 Akinésie et défaut de déverrouillage moteur

Dans les tâches de temps de réaction simple, les sujets doivent toujours répondre au stimulus. Il n'y a pas d'incertitude et le TR est usuellement mesuré entre 300 et 500 ms. Chez les patients en OFF, en condition de 'go' simple, le TR s'allonge d'environ 10 à 30 %. Dans les tâches à choix multiples (avec incertitude) le TR s'allonge naturellement chez les sujets sains. Chez les sujets parkinsoniens ce type de tâche donne des résultats variables et contradictoires : certaines études révèlent que le TR n'est pas plus allongé chez les sujets parkinsoniens que chez les témoins (Evarts, Teräväinen, et Calne 1981; Sheridan, Flowers, et Hurrell 1987) tandis que d'autres, au contraire, montrent un allongement du TR comparativement aux contrôles (Jahanshahi, Brown, et Marsden 1992; Brown, Jahanshahi, et Marsden 1993). L'origine de ces divergences n'est pas claire mais il est probable que des différences de designs en soient l'origine.

L'observation d'un TR constamment allongé chez les parkinsoniens dans les tâches de 'go simple' constitue déjà en soi un résultat extrêmement intéressant. En effet, **cela suggère que le patient ne peut pas mettre à profit la possibilité de programmer le mouvement largement à l'avance, et que cela participe à l'akinésie. L'akinésie pourrait donc être liée à un dysfonctionnement du contrôle exécutif.** Dès 2001, Berardelli suggérait qu'un des mécanismes de l'akinésie résidait dans la difficulté du sujet à se **préparer** au mouvement (Berardelli et al. 2001). D'ailleurs, l'allongement du TR dans la maladie de Parkinson s'accompagne d'une installation plus lente du potentiel de préparation au mouvement (Bereitschaftspotential-BP) en regard de l'aire motrice primaire (Dick et al. 1989; Jahanshahi et al. 1995). En revanche, une fois que la commande motrice quitte le cortex moteur, la transmission est normale (Dick et al. 1984). La lésion du noyau sous thalamique chez le rat entraîne par ailleurs une augmentation du TR et une perte de bénéfice de l'indiçage suggérant un déficit dans la préparation du mouvement (Baunez et al. 2001). **Ainsi, la maladie de Parkinson semble affecter la transmission du programme moteur aux aires motrices et non pas la transmission entre les aires motrices et le système effecteur** (Mazzoni, Shabbott, et Cortés 2012). **Tout semble se passer comme si le sujet ne pouvait pas se placer en état de déverrouillage moteur, prêt à déclencher le mouvement. Ces observations vont dans le sens d'une participation cognitive, exécutive, à l'akinésie** (Favre et al. 2013). Une étude récente apporte de solides arguments en faveur de cette hypothèse. Les auteurs ont utilisé différents indices avant le stimulus, faisant ainsi varier le niveau d'incertitude sur la réponse motrice à fournir. Ainsi, ils ont pu étudier à la fois la capacité à initier des réponses rapides aux stimuli mais aussi à ne pas répondre à l'indice ou à un stimulus inadapté. Quatorze patients sous traitement médicamenteux et 11 patients stimulés ont été testés en OFF et comparés à 14 sujets contrôles. **Les patients non traités semblent avoir des difficultés à lever le contrôle moteur inhibiteur proactif (qui précède**

le mouvement). Alors que le traitement dopaminergique améliore partiellement le TR, il ne restaure néanmoins pas un pattern d'initiation du mouvement comparable aux sujets sains, contrairement à la stimulation cérébrale profonde qui semble permettre de lever cette inhibition proactive chez les sujets parkinsoniens.

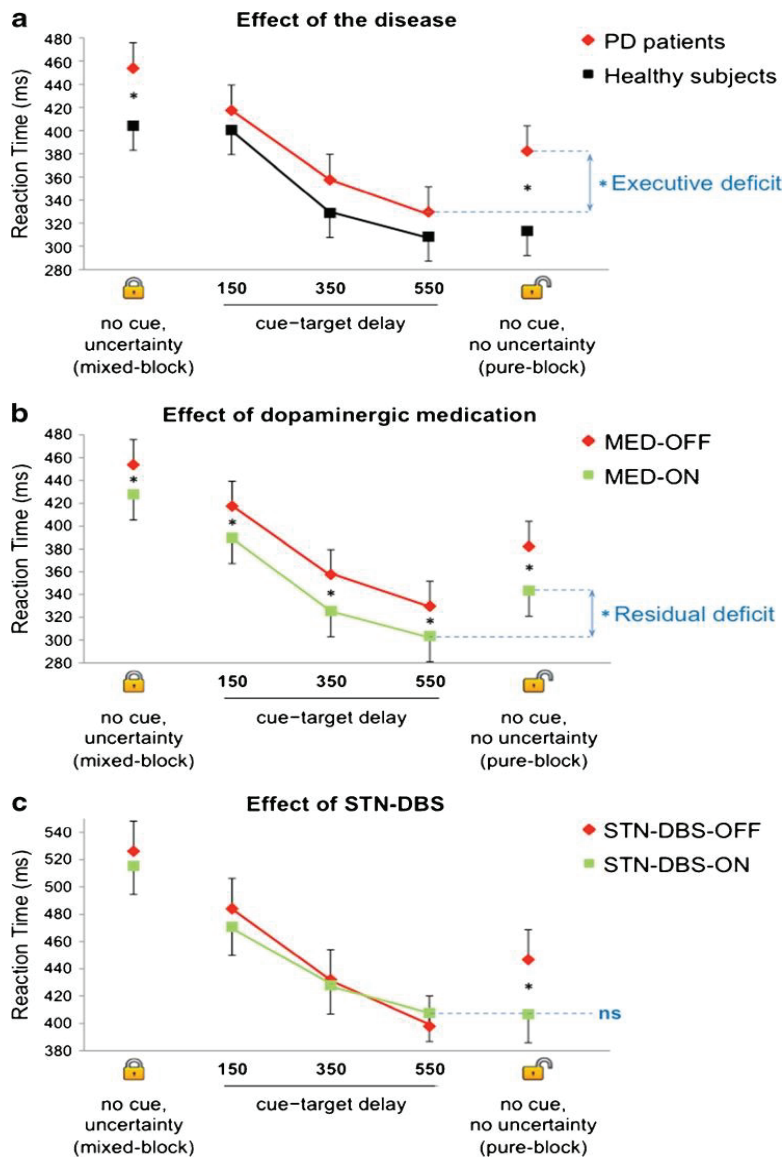


Figure 13. TR (moyennes et DS) des patients en off vs sujets sains (A), des patients en off vs sous traitement dopaminergique (B), des patients off vs sous stimulation du noyau sous thalamique (STN-DBS)(C). **(A)** Alors que les patients sont capables d'utiliser l'indice pour améliorer leur TR, il existe un réel déficit du TR en comparaison aux contrôles dans une condition impliquant des réponses automatiques rapides (go simple). Les patients seraient donc spécifiquement gênés pour relâcher le contrôle inhibiteur proactif avant la tâche. **(B)** Le traitement dopaminergique permet une diminution globale du TR, concordante avec l'amélioration motrice, mais ne permet pas la restauration complète du déficit cognitif observé dans les tâches de 'go simple' pratiquées à part, dans des blocs séparés. **(C)** La stimulation cérébrale profonde restaure un pattern normal de réponse dans la condition de 'go simple' sans indiçage, quand ils sont supposés relâcher automatiquement l'inhibition proactive.. * $p < 0.05$; ns = not significant D'après Favre et collaborateurs 2013.

Ces résultats suggèrent donc fortement que le trouble de l'initiation du mouvement observé dans la maladie de Parkinson et résistant à la dopathérapie est d'origine exécutive et extra dopaminergique. Malheureusement, peu de théories ont été développées autour du contrôle moteur physiologique sous-jacent à l'initiation du mouvement chez le sujet sain. La compréhension des mécanismes sous-jacents à l'akinésie pâtit de ces lacunes et demeure incomplète.

2.4 Vers une origine noradrénergique de l'Akinésie ?

Dans le modèle classique, la déplétion dopaminergique est à l'origine de la triade motrice et notamment de l'akinésie. Cela n'est pas contradictoire avec l'hypothèse d'une origine exécutive à l'akinésie. De fait, on considère généralement que les déficits exécutifs dans la maladie de Parkinson sont liés à la carence dopaminergique. Cependant, malgré une dopathérapie optimisée l'akinésie peut persister, comme en atteste l'allongement de TR dans des tâches de 'go simple' sous dopathérapie suggérant l'implication d'autres systèmes de neurotransmission (Ballanger et al. 2007; Favre et al. 2013). Ainsi, le système noradrénergique, altéré de manière intense et précoce dans la maladie de Parkinson, pourrait être également impliqué. Plusieurs données plus ou moins anciennes lient l'akinésie et le déficit en noradrénaline. Par exemple, une étude a révélé que la diminution des concentrations noradrénergiques dans le liquide céphalo-rachidien de sujets parkinsoniens était corrélée à l'akinésie (Stern, Mayeux, et Côté 1984). De plus, l'altération du système noradrénergique sur un modèle murin avec une neurotoxine spécifique majeure l'effet anti-kinétique d'une lésion dopaminergique préalable (Ostock et al. 2014). Enfin, des agents pharmacologiques renforçant le tonus noradrénergique semblent avoir des effets bénéfiques sur l'akinésie (Narabayashi et al. 1984). Dans cette veine, le méthylphénidate améliore le freezing dopa-résistant des sujets parkinsoniens, vraisemblablement via un effet noradrénergique (Moreau et

al. 2012; Devos et al. 2013). Le rôle prokinétique du système noradrénergique dépasse le seul champ de la maladie de Parkinson. En effet les lésions noradrénergiques semblent fortement impliquées dans les formes akinétiques pures de paralysie supranucléaire progressive confirmées par l'autopsie (Matsuo et al. 1991). Chez ces patients, la L-threo-3,4-dihydroxy-phenylserine, renforçant le tonus noradrénergique, diminue l'akinésie contrairement à la dopathérapie délivrée en première intention (Matsuo et al. 1991). Dans la même veine, la défaillance du système noradrénergique pourrait être impliquée dans la cataplexie (Foutz et al. 1981).

En résumé, la pathophysiologie de l'akinésie demeure bien obscure. Un dysfonctionnement du contrôle moteur exécutif pourrait rendre compte à la fois du défaut de programmation motrice et de la lenteur à la mise en route du mouvement. L'allongement du temps de réaction dans les tâches de 'go simple' suggère que les patients ne sont pas capables d'anticiper la réponse motrice en se plaçant auparavant dans un état de 'déverrouillage moteur'.

L'hypothèse qui sera testée dans la deuxième partie de ce travail est que cette difficulté n'est pas directement liée à un défaut d'activation des aires motrices mais au contraire à un renforcement pathologique de l'inhibition qui précède le mouvement (inhibition proactive). Cette inhibition proactive, dans la maladie de Parkinson serait difficile à lever, même dans les tâches où elle est normalement réduite (go simple) expliquant la différence de temps de réaction avec les sujets sains (Favre et al. 2013). Dans les tâches avec incertitude, le niveau d'inhibition proactive augmente chez les sujets sains, et la différence de temps de réaction avec les sujets parkinsonien est moins nette (Favre et al. 2013). Cette hypothèse rendrait également compte de la lenteur de l'initiation du mouvement, l'inhibition proactive exercée sur la structure motrice se levant trop lentement ou tardivement. Enfin, les doutes sur l'origine dopaminergique de l'akinésie nous ont amené à tester également l'origine noradrénergique de ce réseau et de l'akinésie parkinsonienne.

CHAPITRE 4 : Les mécanismes de l'inhibition de réponse

1. Inhibition réactive

Imaginez un instant que vous êtes devant une tasse de café bien chaud. Vous vous apprêtez à attraper la tasse et à la porter à votre bouche. Malheureusement, elle est brûlante et à peine vos doigts l'ont-ils effleurée, que votre mouvement s'arrête brusquement. Ceci, avant même que vos doigts n'aient pu saisir la tasse, prévenant ainsi la brûlure. Cet exemple illustre l'importance cruciale de l'inhibition d'un mouvement déclenché, ou **inhibition réactive**, dans nos vies quotidiennes. Elle a été très étudiée par Aron qui a réalisé une revue assez complète en 2007 sur ce sujet (Aron 2007).

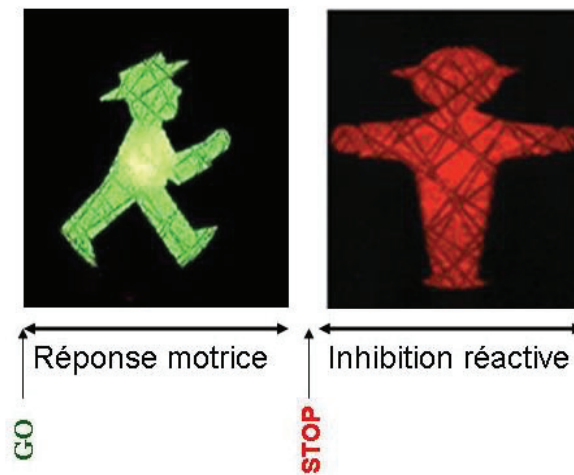


Figure 14. illustrant l'inhibition réactive.

Ce type d'inhibition est classiquement étudié avec des tâches de « go-stop ». Lors d'une tâche de « go-stop », on demande généralement au sujet d'appuyer sur un bouton situé à sa gauche quand le stimulus visuel signalant un « go » apparaît à gauche de l'écran, ou sur le bouton de droite si le stimulus visuel apparaît à droite. Dans une minorité d'essais (environ 25%) le signal « go » est suivi d'un signal « stop » (visuel ou auditif). On demande à la personne de répondre le plus rapidement possible au signal « go » et de faire de son mieux pour arrêter le mouvement aussitôt que le signal « stop » est présenté. Il est plus facile d'interrompre le mouvement lorsque le délai entre le « go » et le « stop » est plus court. En faisant varier ce délai on peut calculer une variable, « le délai de réaction au signal stop » ou « SSRT » pour *Stop Signal Reaction Time*. Cette variable est généralement utilisée comme reflet de la vitesse de mise en place de l'inhibition réactive par les structures cérébrales (Logan, Cowan, et Davis 1984).

L'utilisation de ce type de tâche expérimentale, a permis de mieux préciser la physiopathologie de l'inhibition proactive.

Les informations sensorielles relatives au signal « stop » sont rapidement relayées par le cortex préfrontal au sein duquel la commande d'arrêt du mouvement semble être générée. De nombreux arguments chez l'homme, le primate et le rat pointent plus particulièrement le cortex frontal inférieur droit comme structure centrale pour la mise en place de l'inhibition réactive (Aron et al. 2003; Aron et al. 2004; Chambers et al. 2006; Hampshire et al. 2010; Sakagami et al. 2001; Bari et al. 2011). Au sein du cortex frontal inférieur, la pars opercularis (AB 44) est vraisemblablement au cœur du processus (Aron 2007; Aron et al. 2007; Rubia et al. 2003; Levy et Wagner 2011). Le cortex orbitofrontal semble également impliqué. Sa lésion excitotoxique chez le rat entraîne un allongement du SSRT (Eagle et al. 2008).

Une fois la commande « stop » générée, elle rentre en compétition avec la commande « go » pour empêcher le mouvement d'être mené à bien. Dans la plupart des cas, la commande « stop » arrête le mouvement avant même qu'il n'ait réellement commencé. C'est donc une véritable course entre ces deux commandes, le « stop » devant certainement rattraper et interagir à un moment donné avec le « go » pour l'annuler. Comme illustré par la figure 15, le cortex frontal inférieur projetterait la commande « stop » via les ganglions de la base pour intercepter le « go » à ce niveau (Figure 15).

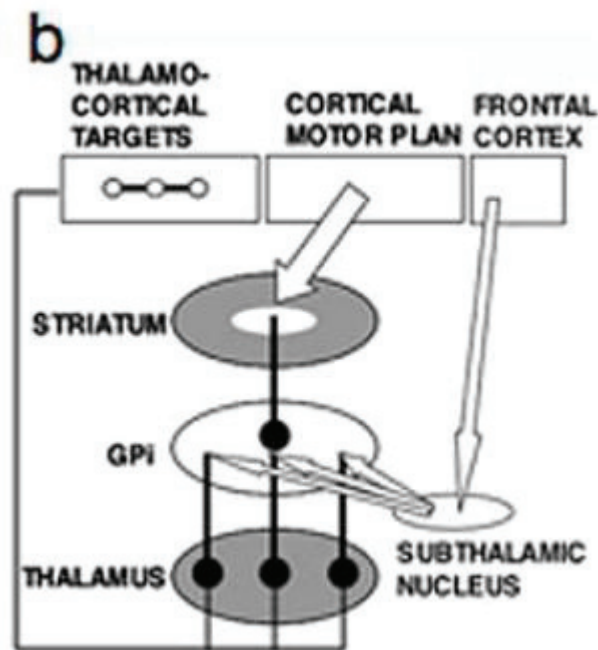


Figure 15. Illustration schématique de la circuiterie fronto-GB impliquée dans l'arrêt de l'action en cours. Le programme go est généré par le cortex prémoteur qui excite le striatum et inhibe le pallidum, permettant de lever l'inhibition exercée par le thalamus et l'activation du cortex moteur. Le programme stop pourrait être généré par le cortex frontal inférieur entraînant l'activation du NST puis du pallidum, inhibant la voie de sortie thalamo-corticale et diminuant ainsi l'activation du cortex moteur. D'après Aron et collaborateurs, (2007).

La commande « go » provient, quant à elle, du cortex prémoteur. Il est généralement admis qu'elle circule ensuite via la voie directe (striatum, pallidum puis thalamus), activant finalement le cortex moteur et la voie cortico spinale et enfin les motoneurones concernés (Aron et Poldrack 2006). Une localisation possible pour l'interaction entre les commandes « go » et « stop » pourrait être le globus pallidus (Figure 15). L'arrêt du mouvement qui se fait en général en 150 ms, voire moins, pourrait effectivement se faire via une activation du globus pallidus par le noyau sous thalamique. Des données IRMf ont révélé une hyperactivation de ce noyau dans des tâches de « stop » réussies (Aron et Poldrack 2006). De plus, une étude en tractographie révèle des connections directes entre ce noyau et le cortex frontal inférieur droit via des fibres myéliniques (Figure 16) (Aron et al. 2007). L'importance du noyau sous thalamique dans le processus d'inhibition réactive a également été étudiée chez

des patients parkinsoniens traités par subthalamotomie (Obeso et al. 2014). Chez ces sujets, parallèlement à l'amélioration motrice, on observe une difficulté à implémenter de l'inhibition réactive dans les tâches de « go-stop » lorsque la main controlatérale à la lésion chirurgicale est utilisée. Ces difficultés se majorent à mesure que le délai entre le signal « go » et le signal « stop » s'allonge. Aron et Poldrack (2006) avaient montré à ce sujet que l'activation du noyau sous thalamique dans les tâches de « go-stop » était d'autant plus intense que le délai de présentation du signal « stop » était long. Plus récemment encore, l'équipe grenobloise a enregistré l'activité des neurones du noyau sous thalamique a mis en évidence une diminution de l'activité de la bande bêta (β A, 13-35Hz), moins intense et plus courte que durant la réponse motrice survenant juste avant le SSRT. L'équipe interprète cette modification d'activité des neurones du noyau sous thalamique comme le reflet d'un signal "stop" inhibant l'activité thalamocorticale qui aurait déclenché l'exécution du mouvement (Benis et al. 2014). Le noyau sous thalamique aurait donc un rôle crucial dans l'inhibition réactive et notamment dans l'inhibition réactive tardive. Dans cette condition, le mouvement n'est plus en préparation mais la commande motrice a été générée et le mouvement est sur le point d'être déclenché. Il y a alors besoin d'une inhibition très rapide pour éviter son exécution (Aron et Poldrack 2006; Obeso et al. 2014). Ainsi, une fois la commande « stop » générée par le cortex frontal inférieur, elle serait très rapidement traitée par les ganglions de la base via la voie hyperdirecte afin d'intercepter la commande « go » avant sa sortie et avant l'activation du cortex moteur (Obeso et al. 2014; Obeso et al. 2013; Aron et al. 2007; Aron 2007).

Le cortex frontal inférieur et les ganglions de la base semblent donc avoir un rôle central dans l'inhibition réactive. Néanmoins, il s'agit d'un processus extrêmement complexe et d'autres structures corticales et sous corticales sont également impliquées. Le rôle de l'aire motrice supplémentaire dans ce processus a récemment été mis en avant (Aron et al. 2007; Xue, Aron, et Poldrack 2008; Duann et al. 2009). Cette structure est d'ailleurs directement

connectée à la fois au cortex frontal inférieur et au noyau sous thalamique droits (Figure 16) (Floden et Stuss 2006; Nachev et al. 2007; Aron et al. 2007).

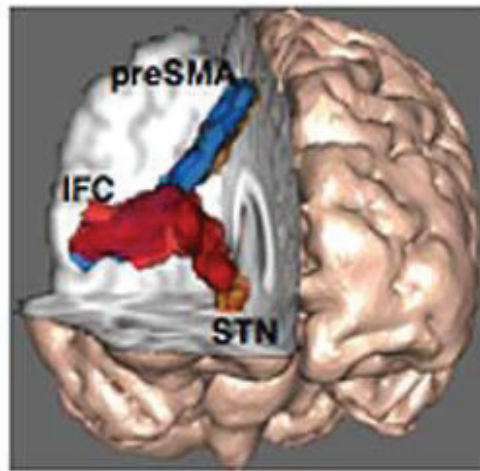


Figure 16. Imagerie de diffusion révélant des connections au sein de l'hémisphère droit entre la préAMS, le cortex frontal inférieur et le NST. D'après Aron et collaborateurs (2007).

L'inhibition en rTMS de sa partie la plus antérieure (pré-AMS) du côté droit semble perturber l'inhibition réactive dans les tâches de « go-stop », entraînant un allongement du SSRT (Chen et al. 2009; Cai et al. 2012). L'inhibition de la pré-AMS en rTMS perturbe donc le déroulement de l'inhibition réactive mais pas son déclenchement. Parmi les structures sous corticales, le noyau caudé et le thalamus seraient également impliqués (Li et al. 2008) .

Enfin, il faut souligner que la plupart de ces études en imagerie fonctionnelle retrouvent des activations cérébrales (cortex frontal inférieur, aire motrice supplémentaire, noyau sous thalamique) prédominant nettement du côté droit lorsque les tâches d'inhibition réactive nécessitent la main droite (Aron et Poldrack 2006; Aron 2007; Garavan, Ross, et Stein 1999).

En résumé, de nombreux arguments soulignent le rôle des ganglions de la base et de leurs connections frontales dans l'inhibition réactive, mais le rôle de la dopamine n'est pas clarifié. Obeso a testé le SSRT chez 16 patients parkinsoniens et 17 contrôles. Le traitement dopaminergique n'améliorait ni l'initiation du mouvement ni le SSRT qui étaient tous les

deux perturbés comparativement aux témoins. Les auteurs évoquent donc une origine extra dopaminergique à l'inhibition réactive et motrice en général qui pourrait être noradrénergique (Obeso, Wilkinson, et Jahanshahi 2011). En effet, les études pharmacologiques chez l'animal, le sujet sain ou les sujets avec déficit de l'attention et hyperactivité (THDA) montrent que la noradrénaline est impliquée dans le contrôle inhibiteur durant les tâches de go stop (Chamberlain et al. 2006; Chamberlain et al. 2009; Chamberlain et al. 2007; Robinson et al. 2008). Ainsi, l'administration d'atomoxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la noradrénaline, s'accompagne d'une diminution du SSRT et d'une diminution du nombre d'erreurs chez des volontaires sains, via une activation du gyrus frontal inférieur (Chamberlain et al. 2006; Chamberlain et al. 2009) et chez des adultes THDA se traduisant par une diminution du SSRT et une diminution du nombre de commissions dans les tâches attentionnelles (Chamberlain et al. 2007). Chez des rats l'atomoxétine améliore également le SSRT sans modifier le TR (Robinson et al. 2008).

En somme, l'inhibition réactive fait partie des fonctions cognitives cruciales. Elle est constamment sollicitée dans nos vies quotidiennes. Sa physiopathologie est complexe et imparfaitement connue mais le cortex frontal inférieur, la pré-AMS et les ganglions de la base, via la voie hyperdirecte, sont impliqués. Le rôle de la dopamine dans le processus d'inhibition proactive n'est pas clair. En effet, la dopathérapie ne semble pas améliorer les performances aux tâches de « go-stop » chez les sujets parkinsoniens, suggérant l'implication d'autres systèmes de neurotransmission. Récemment une origine noradrénergique a été discutée (Obeso et al. 2011). Dans la maladie de Parkinson, la déplétion noradrénergique est intense. Dans la première partie de cette thèse, nous allons essayer de comprendre pourquoi les mouvements en miroir surviennent dans cette maladie et notamment, si un défaut d'inhibition réactive peut être impliqué.

2. L’Inhibition proactive

Imaginons maintenant qu’à côté de la tasse de café chaud, il y ait eu un appétissant carré de chocolat. Malheureusement, vous venez de débiter un régime... Vous vous retenez donc d’attraper la confiserie. Dans cet exemple, l’inhibition qui est mise en jeu est dite **proactive** dans ce sens qu’elle précède le mouvement.

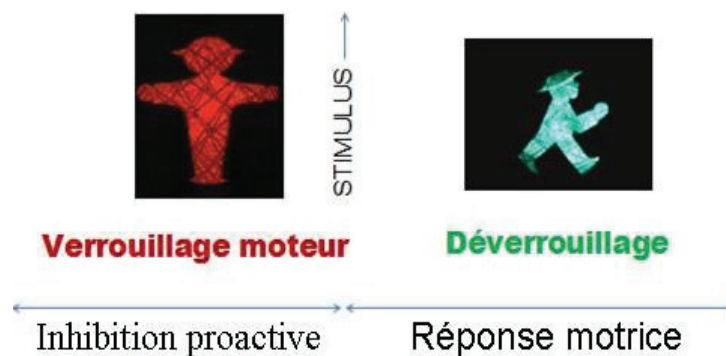


Figure 17. L’inhibition proactive est anticipatoire et précède la réponse motrice.

La notion d’inhibition proactive est relativement récente. Jaffard et collaborateurs ont noté en 2007 que la présentation d’indices visuels dans une tâche standard de détection de cible visuelle s’accompagnait d’une activation transitoire du cortex sensorimoteur primaire et d’une contraction infra-clinique, détectée par l’EMG, des muscles impliqués dans la réponse motrice (Jaffard et al. 2007). Les auteurs ont alors suggéré qu’un processus d’inhibition proactive prévenait l’apparition de mouvements non désirés et inappropriés qui restent donc infra-cliniques (Boulinguez et al. 2008).

Parallèlement l’idée d’un réseau spécialisé dans l’inhibition proactive a émergée. Initialement, ce modèle a été conceptualisé comme un mécanisme de barrière (*‘gating’*) agissant sur les processus d’initiation du mouvement (Jaffard et al. 2007; Jaffard et al. 2008). Ce modèle assume que la prévention de réponses automatiques à des stimuli inappropriés

nécessiterait une inhibition globale, et non pas sélective, empêchant également les réponses automatiques aux stimuli appropriés (Jaffard et al. 2007; Jaffard et al. 2008; Chiu et Aron 2014; Forstmann et al. 2010; Hikosaka et Isoda 2010).

Il a été montré récemment que l'inhibition proactive est implémentée par défaut (Criaud et al. 2012), renforçant l'hypothèse qu'il s'agirait en fait du *default mode network*. Cette étude souligne en effet que le réseau d'inhibition proactive ne se met pas en place uniquement en condition d'incertitude mais qu'il est plutôt activé au repos et qu'il se désactive pour permettre la réponse motrice (Criaud et al. 2012). Quand le patient attend le stimulus en condition de certitude, le réseau est désactivé afin d'optimiser la réponse motrice (tâches de 'go simple'). En condition d'incertitude, l'activation du réseau se renforce afin d'empêcher une réponse inappropriée et de contrebalancer l'activation infra-clinique de l'aire motrice supplémentaire et des muscles impliqués dans la réponse (tâches de 'go/no go'). Cette « co-activation » entraîne un paradoxe vraisemblablement impliqué dans l'allongement du TR en condition d'incertitude. Il est par ailleurs bien entendu que l'allongement du TR en condition d'inhibition proactive est également lié au temps dévolu à l'analyse du stimulus, au choix et à l'initiation de la réponse appropriée ainsi qu'à l'inhibition de la réponse inadéquate (Figure18).

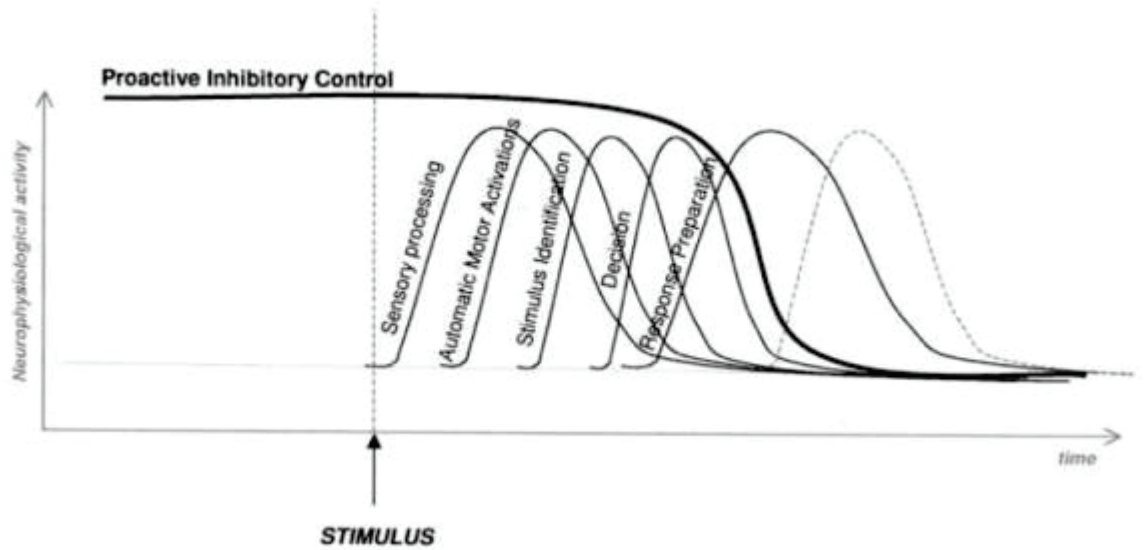


Figure 18. Différents processus ont lieu durant le temps de réaction. D'après Ballanger et collaborateurs, 2009.

Quelles sont les structures corticales impliquées dans le réseau d'inhibition proactive ?

Les cortex médial préfrontal, le lobe pariétal supérieur et le cortex cingulaire postérieur sont plus activés quand le niveau d'inhibition proactive est important. Au même moment le cortex moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire et le putamen sont désactivés. L'activation de ces structures augmente ensuite quand l'inhibition proactive diminue. Cela suggère fortement que le cortex médial préfrontal, le lobe pariétal supérieur et le cortex cingulaire postérieur exercent une inhibition proactive sur les structures motrices et que cette inhibition doit se lever afin de permettre la réponse motrice. Ces structures et notamment le cortex cingulaire postérieur sont également impliquées dans le *default mode network* (Khalsa et al. 2013; Raichle et al. 2001; Raichle et Snyder 2007). Il est donc probable que le réseau et le celui d'inhibition proactive correspondent effectivement au même système, et que quand nous sommes au repos, nous implémentons tous un certain niveau d'inhibition proactive par défaut.

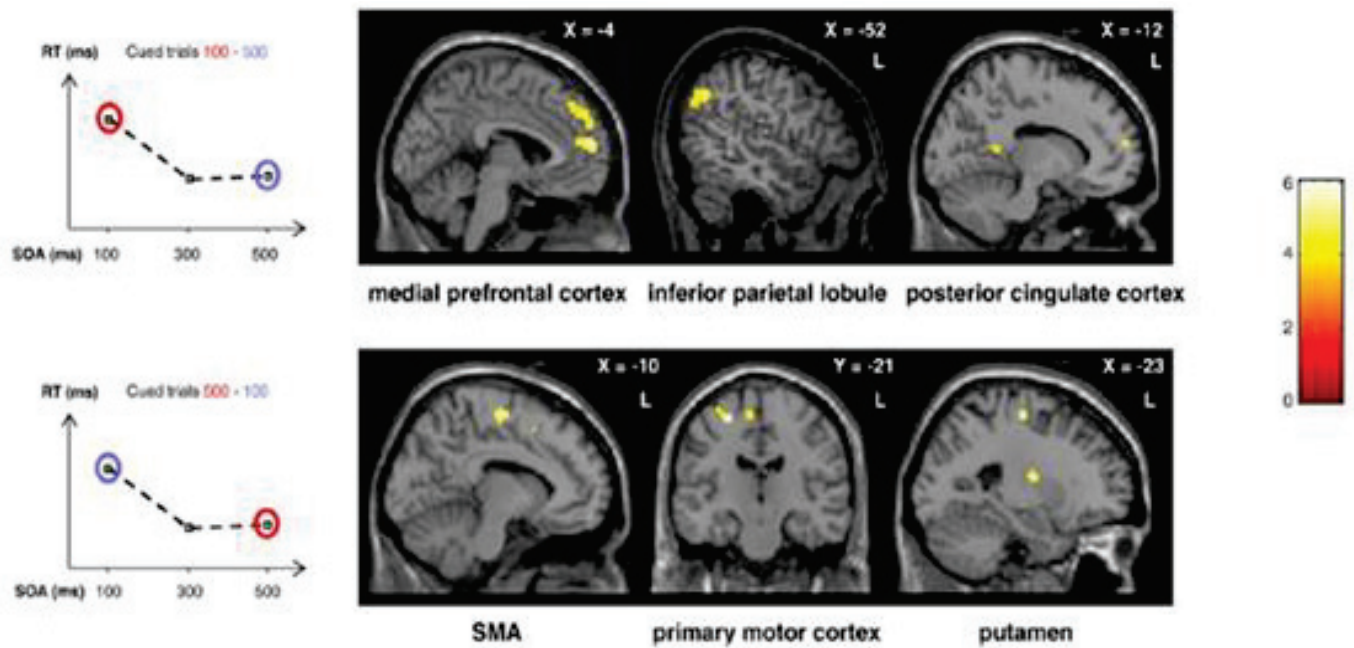


Figure 19. En haut : structures dont l'activation augmente avec le niveau d'inhibition proactive. En bas : structures dont l'activation diminue quand le niveau d'inhibition proactive augmente. D'après Jaffard et collaborateurs, 2008.

Parmi les structures sous-corticales impliquées dans l'inhibition proactive, on retrouve le noyau sous-thalamique. L'implication de ce noyau dans l'inhibition motrice dépasse le seul champ de l'inhibition réactive (Favre et al. 2013). Alors que l'inhibition réactive, rapide, serait médiée par la boucle hyper-directe, l'inhibition proactive serait quant à elle médiée par le circuit indirect et plus particulièrement par le noyau sous thalamique qui exerce son action inhibitrice sur les programmes thalamo-corticaux (Aron et al. 2007; Ballanger et al. 2009; Favre et al. 2013). Cette inhibition, relativement lente, laisserait le temps pour intégrer l'ensemble des informations nécessaires à la mise en place de la réponse motrice optimale (Ballanger et al. 2009). L'enregistrement des champs de potentiels locaux (LFP) du noyau sous thalamique chez des sujets parkinsoniens dans une tâche d'inhibition proactive retrouve un renforcement de l'activité β A dans ce noyau. Cette modulation du signal pourrait traduire l'implémentation du signal d'attente (*"hold your horses"*) favorisant la performance plutôt que la vitesse d'exécution (Benis et al. 2014). Et en effet, l'activité du

noyau sous thalamique semble plus importante durant des décisions plus longues et plus complexes à prendre (Van Maanen et al., 2001). Inversement, l'interruption de l'activité du noyau sous thalamique par la stimulation cérébrale profonde favoriserait les comportements impulsifs et diminuerait le niveau d'inhibition proactive (Baunez, Nieoullon, et Amalric 1995; Frank et al. 2007; Jahanshahi et al. 2000). Des modifications d'activité thêta et delta pourraient également avoir un lien avec la mise en place du signal '*hold your horses*'. En effet, l'alignement de phase thêta est négativement corrélé au TR dans la maladie de Parkinson, et en situation de consignes conflictuelles le couplage fonctionnel des ondes thêta-delta augmente entre le cortex préfrontal médial et le noyau sous thalamique, renforçant l'idée du rôle de ce noyau dans la mise en place de l'inhibition proactive (Zavala et al. 2013; Zavala et al. 2014). De manière intéressante, Ballanger et collaborateurs ont montré que la stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique, si elle améliorait les performances motrices des patients, entraînait de moins bonnes performances du contrôle cognitif moteur (i.e. augmentation du nombre d'erreurs de commission dans une tâche de 'go-no go') témoignant d'une difficulté à réfréner une réponse motrice inappropriée et d'un certain degré d'impulsivité. Cette observation comportementale s'accompagnait d'une diminution de l'activité de structures impliquées dans l'inhibition réactive (cortex prémoteur gauche, pré-aire motrice supplémentaire et du cortex frontal inférieur). En parallèle, les auteurs ont aussi pu observer une diminution de l'activation de structures clés de l'inhibition proactive, telles que le précuneus, le cortex cingulaire postérieur, et le lobe pariétal inférieur (Ballanger et al. 2009; Fransson et Marrelec 2008). De plus il y avait une forte corrélation négative entre le niveau d'activation du précuneus et le nombre d'erreur au 'go/no go' (Ballanger et al. 2009). **Ces résultats soulignent l'implication probable du noyau sous thalamique dans l'inhibition proactive, mais également celle du précuneus dans l'impulsivité.**

Au sein des ganglions de la base d'autres structures sont vraisemblablement impliquées dans l'inhibition proactive, et notamment le striatum et le pallidum (Majid et al. 2013). L'implication du noyau sous thalamique dans l'inhibition proactive suggère que ce processus pourrait être altéré dans la maladie de Parkinson. Les traitements dopaminergiques, contrairement à la stimulation cérébrale profonde ne semblent pas efficaces pour modifier le niveau d'inhibition proactive chez les patients (Favre et al. 2013). Comme pour l'inhibition réactive, cela suggère l'implication d'autres systèmes de neurotransmission.

Au total, l'inhibition proactive est implémentée par défaut quand nous sommes au repos. Elle prévient les réponses inadaptées à une stimulation imprévue. Cette inhibition doit se lever pour permettre la réponse motrice. Dans des tâches de 'go simple', sans incertitude, quand il faut répondre le plus rapidement possible, le niveau d'inhibition proactive s'abaisse permettant une diminution du temps de réaction. En revanche, le niveau d'inhibition proactive augmente en condition d'incertitude, améliorant la qualité de la réponse au détriment d'un allongement du temps de réaction. Dans la maladie de Parkinson, on observe un allongement du temps de réaction, dans des tâches de 'go simple'. Cet allongement du temps de réaction est considéré comme le reflet de l'akinésie. Dans la deuxième partie expérimentale de ce travail, nous cherchons à mettre en évidence une implémentation anormale de l'inhibition proactive chez les patients parkinsoniens dans l'hypothèse que l'akinésie serait liée à ce phénomène. Nous testerons également sa nature noradrénergique.

HYPOTHESES ET OBJECTIFS

L'objectif principal de cette thèse est de mieux comprendre les bases physiologiques des mouvements en miroir et de l'akinésie dans la maladie de Parkinson. Plus précisément, nous souhaitons explorer leurs liens avec des phénomènes de plasticité anormale induisant soit un excès de recrutement cortical, soit un dysfonctionnement de processus inhibiteurs.

Mouvements en Miroir : Défaut d'inhibition ou simple excès d'activation ?

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à un fait clinique relativement banal, les mouvements en miroir. Nous pensons qu'ils représentent la partie visible d'un processus plus vaste de plasticité anormale se produisant au cours de la maladie de Parkinson. L'objectif de cette partie est de déterminer si les mouvements en miroir dans cette maladie reflètent un défaut d'inhibition et plus précisément le dysfonctionnement d'un réseau inhibiteur physiologique spécialisé dans la 'non transformation' en miroir. Au contraire, ils pourraient plutôt traduire un recrutement cortical anormal au cours de la maladie de Parkinson qui serait soit compensateur, soit le refléter une plasticité cérébrale délétère.

Akinésie : Une origine exécutive et noradrénergique ?

Dans un second temps, nous nous interrogerons sur les liens éventuels entre l'akinésie et l'excès d'inhibition proactive. En effet, l'hypothèse « classique » d'un dysfonctionnement des boucles motrices des ganglions de la base ne semble pas rendre compte intégralement du phénomène de l'akinésie. La nature du modèle d'inhibition proactive qui sous entend que chez le sujet sain, les réponses motrices sont inhibées par défaut et que cette inhibition doit se lever pour permettre le mouvement volontaire a conduit à l'hypothèse qui sera testée ici qu'un excès d'inhibition proactive participe également à l'akinésie chez les sujets parkinsoniens. D'autre part, plusieurs éléments dans la littérature plaident pour une implication du système

noradrénergique dans l'akinésie parkinsonienne. En effet, l'identification des mécanismes inhibiteurs proactifs permet de rendre compte des effets d'alerte (Fernandez-Duque et Posner 1997; Fan et al. 2005) sensés moduler le niveau d'éveil chez le sujet sain (Boulinguez et al. 2009; Jaffard et al. 2007; Jaffard et al. 2008). Or ces effets sont clairement médiés par le système noradrénergique du locus coeruleus (Coull, Nobre, et Frith 2001; Witte et Marrocco 1997; Fan et al. 2005).

Les objectifs de cette seconde étude seront donc doubles 1) montrer la modulation du réseau d'inhibition proactive par le système noradrénergique chez le sujet sain et 2) Montrer que chez le patient parkinsonien il existe une implémentation anormale du réseau inhibiteur proactif.

PARTIE EXPERIMENTALE

EXPERIENCE 1

**Mécanismes des mouvements en
miroir dans la maladie de Parkinson :
Etude en IRM fonctionnelle**

Matériel et Méthodes

1. Sujets

Trois groupes de sujets ont été inclus :

- **Le groupe contrôle (C)** est constitué de 10 sujets droitiers sont 4 hommes et 6 femmes. La moyenne d'âge dans ce groupe était de 53 ans (\pm 8,5).

- **Le groupe MD+MM** comprend 8 patients droitiers présentant un hémiparkinson droit et des mouvements en miroir cliniquement détectables lors du mouvement volontaire de la main droite. Dans ce groupe il y avait 5 hommes et 3 femmes et l'âge moyen était de 59 ans (\pm 7,7). La durée moyenne de la maladie était de 4,5 ans (\pm 1,7). L'UPDRS moteur (à jeun de traitement) était de 17,7 (\pm 4,6) avec un UPDRS latéralisé à droite à 9,75 (\pm 3).

Le groupe MD-MM regroupe 6 patients droitiers présentant un hémiparkinson droit sans mouvements en miroir cliniquement ou électrophysiologiquement décelable. Il comprend 6 hommes et 2 femmes avec une moyenne d'âge de 65 ans (\pm 10). La durée moyenne de la maladie était de 4,5 ans (\pm 1,7). L'UPDRS moteur (à jeun de traitement) était de 16 (\pm 5,1) avec un UPDRS latéralisé à droite de 6,6 (\pm 0,5).

2. Etude des mouvements en miroir

Cliniquement, 4 mouvements différents ont été testés sous traitement (visite d'inclusion) et à jeun de traitement dopaminergique (jour de l'IRMf) : prono-supination de la main, ouverture-fermeture de la main, opposition du pouce avec l'index et flexion-extension

du poignet. Les mouvements en miroir ont été cotés à l'aide de l'échelle de Woods et Teuber (Woods et Teuber 1978) :

- 0 = absence de mouvement en miroir
- 1 = mouvement répétitif à peine discernable
- 2 = mouvement répétitif modéré soutenu / important non soutenu
- 3 = mouvement répétitif important et soutenu
- 4 = mouvement identique au mouvement intentionnel controlatéral

Le score total pour chaque main, une fois les quatre mouvements réalisés, était donc compris entre 0 et 16. Le score moyen le jour de l'IRM était de 3,9 (+/- 3) dans le groupe PD+MM et était nul dans les deux autres groupes.

Electrophysiologiquement, les mouvements testés étaient les mouvements d'opposition pouce index, qui sont les mouvements réalisés dans l'IRMf durant la condition d'activation. Ce mouvement a été choisi afin de limiter les artéfacts de mouvement dans l'IRM qui auraient certainement été plus importants avec un mouvement plus ample de type prono-supination. La vérification s'est faite par un simple enregistrement de surface des muscles premier interosseux et/ou court abducteur du pouce droit et gauche (Figure 20). Cette approche a également permis de vérifier que le mouvement volontaire était correctement réalisé durant l'acquisition des images d'IRMf. L'acquisition de l'EMG malgré le champ magnétique a été rendue possible par l'utilisation d'un filtre FIR (Finite Impulse Response Filter) échantillonné de 10 Hz à 500 Hz) permettant de déterminer la puissance instantanée du signal sur une fenêtre de 200 ms. Cette méthode nous a permis de détecter avec précision les mouvements dans le 'bruit' de l'IRM puisque l'on compare finalement la puissance de l'EMG durant le mouvement à celle sans mouvement, alors que les perturbations liées à l'IRM sont les mêmes dans les deux cas.

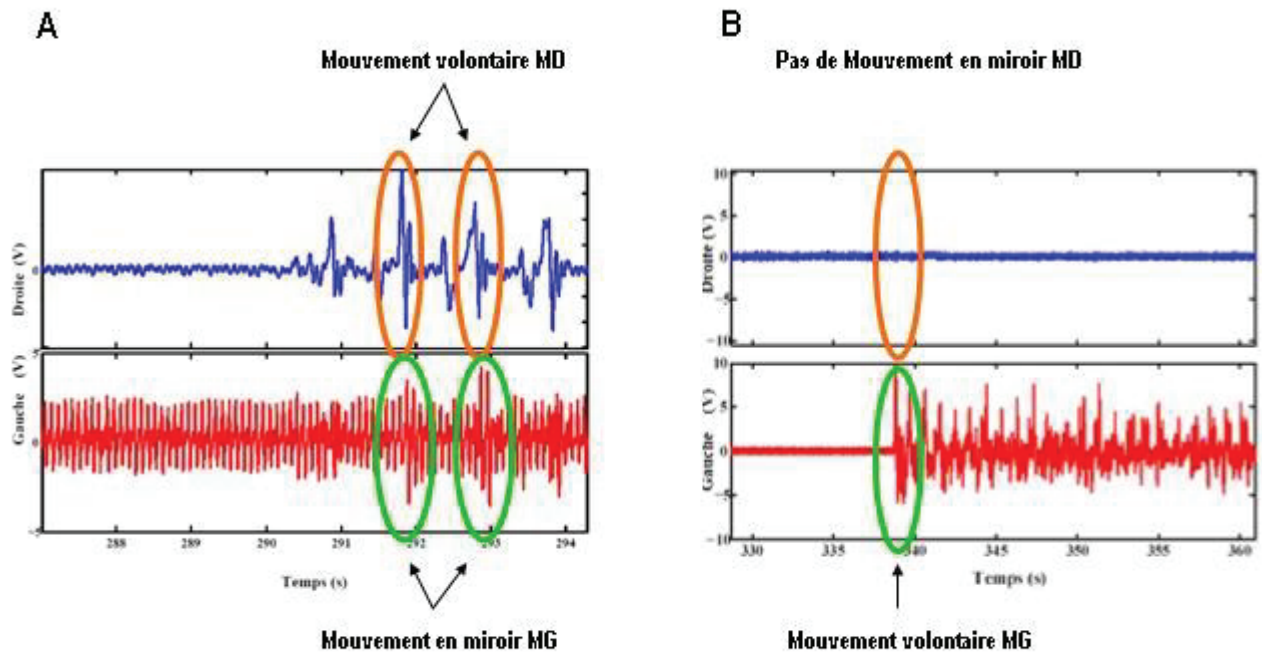


Figure 20. Enregistrement électrophysiologique des syncinésies chez un patient durant l’acquisition des images d’IRMf. **A** : Lors de la contraction volontaire du muscle long fléchisseur du pouce droit (bleu) on observe de manière synchrone une contraction musculaire involontaire du long fléchisseur du pouce gauche (rouge) correspondant aux mouvements en miroir. **B** : Le même patient ne présente pas de contraction musculaire la main controlatérale lors du mouvement volontaire de la main gauche, il n’y a pas de mouvement en miroir. Dans les deux conditions on observe des spikes liés aux artéfacts de l’IRM.

3. Protocole d’IRM fonctionnelle

Durant l’acquisition des images d’IRM les sujets réalisaient des mouvements répétés d’opposition « pouce-index » de main droite (condition d’activation) en alternance avec une condition de repos. Chaque condition dure 30s et est répétée 6 fois par run (durée totale d’un run : 6 minutes). Deux runs par sujet ont été acquis. La présence ou l’absence de mouvements en miroir durant la tâche était vérifiée grâce à un enregistrement de surface concomitant. Les images obtenues ont ensuite été traitées dans MATLAB7 avec SPM5. Les images ont subi un prétraitement : correction du décalage temporel entre les coupes (« slice timing »), réalignement des images (« realign »), normalisation (« normalisation ») des images anatomique et fonctionnelles de chaque sujet sur une référence (« template » fourni par le

logiciel SPM) et enfin lissage spatial (« smooth ») avec un noyau Gaussien de 8 x 8 x 8 mm, étape permettant de lisser les variations anatomiques individuelles.

4. Analyses statistiques

Les résultats individuels subissent une analyse corrélacionnelle de premier niveau. Les cartes obtenues subissent alors un traitement de deuxième niveau avec l'application d'un t-test entre elles.

Analyses intragroupes

Pour chaque groupe le contraste 'mouvement – repos' (= (M-R)) a été examiné

Analyses intergroupes

Afin de rendre compte des modifications des activations cérébrales liées à la maladie de Parkinson, mais pas à la présence de mouvements en miroir, nous avons effectué les comparaisons suivantes : MP-MM vs C (p=0.005 non corrigé).

Afin de rechercher les modifications du signal BOLD spécifiquement liées à la présence de mouvements en miroir, nous avons effectué les comparaisons suivantes :

PD+MM vs PD-MM (p=0.005 non corrigé).

Synthèse des résultats

1. Anomalies en lien avec la maladie de Parkinson

La comparaison des patients MP-MM avec les contrôles lors du mouvement de la main droite révèle une hyperactivation à droite : du gyrus parahypocampique (AB 36), du cortex prémoteur latéral (AB 6), du cortex préfrontal dorsolatéral (AB 46), du cortex occipital (AB 18) ; à gauche : de l'aire motrice primaire (AB 4), du lobe pariétal inférieur (AB 40), de la tête du noyau caudé et bilatéralement des hémisphères cérébelleux. Parallèlement il y avait une diminution du signal BOLD à droite dans l'aire somesthésique primaire (AB 3), le CCP (AB 31), et bilatéralement dans le précuneus (AB 7).

2. Anomalies en lien avec la présence de mouvements en miroir

La comparaison des patients avec et sans mouvements en miroir (MP+MM vs MP-MM) retrouve une hyperactivation à gauche : du gyrus frontal inférieur (AB 47), du cortex cingulaire postérieur (AB 31) ; à droite : du précuneus (AB 7) et bilatéralement de l'insula (AB 13). Parallèlement, on note une diminution du signal BOLD à droite au sein du cortex préfrontal dorsolatéral (AB 10), du cortex médial préfrontal (AB 9), de la pré-AMS (AB 6) et du gyrus occipital médial (AB 18/19).

A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Pathophysiological Changes Responsible for Mirror Movements in Parkinson's Disease

Alice Poisson^{1,2,3}, Bénédicte Ballanger^{1,2,4}, Elise Metereau^{1,2,4}, Jérôme Redouté⁴, Danielle Ibarolla⁴, Jean-Christophe Comte⁴, Hélène Gervais Bernard^{1,3}, Marie Vidailhet⁵, Emmanuel Broussolle^{1,2,3}, Stéphane Thobois^{1,2,3*}

1 Université de Lyon, Faculté de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux, Lyon, France, 2 CNRS, UMR5229, Centre de Neurosciences Cognitives, Bron, France, 3 Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Service de Neurologie C, Lyon, France, 4 CERMEP Imagerie du vivant, Lyon, France, 5 Fédération de Neurologie, CRICM UMR-S UPMC/INSERM 975; CNRS UMR 7225, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Abstract

Mirror movements correspond to involuntary movements observed in the limb contralateral to the one performing voluntary movement. They can be observed in Parkinson's disease (PD) but their pathophysiology remains unclear. The present study aims at identifying their neural correlates in PD using functional magnetic resonance imaging. Ten control subjects and 14-off drug patients with asymmetrical right-sided PD were included (8 with left-sided mirror movements during right-hand movements, and 6 without mirror movements). Between-group comparisons of BOLD signal were performed during right-hand movements and at rest ($p < 0.005$ uncorrected). The comparison between PD patients with and without mirror movements showed that mirror movements were associated with an overactivation of the insula, precuneus/posterior cingulate cortex bilaterally and of the left inferior frontal cortex and with a deactivation of the right dorsolateral prefrontal cortex, medial prefrontal cortex, and pre-supplementary motor area and occipital cortex. These data suggest that mirror movements in Parkinson's disease are promoted by: 1- a deactivation of the non-mirroring inhibitory network (dorsolateral prefrontal cortex, pre-supplementary motor area); 2- an overactivation of prokinetic areas (notably the insula). The concomitant overactivation of a proactive inhibitory network (including the posterior cingulate cortex and precuneus) could reflect a compensatory inhibition of mirror movements.

Citation: Poisson A, Ballanger B, Metereau E, Redouté J, Ibarolla D, et al. (2013) A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Pathophysiological Changes Responsible for Mirror Movements in Parkinson's Disease. PLoS ONE 8(6): e66910. doi:10.1371/journal.pone.0066910

Editor: Noam Harel, University of Minnesota, United States of America

Received: February 22, 2013; **Accepted:** May 12, 2013; **Published:** June 25, 2013

Copyright: © 2013 Poisson et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was funded by a grant from the Association France Parkinson. A. Poisson was supported by a grant from the Société Française de Neurologie. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: stephane.thobois@chu-lyon.fr

Introduction

Mirror movements (MM) correspond to involuntary movements observed during voluntary activity in contralateral homologous body regions (see for review: [1]). Physiological MM are frequently noted during childhood and usually vanish in adulthood because of physiological brain maturation [2]. When persisting in adulthood, MM are usually pathological and may reflect an underlying disease such as Parkinson's disease (PD). In PD, MM are unilateral and affect the less affected hemibody during voluntary movements of the most affected limb, whether patients are treated or not [3,4]. The prevalence of MM in PD is greater in the early and mid stages but these abnormal movements can be seen up to 5 years after disease onset [3–6]. MM usually predominate at the upper limbs [4]. The occurrence of MM is correlated with the severity of lateralized motor symptoms but also with levodopa-responsiveness [3–6]. MM are not disabling but of interest as they could be considered as the “tip of the iceberg” of complex brain circuitry reorganization in PD. Thus, studying their mechanisms could shed light on the pathophysiology of PD per se.

Pathophysiology of MM depends on the underlying pathology. An overrepresentation of the direct pyramidal pathway is suspected in some genetic diseases [7,8]. An abnormal activation of the primary motor cortex (M1) ipsilaterally to the voluntary movement could also explain the occurrence of MM during post-stroke recovery but in PD as well [9–13]. Furthermore, other studies have suggested that MM could be induced by a dysfunction of a non-mirroring network including the SMA [14–16]. All these mechanisms are not mutually exclusive and may coexist to explain MM in PD.

The purpose of the present study was to better understand the pathophysiology of MM in PD using functional magnetic resonance imaging (fMRI) technique in PD patients with and without MM.

Materials and Methods

Subjects

Three groups of subjects participated in the study. Eight right-handed PD patients with clinically evident left-hand MM during voluntary movements performed with the right, most akinetic

hand were included (PD+MM). MM were defined as involuntary left hand movements mimicking voluntary movements of the contralateral hand through the activation of homologous muscles. Six right-handed PD patients without MM were enrolled (PD-MM). Ten right-handed healthy subjects were also recruited by public announcement. These healthy subjects were carefully examined by one of the clinician (ST, AP) in charge of the study to exclude any abnormalities of the neurological examination and to ensure that they did not exhibit any MM during right hand movements. All PD patients presented asymmetrical Parkinsonian signs predominating on the right hemibody. Asymmetry of motor symptoms was determined by the hand tapping test and lateralized UPDRS motor score. The hand tapping test consisted in tapping alternatively and as fast as possible with the right or the left index on two buttons located in front of the patient and separated by 30 cm. The total number of taps made in 30 sec was recorded. Motor asymmetry was defined, in the present study, by, at least, a 10% difference between the two sides on the hand-tapping test or a 2-point difference on item 25 (pronosupination movements) of the motor section of the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) [17,18]. MM severity was assessed with the Woods and Teuber scale during different movements of the right hand and wrist (prono-supination, hand opening and closing, index to thumb opposition and wrist flexion extension movements) [19]. MM severity was quoted using the following scale: 0, no clear imitative movement; 1, barely discernible repetitive movement; 2, slight mirror movements; 3, sustained mirror movements; 4, movement equal to that expected for the intended hand [19]. Total score for each patient is comprised between 0 and 16. After patients had been selected on a clinical basis, the presence or absence of MM was confirmed by a 10 kHz sampled rate surface electromyogram (EMG) of both flexor pollicis longus.

Exclusion criteria for the 3 groups of subjects were: other neurological diseases, Mini-Mental State <24, ferromagnetic implanted material, claustrophobia and pregnancy. For PD patients, severe tremor in off-medication condition constituted another exclusion criteria. Clinical characteristics of PD patients and controls are summarized in Table 1.

On the day of the fMRI, PD patients were off antiparkinsonian drugs for at least 12 hours.

This study was approved by the local research ethics committee : Comité de Protection des Personnes SUD-EST IV, Lyon, France. All subjects participated after the aim of the study and the nature of the procedure had been fully explained and they had signed an informed consent according to the Declaration of Helsinki.

Tasks

fMRI images acquisition was performed during the execution of a motor task (M) and at rest (R). The motor task (M) consisted in repetitive index to thumb opposition movements. The motor task was externally cued by a 1 Hz auditory stimulus and performed with the right (akinetic) hand (that induced MM in the PD+MM group of patients). At-rest (R) subjects were lying on the bed of the MRI, looking at a blue screen, without moving. During MRI acquisition, a surface EMG (BIOPAC MP150) was performed to check for presence (or absence) of MM during the execution of the task.

A 10 Hz to 500 Hz Band-Pass Finite Impulse Response Filter (FIR) was used and the instantaneous power of the signal was determined. Finally, EMG power during movements versus rest was compared in order to remove the fMRI artefacts.

Table 1. Clinical characteristics of PD patients and controls.

	Age (years) (mean +/- SD)	Disease duration (years) (mean +/-SD)	UPDRS III score Off medication (mean +/- SD)	Right-sided Motor UPDRS III score (mean +/- SD)	MM score	Levodopa Eq (mg/ day)
PD+MM n= 8 5M, 3F	59 (7.7)	4.5 (1.7)	17.7 (4.6)	9.75 (3)	3.9 (3.3)	339 (165)
PD-MM n= 6 4M,2F	65 (10)	5.4 (4.6)	16 (5.1)	6.6 (0.5)	0	458 (361)
Controls n= 10 4M,6F	53.6 (8.5)	NA	NA	NA	0	NA
p-value	0.24	0.66	0.58	0.02*		0.48

Levodopa Eq = levodopa equivalent: 100 mg L-dopa = 10 mg Bromocriptine = 5mg Ropinirole = 1 mg Pergolide = 50 mg Piribedil = 1 mg Pramipexole [20]; SD: Standard Deviation;

*p<0.05.

doi:10.1371/journal.pone.0066910.t001

Functional Magnetic Resonance Imaging Scanning

Subjects were scanned using a 1.5-Tesla Siemens Magnetom Sonata scanner at the CERMEP- Imaging Centre (Lyon, France). Echoplanar imaging (EPI) settings were as follows: repetition time: 3.0 s, matrix size: 64×64 voxels, voxel size: 2.0×2.0×2.0 mm, echo time: 60 ms, 26 axial CACP oriented slices acquired in ascending interleaved order. Functional images were acquired in two runs, each lasting 6 minutes. Each run consisted in the alternation of task and rest conditions.

Data Analysis

Data were imported from DICOM format, transformed in the “nifti” file format and then processed in MATLAB 7 (MathWorks, Natick, MA, USA) using the Statistical Parametric Mapping software (SPM 5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, MRC Cyclotron Unit, London, UK). The first four frames of each run were suppressed to account for magnetic saturation effects. Images were realigned to the fifth frame for motion correction, then normalized to the SPM5 template and smoothed with a Gaussian kernel of 8×8×8 mm. For each subject, a separate linear general model was constructed including two regressors of interest defined by the movement of the right hand and the rest condition. This model was convolved with the canonical hemodynamic response function (HRF) and the parameters estimated were drawn into statistical parametric t-maps reflecting the correlation between BOLD signal and the hand movement. Individual results were then entered into a 2nd-level random effect group analysis through applying a 1-sample *t*-test to the first-level t-maps resulting from individual correlation analyses.

Statistical Analysis

Within-group Analysis. Increase of BOLD signal during right-hand movements compared to rest was assessed using the following contrast ($M - R$) in each group. At the group level, for the patients with MM, a multiple regression analysis was performed to search for brain regions in which the severity of MM (based on the Wood and Teuber score) explains the variability in the cerebral activity.

Between-group Comparisons. Brain activation abnormalities related to PD independently of the presence of MM were determined by comparing healthy subjects and PD patients without MM. Increase and decrease of brain activation during right hand movements in PD-MM patients relative to healthy subjects were assessed respectively using the following contrasts: $(M - R)_{PD-MM} - (M - R)_{controls}$ and $(M - R)_{controls} - (M - R)_{PD-MM}$.

Brain activation abnormalities specifically associated with MM were assessed by comparing PD+MM and PD-MM patients. Increase of brain activation related to MM was determined using the following contrast: $(M - R)_{PD+MM} - (M - R)_{PD-MM}$. The opposite contrast $((M - R)_{PD-MM} - (M - R)_{PD+MM})$ revealed the decrease of brain activation associated with MM.

Global differences in BOLD signal were covaried out for all brain voxels. Comparisons across conditions were made using *t* statistics with appropriate linear contrasts (see above). Only voxels exceeding a threshold of an uncorrected *p*-value ≤ 0.005 with a minimal cluster size of 10 voxels were considered as significant. All coordinates reported are derived from the MNI Space Utility toolbox (MSU http://www.ihb.spb.ru/pet_lab/MSU/MSUMain.html).

Results

Clinical Findings

The severity of MM was mild to moderate in all the PP+MM patients. The Wood and Teuber scale score was indeed comprised between 2 and 7 on a 16 points scale. No difference between the two groups of patients was noted for disease duration, antiparkinsonian treatment and global severity of motor signs. However, the lateralized UPDRS III subscore showed that PD-MM patients were less severely affected on the right side than PD+MM patients.

Functional Imaging Findings

1) Control group. During movement of the right hand, increase of BOLD signal was observed in the left M1 (Brodmann area (BA) 4), SMA (BA 6), superior temporal gyrus (BA 22) and primary somatosensory cortex (BA 3) as well as in the right inferior parietal lobe (BA 40).

2) PD patients without MM (PD-MM). During movement of the right hand, increase of BOLD signal was noted in the left M1 (BA 4), SMA (BA 6), inferior parietal lobe (BA 40), the right pre-SMA, lateral premotor cortex (BA 6), inferior temporal gyrus, (BA 20), bilateral superior temporal gyrus (BA 22) as well as in the vermis.

3) PD patients with MM (PD+MM). During movement of the right hand, increase of BOLD signal was observed in right primary somatosensory cortex (BA 3) and inferior frontal gyrus (BA 47), the left inferior parietal lobe (BA 40), caudate nucleus, as well as bilaterally in the insula (BA 13), ventral anterior cingulate cortex (BA 24/32), posterior cingulate cortex (PCC) (BA 31) and inferior temporal lobe (BA 20).

4) Changes in BOLD activity related to PD. Overactivations during right-hand movements in PD-MM group compared to controls were observed in the right parahippocampal gyrus (BA 36), lateral premotor cortex (BA 6), DLPFC (BA 46), occipital cortex (BA 18), and in the left M1 (BA 4), inferior parietal lobe (BA 40), head of caudate nucleus, as well as bilaterally in cerebellar hemispheres. In contrast, right-hand movements produced BOLD signal decrease in the right primary sensory cortex (BA 3) and PCC (BA 31), as well as in the precuneus bilaterally (BA 7) in PD-MM group relative to controls. These results are detailed in **Table 2**.

5) Changes in BOLD activity related to MM. The presence of MM was associated with BOLD signal decrease in the right DLPFC (BA 10), medial prefrontal cortex (mPFC, BA 9), pre-SMA (BA 6), and in medial occipital gyrus (BA 18/19). In addition, increases of BOLD signal were observed in the left inferior frontal gyrus (BA 47) and PCC (BA 31), in the right precuneus (BA 7), and bilaterally in the insula (BA 13). We did not observe significant difference of activation of ipsilateral to the movement primary motor cortex. Furthermore, no correlation between the severity of MM and abnormalities of brain activation profile was disclosed. These results are presented in **Table 3** and **Figure 1**.

Discussion

The present study demonstrates that MM in PD are mostly linked to a deactivation of pre-SMA, mPFC, and DLPFC regions concomitantly with an overactivation of the insula, precuneus, PCC and inferior frontal gyrus.

Before discussing the results related to MM pathophysiology, it should be briefly mentioned that widespread overactivations were observed during motor execution in patients with PD without MM. Indeed, PD patients recruit a large cerebellar-parietal-

Table 2. Changes of BOLD signal related to Parkinson's disease.

Area	Left/Right	BA	Stereotactic Coordinates (Regional Maximal)			T value	P uncorr	Cluster Size
			x	y	z			
<i>Increased BOLD signal related to PD (PD-MM >controls)</i>								
Occipital cortex	R	18	2	-100	8	4.18	>0.0001	40
Inferior parietal lobe	L	40	-66	-34	30	4.01	0.001	28
Parahippocampal gyrus	R	36	28	-12	-28	3.75	0.001	16
Lateral premotor cortex	R	6	36	-2	62	3.65	0.001	22
DLPFC	R	46	38	60	20	3.62	0.001	13
M1/Primary motor cortex	L	4	-26	-34	76	3.60	0.001	16
Caudate nucleus	L		-24	0	-12	3.48	0.002	20
Cerebellum	L		-4	-78	-36	4.51	0.000	37
Cerebellum	R		14	-84	-28	4.48	0.000	62
<i>Decreased BOLD signal related to PD (control >PD-MM)</i>								
Post central gyrus	R	3	60	-32	52	4.68	>0.0001	30
PCC	R	31	8	-62	26	4.44	>0.0001	47
Precuneus	R	7	12	-56	60	3.78	0.001	12
Precuneus	L	7	-18	-64	26	3.55	0.001	12

Abbreviations : L = left; R = right; BA = Brodmann's area
doi:10.1371/journal.pone.0066910.t002

premotor-motor network involving regions dedicated both to motor execution and preparation [21]. This fits well with the recruitment of the so-called cerebellar-parietal-premotor accessory motor pathway, which is supposed to be compensatory in PD when fronto-mesio-striatal loops fail [21–23]. The overactivation of DLPFC and left head of caudate nucleus observed in our PD patients could as well correspond to a compensatory recruitment of the associative circuit [24].

Functional Basis of Mirror Movements in Parkinson's Disease

The present study suggests that MM occurrence in PD is due to a combination of, on the one hand, a deficit in inhibitory mechanisms and, on the other hand, an excessive recruitment of brain areas.

Indeed, a decrease of BOLD signal was found in PD patients with MM compared to patients without in the pre-SMA and DLPFC, two regions involved in inhibitory processes [25]. Interestingly, Chan and colleagues reported the occurrence of MM after ischemic lesion of a large area including the SMA, but also the mPFC and anterior cingulate cortex [14]. Furthermore, the SMA belongs to a non-mirroring system aiming at physiologically suppressing MM [14,16]. Thus, its dysfunction could play a major role in MM occurrence in PD. The DLPFC is also part of a neural network supporting both selection and suppression of motor responses [26]. Hence, the DLPFC could also be involved in the physiological inhibition of MM. Overall, MM in PD could be due to a deficit of activation of areas involved in reactive inhibitory processes.

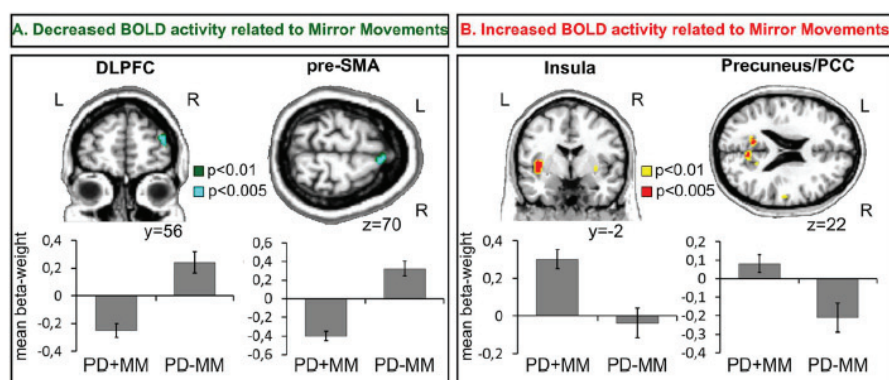


Figure 1. BOLD signal changes related to Mirror Movements. A: Reduction of activation during MM (PD+MM <PD-MM). B: Increase of activation during MM (PD+MM >PD-MM). Graphs show the regionally averaged beta weights across patients from each group. Error bars indicate inter-patient standard error of the mean (SEM). L = left; R = right.
doi:10.1371/journal.pone.0066910.g001

Table 3. Changes of BOLD signal related to Mirror Movements.

Area	Left/Right	BA	Stereotactic Coordinates (Regional Maximal)			T value	P uncorrected	Cluster Size
			x	y	z			
			<i>Increased BOLD signal related to MM (PD+MM>PD-MM)</i>					
Insula	L	13	-40	-4	2	4.09	0.001	165
Insula	R	13	32	-4	-2	3.47	0.002	10
Precuneus	R	7	4	-62	24	3.62	0.002	25
Inferior Frontal Gyrus	L	47	-42	20	-12	3.46	0.002	41
PCC	L	31	-8	-56	22	3.38	0.002	10
<i>Decreased BOLD signal related to MM (PD-MM>PD+MM)</i>								
DLPFC	R	10	42	56	16	4.08	0.001	33
mPFC	R	9	12	62	30	3.75	0.001	16
Pre-SMA	R	6	8	16	70	3.72	0.001	19
Medial occipital gyrus	R	19	44	-82	-4	3.67	0.001	38

Abbreviations : L : left, R : right, BA : Brodmann's Area
doi:10.1371/journal.pone.0066910.t003

On the other hand, in comparison to patients without MM, PD patients with MM clearly displayed a greater and less lateralized recruitment of numerous brain regions during motor execution. It is tempting to speculate that this abnormal increase of brain activation could also play a role in the occurrence of MM in PD. Among those areas, the role of the insula appears important. Interestingly, some functional imaging studies have shown, during post-stroke motor recovery, an increased activation of this region when movement was performed with the paretic hand. Unfortunately, the authors did not investigate the presence of MM [27]. Nevertheless, this suggests a compensatory (i.e. prokinetic) role of the insular region possibly through the archaic insular sensorimotor cortex [27]. The present data could suggest that the insula overactivation, aiming in the first instance to improve motor performance, could as well, because of its bilateral recruitment, lead to MM. One of the possible mechanisms of this brain overflow could be a reduced transcallosal inhibition or increased transcallosal facilitation leading to a less lateralized brain activation, which, in turn could favor the occurrence of MM [13].

Apart from the insula, the presence of MM was also associated with an increased BOLD signal in the precuneus/PCC node, which is part of the so-called "default brain network", and is involved in proactive inhibitory processes [28]. Boulinguez and colleagues have recently proposed a "proactive inhibition" model in which the precuneus/PCC play a central role to avoid inappropriate behavior [29–31]. Thus, regarding MM pathophysiology in PD, the precuneus/PCC node overactivation could be

interpreted as an attempt to inhibit these abnormal and involuntary movements. The overactivation of the left inferior frontal cortex could be viewed in the same way [32]. Indeed, the ventrolateral prefrontal cortex plays a crucial role in response inhibition and interference suppression [33].

The lack of correlation between MM severity and abnormalities of brain activation pattern was probably due to the small sample size and to a relative homogeneous severity of MM.

Altogether, these results support a complex reorganization of brain activation pattern responsible for the occurrence of MM in PD patients. Deficit of areas primarily involved in MM inhibition and excessive recruitment of prokinetic areas could represent the primum movens of MM. In turn, the recruitment of the brain default network could be interpreted as a compensatory inhibition of MM.

Acknowledgments

We thank Mrs P. Thobois-Maillot for English corrections.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: AP BB EM ST DI JCC. Performed the experiments: AP DI JCC. Analyzed the data: AP EM JR. Contributed reagents/materials/analysis tools: JCC AP DI EM. Wrote the paper: AP ST. Revised manuscript critically for important intellectual content: EB MV HGB.

References

- Cox BC, Cincotta M, Espay AJ (2012) Mirror movements in movement disorders: a review. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)*; 2. pii: tre-02-59-398-1.
- Mayston MJ, Harrison LM, Staphens JA (1999) A neurophysiological study of mirror movements in adults and children. *Ann Neurol* 45: 583–594.
- Vidal JS, Derkinderen P, Vidailhet M, Thobois S, Broussolle E (2003) J Mirror movements of the non-affected hand in hemiparkinsonian patients: a reflection of ipsilateral motor overactivity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74: 1352–1353.
- Espay AJ, Li JY, Johnston L, Chen R, Lang AE (2005) Mirror movements in parkinsonism: evaluation of a new clinical sign. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1355–1358.
- Espay AJ, Morgante F, Gunraj C, Chen R, Lang AE (2006) Mirror movements in Parkinson's disease: effect of dopaminergic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;77(10): 1194–5.
- Ottaviani D, Tiple D, Suppa A, Colosimo C, Fabbri G, et al. (2008) Mirror movements in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*;23(2): 253–8.
- Mayston MJ, Harrison LM, Quinton R, Stephens JA, Krams M, et al. (1997) Mirror movements in X-linked Kallmann's syndrome. I. A neurophysiological study. *Brain* 120: 1199–1216.
- Depienne C, Bouteiller D, Méneret A, Billot S, Groppa S, et al. (2012) RAD51 haploinsufficiency causes congenital mirror movements in humans. *Am J Hum Genet* 90: 301–307.
- Chollet F, DiPiero V, Wise RJ, Brooks DJ, Dolan RJ, et al. (1991) The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography. *Ann Neurol* 29: 63–71.
- Thobois S, Dominey P, Decety J, Pollak P, Gregoire MC, et al. (2000) Overactivation of primary motor cortex is asymmetrical in hemiparkinsonian patients. *Neuroreport* 11: 785–789.

11. Cincotta M, Giovannelli F, Borgheresi A, Balestrieri F, Vanni P, et al. (2006) Surface electromyography shows increased mirroring in Parkinson's disease patients without overt mirror movements. *Mov Disord* 21: 1461–1465.
12. Cincotta M, Borgheresi A, Balestrieri F, Giovannelli F, Ragazzoni A, et al. (2006) Mechanisms underlying mirror movements in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Mov Disord* 21: 1019–1025.
13. Li JY, Espay AJ, Gunraj CA, Pal PK, Cunic DI, et al. (2007) Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements. *Mov Disord* 22: 813–821.
14. Chan JL, Ross ED (1988) Left-handed mirror writing following right anterior cerebral artery infarction: evidence for non-mirror transformation of motor programs by right supplementary motor area. *Neurology* 38: 59–63.
15. Giovannelli F, Borgheresi A, Balestrieri F, Ragazzoni A, Zaccara G, et al. (2006) Role of the right dorsal premotor cortex in "physiological" mirror EMG activity. *Exp Brain Res* 175: 633–640.
16. Brinkman C (1984) Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. *J Neurosci* 4: 918–929.
17. Garcia-Larrea L, Broussolle E, Gravejat MF, Chazot G, Mauguière F (1996) Brain responses to detection of right or left somatic targets are symmetrical in unilateral Parkinson's disease: a case against the concept of 'parkinsonian neglect'. *Cortex* 32: 679–691.
18. Fahn S, Elton RL for the UPDRS Development Committee (1987) Unified Parkinson's disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne D, Goldstein M, editors. *Recent Development in Parkinson's disease*. Florham Park, NJ: Mac Millan Healthcare Information: 153–163.
19. Woods BT, Teuber HL (1978) Mirror movements after childhood hemiparesis. *Neurology* 28: 1152–1157.
20. Thobois S (2006) Proposed dose equivalence for rapid switch between dopamine receptor agonists in Parkinson's disease: a review of the literature. *Clin Ther* 28(1): 1–12.
21. Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, et al. (1997) Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 120: 963–976.
22. Hanakawa T, Fukuyama H, Katsumi Y, Honda M, Shibasaki H (1999) Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 45: 329–336.
23. Ballanger B, Baraduc P, Broussolle E, Le Bars D, Desmurget M, et al. (2008) Motor urgency is mediated by the contralateral cerebellum in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79: 1110–1116.
24. Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, Rodriguez-Oroz MC, Lehericy S, et al. (2010) Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease. *Nat Rev Neurosci* 11: 760–772.
25. Aron AR (2011). From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. *Biol Psychiatry* 69: e55–68.
26. Jahanshahi M, Profice P, Brown RG, Ridding MC, Dirnberger G, et al. (1998) The effects of transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex on suppression of habitual counting during random number generation. *Brain* 121: 1533–1544.
27. Augustine JR (1996) Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans. *Brain Res Brain Res Rev* 22: 229–244.
28. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, et al. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98: 676–682.
29. Jaffard M, Longcamp M, Velay JL, Anton JL, Roth M, et al. (2008) Proactive inhibitory control of movement assessed by event-related fMRI. *Neuroimage* 42: 1196–1206.
30. Boulinguez P, Ballanger B, Granjon L, Benraiss A (2009) The paradoxical effect of warning on reaction time: demonstrating proactive response inhibition with event-related potentials. *Clin Neurophysiol* 120: 730–737.
31. Fransson P, Marrelec G (2008) The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* 42: 1178–1184.
32. Aron AR, Durston S, Eagle DM, Logan GD, Stinear CM, et al. (2007) Converging evidence for a fronto-basal-ganglia network for inhibitory control of action and cognition. *J Neurosci* 27: 11860–11864.
33. Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, et al. (1999) Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 122: 981–991.

Synthèse et Discussion

Les mouvements en miroir correspondent à l'apparition, lors du mouvement volontaire d'un membre, d'un mouvement involontaire du membre controlatéral. Ils traduisent la contraction des muscles homologues controlatéraux aux muscles impliqués dans le mouvement volontaire. Ils peuvent être physiologiques, surtout chez les enfants, avant l'âge de 10 ans. Leur présence clinique à l'âge adulte témoigne généralement d'un processus pathologique sous-jacent. Dans la maladie de Parkinson, des mouvements en miroir peuvent être observés lors du mouvement volontaire de la main la plus akinétique. Classiquement ils sont plus volontiers observés dans les formes très asymétriques. Des études en rTMS révèlent une activation bilatérale de l'aire motrice supplémentaire lors des mouvements en miroir dans la maladie de Parkinson, et une probable diminution de l'inhibition interhémisphérique. Malgré tout, les bases neurales sous-jacentes à ce phénomène demeurent imparfaitement connues et nous avons souhaité les préciser en imagerie fonctionnelle (IRMf).

Les résultats de notre étude suggèrent que les mouvements en miroir dans la maladie de Parkinson sont favorisés 1/ par la déactivation d'un réseau de non transformation en miroir qui comprendrait entre autres la pré-AMS et le cortex préfrontal dorsolatéral 2/ par une hyperactivation de régions prokinétiques dont l'insula. Ces hyperactivations pourraient être compensatrices, visant à améliorer le mouvement de la main akinétique avec la mise en jeu de structures relativement épargnées par la maladie allant de régions relativement archaïques comme l'insula, à des régions de plus haut niveau comme le lobe pariétal inférieur. Mais les hyperactivations cérébrales sous-jacentes aux mouvements en miroir dans la maladie de Parkinson pourraient au contraire refléter une perte de la sélectivité corticale dans cette maladie avec l'activation excessive de nombreuses régions cérébrales lors du simple

mouvement d'opposition du pouce avec l'index. Les mouvements en miroir traduiraient alors une plasticité cérébrale anormale pouvant être délétère. On imagine en effet qu'une activation trop étendue et inadaptée pourrait participer aux troubles moteurs dans la maladie de Parkinson et notamment à l'akinésie. Enfin, on observe de manière concomitante aux mouvements en miroir, l'activation de structures non motrices et notamment du cortex cingulaire postérieur et du précuneus qui sont des structures clés de l'inhibition proactive. Cette observation pourrait témoigner 1/ d'une perte de la sélectivité de l'activation corticale dans la maladie de Parkinson, 2/ d'un processus compensateur avec la mise en jeu de structures d'inhibition proactive en réaction aux mouvements en miroir mal contrôlés par l'inhibition réactive 3/ d'une implémentation anormale du contrôle inhibiteur proactif lors du mouvement. Cette activation anormale pourrait être liée à l'akinésie, les patients parkinsoniens avec les mouvements en miroir ayant un UPDRS moteur droit plus sévère que les patients qui n'en n'ont pas.

EXPERIENCES 2 et 3

**L'inhibition proactive :
vers une modulation noradrénergique
de l'akinésie.**

Introduction

On considère traditionnellement que la maladie de Parkinson est un syndrome hypodopaminergique avec des symptômes résultant principalement de la carence dopaminergique induite par la perte des neurones dopaminergiques de la SNpc. La focalisation sur le système dopaminergique nigrostriatal s'explique historiquement par le développement de la dopathérapie dans les années 60 et par sa remarquable efficacité sur les symptômes moteurs, qui sont les plus invalidants. Au fil du temps, il a cependant fallu se rendre à l'évidence que certains symptômes répondaient moins bien à la dopathérapie. Ces symptômes incluent, entre autres, les complications motrices axiales telles que le freezing à la marche mais également l'akinésie en sa globalité. L'akinésie a pourtant longtemps été considérée comme un symptôme moteur pur secondaire au dysfonctionnement des ganglions de la base induit par la déplétion dopaminergique (Alexander and Crutcher, 1990; Delong, 1990). Bien que séduisant, ce modèle est remis en question par plusieurs observations cliniques et expérimentales, telles que l'absence d'akinésie après lésion du thalamus moteur (Canavan, Nixon, et Passingham 1989) ou l'absence d'amélioration de l'akinésie au décours de lésions du GPi (Marsden et Obeso, 1994). Pour cette raison, on ne peut expliquer entièrement le phénomène de l'akinésie par la seule dysfonction de la boucle sensorimotrice. Une étude récente réalisée au sein de notre équipe de recherche suggère que l'akinésie pourrait avoir également une origine exécutive, extra dopaminergique. Plus précisément, l'akinésie pourrait être la traduction clinique et visible d'une dysfonction du contrôle inhibiteur proactif (Favre et al. 2013).

Le contrôle inhibiteur est un élément central du contrôle exécutif. Il comprend le système d'inhibition proactive, qui a été initialement décrit chez les sujets sains (Jaffard et al.

2007; 2008). Le concept de contrôle inhibiteur proactif postule qu'il existe un mécanisme contrôlant les processus d'initiation du mouvement. Ce contrôle exécutif permet d'inhiber les réponses à certains stimuli externes ou à des impulsions inadéquates. En d'autres termes, le seuil à partir duquel une réponse est déclenchée est sous le contrôle permanent d'un système inhibiteur, dit 'proactif'. Par opposition à l'inhibition réactive, l'inhibition proactive concerne la période précédant le stimulus. Elle doit être levée pour permettre la réponse motrice lorsqu'un stimulus pertinent est présenté au sujet. L'utilisation de l'imagerie fonctionnelle avec des paradigmes appropriés (faisant varier le niveau d'incertitude et le niveau d'inhibition proactive) a révélé que le réseau d'inhibition proactive était principalement médié par le réseau fronto pariétal médial, incluant le cortex frontal dorso-médial par le couple précuneus/cortex cingulaire postérieur ainsi que par le lobe pariétal inférieur et le gyrus temporal moyen (Jaffard et al. 2007; 2008). De manière intéressante, ce réseau partage de nombreux points commun avec le *default mode network* qui a lui-même été associé à plusieurs fonctions mentales caractérisées par le 'focus interne'(Raichle et Snyder 2007; Raichle et al. 2001).

Nous pensons que l'altération de ce réseau pourrait entraîner une perturbation de l'initiation du mouvement et participer à la physiopathologie de l'akinésie. Celle-ci serait liée à une difficulté à relâcher l'inhibition proactive. De l'autre côté du miroir, une difficulté à implémenter l'inhibition proactive pourrait compliquer l'inhibition de réponses inappropriées et être impliquée dans l'impulsivité. Et effectivement, il a été démontré récemment que 1/ les dysfonctions du *default mode network* sont vraisemblablement impliquées dans les troubles exécutifs de la maladie de Parkinson (van Eimeren et al. 2009), 2/ que la modulation de l'hyperactivité du noyau sous thalamique par la stimulation cérébrale profonde, agissant sur le réseau d'inhibition proactive améliore les fonctions motrices chez les patients akinétiques mais au dépens d'une majoration des comportements impulsifs (Ballanger et al. 2009), 3/ que

les patients parkinsoniens semblent maintenir un niveau d'inhibition proactive inapproprié dans des situations ne nécessitant pas un tel contrôle (Favre et al. 2013). Plus spécifiquement dans cette étude les patients parkinsoniens avaient des difficultés à relâcher le contrôle inhibiteur proactif, avec un ralentissement à l'initiation du mouvement lorsque le relâchement de l'inhibition proactive n'était pas déclenché par un stimulus extérieur mais par le patient lui-même (Favre et al. 2013). Ce déficit dans l'initiation du mouvement est restauré par la stimulation du noyau sous thalamique mais pas par la dopathérapie. Ces résultats soulignent le rôle central de ce noyau dans l'interface entre les fonctions exécutives et le système moteur, permettant de passer d'un état contrôlé à un état déverrouillé, avec une automatisation des réponses. Si ces résultats permettent de mieux appréhender les fonctions du réseau d'inhibition proactive et la nature de l'akinésie, la question des bases neurochimiques de l'akinésie demeure imparfaitement explorée. Ainsi, bien que les structures impliquées dans le réseau d'inhibition proactive aient été bien détaillées ces dernières années, les bases neurochimiques de ce système restent à préciser dans la maladie de Parkinson mais également chez les sujets sains.

Un nombre grandissant d'observations plaide en faveur d'une implication du système noradrénergique dans le contrôle proactif de l'initiation du mouvement. Tout d'abord, les différents rôles attribués au système noradrénergique cortical et au locus coeruleus ont débouché sur un modèle dans lequel le système locus coeruleus/noradrénaline faciliterait les processus neuronaux sous-jacents à la réponse comportementale, aux états d'alerte et à l'attention (Gary Aston-Jones et Cohen 2005). Selon ce modèle, le système locus coeruleus/noradrénaline jouerait un rôle clé dans la modulation des fonctions corticales préfrontales et le contrôle exécutif, dont l'inhibition de la réponse fait partie. Plus particulièrement, un état d'éveil approprié (activité tonique du locus coeruleus) facilite l'apparition de décharges phasique dans la locus coeruleus, et, par ce biais, la performance

attentionnelle et les réponses comportementales (Arnsten, 2000; Clayton, 2004; Sara, 2009). De manière intéressante, plusieurs études ont révélé que les états d'alerte du sujet sain se confondent avec les mécanismes permettant de relâcher l'inhibition proactive dans les situations appropriées (Boulinguez et al. 2009; Boulinguez et al. 2009; Jaffard et al. 2007). En d'autres termes, l'effet attentionnel classiquement alloué à une augmentation du niveau d'éveil pourrait finalement être attribué au contrôle inhibiteur exécutif. Et puisque cet effet semble lié à des variations d'activité du système locus coeruleus/noradrénaline, (Coull, Nobre, et Frith 2001; Witte et Marrocco 1997; Fan et Posner 2004), il est probable que la noradrénaline joue un rôle majeur dans le contrôle inhibiteur proactif et dans les états pathologiques découlant de son dysfonctionnement. Dans cette veine, il a été montré récemment que la prise de modafinil, un psychostimulant non amphétaminique inhibant le transporteur de la noradrénaline, améliore la vitesse de traitement des données sensorimotrices en modulant des structures impliquées par ailleurs dans l'inhibition proactive (Minzenberg, Yoon, et Carter 2011). De plus, la capacité à inhiber une réponse inappropriée serait liée à un certain nombre de pathologies dont le THDA (Kenemans et al. 2005). Les études de patients présentant un THDA ont révélé que certains traitements modulant le système noradrénergique, tels que l'atomoxétine qui inhibe la recapture de la noradrénaline, semblent agir via un renforcement du contrôle inhibiteur (Chamberlain et al. 2007; Chamberlain et al. 2009; Faraone et al. 2005). Enfin, les modifications neuropathologiques au cours de la maladie de Parkinson dépassent largement le système nigrostrié. Parmi les structures atteintes de manière précoce et intense, on retrouve le système locus coeruleus/noradrénaline (Braak et al. 2003). La perte neuronale (83%) y serait encore plus importante que celle de la SNpc (78%) (Zarow et al. 2003). De manière intéressante, Moreau et ses collègues (2012) ont montré que le système noradrénergique pouvait être impliqué dans la physiopathologie des troubles de la marche de la maladie de Parkinson, et notamment du

freezing (Moreau et al. 2012). Parallèlement, il a été suggéré que les traitements noradrénergiques pourraient améliorer certains déficits cognitifs et comportementaux observés dans la maladie de Parkinson et notamment le syndrome dysexécutif (Kehagia et al. 2014; Marsh et al. 2009; Weintraub et al. 2010; Delaville, Deurwaerdere, et Benazzouz 2011).

Puisque les perturbations du contrôle inhibiteur proactif peuvent rendre compte d'un certain nombre de symptômes allant de l'akinésie à l'impulsivité, nous pensons qu'une meilleure connaissance de liens entre le système noradrénergique et le réseau d'inhibition proactive contribuerait à une meilleure connaissance de ces troubles. Surtout, une compréhension approfondie du rôle de la noradrénaline dans la mise en place de l'inhibition proactive pourrait permettre le développement de nouvelles thérapeutiques médicamenteuses ciblant spécifiquement ce système. Afin d'apporter des premiers éléments de réponse à ces questions, nous avons 1/ analysé les modifications d'activation du réseau d'inhibition proactive chez les sujet sains lorsqu'on module le système noradrénergique pharmacologiquement (expérience 1); 2/ comparé le fonctionnement et la modulation pharmacologique de ce réseau entre des sujets contrôles et des sujets parkinsoniens (expérience 2); 3/ observé la modulation noradrénergique de l'inhibition proactive (expérience 2). Pour ce faire nous avons mené deux études en double aveugle contre placebo testant l'effet de l'atténuation du système noradrénergique par la clonidine, un agoniste des récepteurs α_2 , sur le réseau d'inhibition proactive.

Ce travail se décompose donc en deux parties :

- **Expérience 1 : Modulation du contrôle inhibiteur proactif par le système noradrénergique chez le sujet sain.**
- **Expérience 2 : Vers une implication du contrôle inhibiteur proactif et du système noradrénergique dans l'akinésie du patient parkinsonien.**

Expérience 2

Modulation du contrôle inhibiteur

proactif par le système

noradrénergique chez le sujet sain

Matériel et Méthodes

1. Sujets

Quinze sujets sains dont 6 hommes et 9 femmes, âgés de 41 à 70 ans ont été inclus.

Critères d'inclusion :

- Sujet sain âgé de 40 ans à 70 ans, ne faisant pas l'objet d'une mesure de protection juridique,
- Sujet droitier,
- Absence de pathologie neurologique, psychiatrique ou cardiovasculaire,
- MATTIS > 130,
- Vision normale ou corrigée,
- Personne ayant signé le formulaire de consentement éclairé.

Critères d'exclusion :

- Pathologie neurologique ou psychiatrique associée, exception faite de la dépression,
- Prise d'un traitement connu pour interagir avec le système noradrénergique ou avec impact cognitif ou psychique,
- Dépendance et/ou abus au cannabis ou à toute autre substance addictive selon les critères du DSM-IV, exception faite du tabac,
- Grossesse,
- Claustrophobie,
- Présence de matériel ferromagnétique implanté,

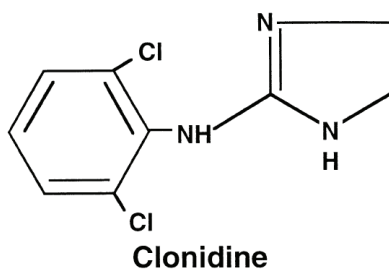
- Personne participant à un autre projet de recherche biomédicale,
- Glaucome,
- Sujet présentant une contre-indication à la prise de clonidine (i.e. personnes souffrant de maladie de Raynaud, de maladie cérébro-vasculaire, de maladie rénale, d'insuffisance coronarienne et d'infarctus du myocarde récent, de bradyarythmie sévère ou d'état dépressif).

Les caractéristiques cliniques des sujets sains sont résumées dans le tableau 2.

Le protocole a reçu l'approbation du comité local d'éthique dans la recherche biomédicale (Comité de Protection des Personnes sud-est IV, N° CPP 11/094).

2. Modulation noradrénergique : choix de l'agent pharmacologique

Afin de tester l'hypothèse d'une origine noradrénergique à l'akinésie, il a fallu trouver un agent pharmacologique très spécifique. Nous avons hésité à utiliser un antagoniste (atomoxétine) plutôt qu'un agoniste (clonidine). Pour des raisons de disponibilité, la clonidine, qui est couramment utilisée à des fins thérapeutiques (Catapressan®) a finalement été choisie. La clonidine est un imidazolé et un agoniste partiel des récepteurs α_2 dont la stimulation inhibe la sécrétion de noradrénaline dans la synapse. Dans le système nerveux central, ces derniers sont à la fois pré- et post-synaptiques, inhibant la sécrétion de noradrénaline. Ainsi, le locus coeruleus est le principal site d'action des agonistes α_2 .



Ce médicament a déjà été utilisé dans des protocoles expérimentaux étudiant des sujets sains et des patients présentant une maladie de Parkinson (Coull 1994; Coull et al. 1997; Coull, Nobre, et Frith 2001). Les résultats ont montré une contribution de la clonidine aux fonctions attentionnelles chez l'homme sain (Coull 1994; Coull et al. 1997; Coull, Nobre, et Frith 2001) et aux déficits attentionnels chez les patients (Riekkinen et al. 1998). Il s'agit du seul agoniste α_2 utilisé en thérapeutique, le plus souvent comme antihypertenseur. Une de ses indications récente est l'analgésie post-opératoire. De manière intéressante, il s'agit également d'un traitement du THDA. De manière plus anecdotique, la clonidine a été proposée pour le traitement des diarrhées motrices du diabète, la dépendance aux drogues et au tabac ou encore pour la prise en charge du syndrome de stress post-traumatique. Différentes formes galéniques de ce traitement existent. Nous avons choisi la forme orale.

Propriétés Pharmacocinétiques (source VIDAL) : Après absorption par voie orale, la clonidine diffuse largement dans l'organisme et passe en particulier la barrière hémato-encéphalique. La demi-vie d'élimination est de 13 heures et le pic de concentration sanguine est obtenu au bout de 3 heures. 24 heures après l'administration, l'excrétion atteint 50 % de la dose ingérée, pour être totale au bout de 5 jours.

Propriétés pharmacodynamiques (source VIDAL) : La clonidine diminue la pression artérielle par **réduction du tonus sympathique central** et réduit la fréquence cardiaque par stimulation simultanée du tonus para-sympathique. Cependant, elle n'empêche pas le fonctionnement du baro-réflexe et n'induit ainsi pas d'hypotension orthostatique. Les effets centraux de la clonidine sont secondaires à la stimulation des récepteurs α_2 centraux (bulbaires) et des récepteurs aux imidazolines situés au niveau du noyau réticulé latéral. La stimulation des récepteurs α -adrénergiques centraux par la clonidine induit de plus une sédation et une réduction des sécrétions salivaires.

Effets indésirables possibles : Sédation, sécheresse de la bouche, dépression, hypotension.

3. Protocole expérimental

Il s'agit d'une étude en double aveugle contrôlée contre placebo. Neufs sujets sains ont reçu, selon le résultat de la randomisation, une dose unique de placebo (lactose) pour la première session d'IRMf puis 150 µg de clonidine lors de la deuxième session d'IRMf (groupe P/C). Six sujets ont été randomisés dans le second groupe et ont reçu 150 µg de clonidine lors de la première session puis le placebo lors de la seconde (groupe C/P).

Pour chaque sujet, les sessions étaient séparées d'au moins 5 jours (pour permettre l'élimination de la clonidine) et de moins de quinze jours. Tous les participants ont été évalués au même moment de la journée (après-midi). La prise de caféine, nicotine et de toute autre substance psycho-active était contre indiquée 24 h avant l'IRMf. Etant donnée la demi-vie de la clonidine, les sessions d'IRMf ont débuté à chaque fois 90 mn après l'administration de la gélule (placebo ou clonidine) et ont duré une heure. La clonidine étant un anti-hypertenseur, la tension artérielle a été contrôlée régulièrement, toutes les 30 minutes à partir de la prise de la gélule et jusqu'à la fin de l'IRMf. Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable sous placebo ou clonidine.

3.1 Design de la tâche expérimentale et de l'IRM fonctionnelle

En IRMf, les protocoles utilisant des tâches classiques de 'go-nogo' ne permettent pas de mettre en évidence l'inhibition proactive. En effet comme souligné récemment par Criaud et collaborateurs (Criaud et Boulinguez 2013), ce type de protocole expérimental induit une incertitude quelle que soit la réponse à venir ('go' ou 'no go'). Les sujets doivent dans les deux cas inhiber les réponses automatiques de manière à répondre de manière adaptée au stimulus. Ils implémentent donc dans les deux conditions un certain niveau d'inhibition proactive. Le contraste classique 'go' versus 'no go' ne met donc pas en évidence les modifications du signal BOLD liées à l'inhibition proactive. Pour cette raison, il a fallu

introduire une autre condition, sans ou avec peu d'inhibition proactive, permettant de servir de condition contrôle. Celle-ci a consisté en l'introduction d'une tâche de 'go simple', sans incertitude et dans laquelle il n'y a pas besoin de verrouiller ses réponses (e.g., Jaffard et al., 2007; Criaud et al., 2012 ; Boulinguez et al., 2008, 2009; Jaffard et al., 2007, 2008; Criaud et al., 2012). Le contraste 'go-no go' versus 'go simple' permet donc théoriquement de mettre en évidence les modifications du signal BOLD liées à la mise en jeu de l'inhibition proactive.

Dans notre expérience la tâche avec inhibition proactive est la condition rouge. La condition verte (go simple) constitue la condition de contrôle.

Les différentes conditions d'intérêt censées solliciter ou non le contrôle inhibiteur proactif sont déclenchées par de la manipulation de la couleur du point de fixation central. Celle-ci indiquera au sujet, dès le début de l'essai, la condition dans laquelle il se trouve (figure 1) : quand le point est vert, le sujet a la certitude que seul un stimulus 'go' est susceptible d'être présenté (i.e., pas ou peu d'inhibition proactive). En revanche, quand le point de fixation est rouge, le sujet est dans l'incertitude quant à la nature du stimulus à apparaître, le stimulus 'no go' ayant autant de probabilité d'être présenté que le stimulus 'go' (renforcement de l'inhibition proactive). Naturellement, ces conditions seront présentées dans un ordre aléatoire. Cette méthode évite d'avoir à présenter ces deux conditions dans des blocs d'essais distants dans le temps (Criaud et Boulinguez 2013).

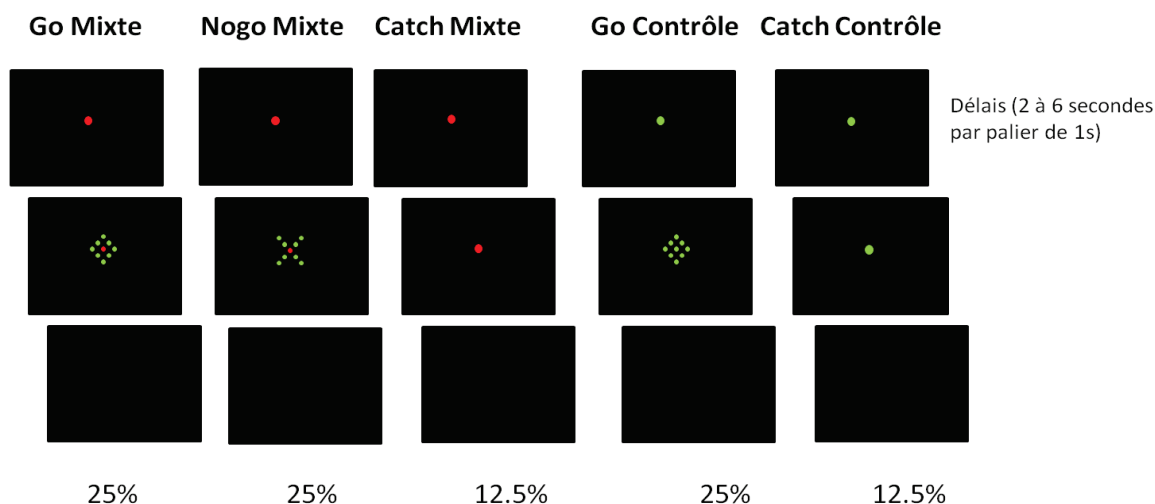


Figure 21. Protocole expérimental. Un écran est présenté au sujet, sur l'ordinateur durant l'entraînement puis durant l'IRMf. Sur cet écran un indice est présenté sous la forme d'un point rouge ou vert.

- Quand le point est rouge (**condition rouge**), le sujet est en condition d'incertitude car un signal 'go' (losange) ou 'no go' (croix) peuvent survenir.
- Quand le point est vert (**condition verte**), il n'y a pas d'incertitude, le signal survenant étant toujours un 'go' (losange).
- Deux conditions 'catch' ont également été utilisées dans lesquelles l'indice (rouge ou vert) n'est pas suivi d'un stimulus (elle permettent de mieux évaluer l'implusivité).

En pratique, les sujets ont pour consigne de répondre le plus rapidement possible aux stimuli 'go', tout en gardant un taux d'erreur (réponse en l'absence de stimulus 'go', réponse au 'nogo' et omissions). Pour cela, ils tiennent une manette non magnétique dans la main droite, positionnée en regard du sternum. Ils doivent la serrer pour répondre aux stimuli adéquats (losanges). Un panneau équipé de diodes lumineuses (LEDs – Ø5mm, 8800mcd) sert de support aux stimuli visuels (la présentation au patient se fait via un système de miroir). Une LED est placée au centre du tableau et sert de point de fixation pour le sujet et sa couleur sert d'indice pour la tâche à suivre ('go simple' ou 'go-nogo'). Le stimulus cible (go) est composé de huit autres LED disposées autour du point de fixation central et formant un losange (3.44° d'angle visuel). Le stimulus 'nogo' est composé de huit LED identiques formant un X autour du point de fixation central (3.44° d'angle visuel) (Figure 21).

Les stimuli sont présentés et les données comportementales sont recueillies via un système d'acquisition en temps réel (Presentation™). Le point de fixation central s'allume,

indiquant le début de l'essai et reste allumé jusqu'à la fin de l'essai. Le délai entre le début de l'essai et le stimulus ('délai pré-stimulus') varie de manière aléatoire entre deux et six secondes afin d'éviter la prédictibilité du stimulus. Nous n'avons utilisé dans nos analyses que les données obtenues avec les délais de présentation de stimulus les plus longs (de 4 à 6 secondes) (Criaud et al. 2012). La durée du stimulus était toujours la même, soit 100 ms.

L'expérience a été séparée en deux sessions d'acquisition : l'une sous placebo, l'autre sous clonidine comprenant chacune 4 runs. A chaque session, après un entraînement de deux runs en dehors de l'IRMf, les sujets enchainent 4 runs de 80 essais dans l'IRM : 20 essais 'go/nogo' ('go' présentés dans la condition point rouge), 20 essais 'nogo' (condition point rouge) et 20 essais go/contrôle ('go' présentés dans la condition point vert), plus 20 essais « catch » dans lesquels le point de fixation rouge ou vert n'est pas suivi d'un stimulus. Les 80 essais par run sont présentés de manière aléatoire et représentent 320 essais au total pour chaque session. Cette phase d'acquisition fonctionnelle durera moins de 45 minutes. L'examen durera 60 minutes environ. La durée totale de l'expérience est de 2h30 pour chaque séance.

3.2 Acquisition et prétraitement des images d'IRMf

Les images ont été acquises sur une IRM Siemens 1.5 T équipée d'une bobine polarisée circulaire. Pour chaque participant, des séquences anatomiques de haute résolution, en pondération T1 et explorant l'ensemble du cerveau ont été acquises (séquence EPI, résolution 1×1×1 mm) dans le plan sagittal. Pour l'imagerie fonctionnelle à proprement parler, nous avons utilisé des séquences T2* en écho de gradient explorant l'ensemble du cerveau avec 288 coupes entrelacées de 3.44 mm d'épaisseur. Les paramètres suivants ont été utilisés : temps de répétition (TR) = 2620 ms, temps d'écho (TE) =60 ms, avec une matrice 64×64 de

3.44×3.44×4.4 mm voxels. Les images fonctionnelles ont été acquises au cours des quatre runs d'une durée chacun de 10 minutes.

Les images ont été importées au format DICOM, transformées au format « *nifty* » et traitées ensuite sur MATLAB 7 (Mathworks, Natick, MA, USA) en utilisant SPM8 (*Statistical Parametric Mapping software*; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

Les cinq premières images de chaque run ont été supprimées pour tenir compte des effets de saturation magnétique. Les 240 images restantes ont subi une correction du décalage temporel entre les coupes (*slice timing*). Elles ont ensuite subi une correction pour les mouvements de la tête avec un réalignement des images (*realign*) suivi d'un complément d'analyse pour limiter les erreurs résiduelles après le réalignement et permettant de détecter et de supprimer les coupes dans lesquelles le mouvement de la tête est trop important (*ArtRepair SPM toolbox* <http://spnl.stanford.edu/tools/ArtRepair/ArtRepair.htm> (Mazaika et al. 2009)). La normalisation spatiale des images anatomique et fonctionnelles de chaque sujet sur une référence (« *template* » fourni par le logiciel SPM) a été optimisée par l'utilisation de la *toolbox* « DARTEL ». Enfin, les images ont subi un lissage spatial (*smooth*) avec un noyau Gaussien de 8 x 8 x 8 mm, étape permettant de lisser les variations anatomiques individuelles.

4. Analyse statistique

4.1 Analyse comportementale

Le réseau d'inhibition proactive ne rend pas uniquement compte de la capacité à inhiber des actions inappropriées. Il est également fortement impliqué dans la latence d'initiation du mouvement (Boulinguez et al. 2009; Criaud et al. 2012; Jaffard et al. 2007; 2008). Et, en effet, dans un contexte d'incertitude, les réponses volontaires aux stimuli adéquats surgissent avec un délai allongé, après que d'éventuelles réponses inadaptées aient été inhibées. A l'inverse, quand la réponse à fournir est certaine, les réponses sont

automatiques et leur délai est plus court. Ainsi, l'allongement du TR dans la condition rouge comparativement au TR dans la condition verte traduit la mise en jeu d'une inhibition proactive dans cette condition (Criaud et al. 2012). Nous avons donc calculé les différences de TR entre les conditions 'go' (condition rouge) et 'go contrôle' (condition verte).

Les résultats ont été soumis à de analyses répétées de variance (ANOVA) prenant en compte le traitement (placebo vs clonidine), la condition (vert vs rouge), comme variables individuelles ainsi que l'ordre d'administration (P/C OU C/P) comme variable inter-individuelle afin de pouvoir évaluer l'effet de la clonidine sur la performance de la réponse motrice. Etant donné que l'effet d'entraînement peut entraîner un biais dans l'interprétation des effets de la molécule dans un design de type cross-over, à chaque fois qu'il y avait un effet de l'ordre d'administration des molécules ou une interaction entre la molécule et l'ordre d'administration, nous avons analysés les effets des deux sessions séparément. L'ordre d'administration des molécules a initialement été ajouté comme variable indépendante, mais n'a finalement pas été retenu dans l'analyse définitive puisqu'il ne participe pas au modèle. Enfin, des comparaisons post hoc ont été réalisées, quand nécessaires, en utilisant un test de Newman-Keuls. Le programme Statistica dans sa huitième version a été utilisé pour réaliser l'ensemble de ces analyses.

4.2 Analyse des modifications du signal BOLD

Dix événements types ont été définis au premier niveau de l'analyse statistique : 2 périodes pré et post stimulus pour les cinq types d'essai (go contrôle (go vert), go (go rouge), nogo (nogo rouge), catch contrôle (catch vert) et catch nogo (catch rouge)). L'apparition de l'événement est définie par l'apparition de l'indice (point de fixation central). Les événements sont modélisés en prenant en compte leur début et leur durée. Ils sont ensuite convolués avec

une fonction hémodynamique canonique (HRF). Les résultats sont alors filtrés (filtre bande haute à 128s) et résumés en un contraste par sujet.

Les résultats individuels subissent ensuite un traitement de deuxième niveau avec l'application d'un t-test entre les cartes obtenues par l'analyse corrélacionnelle de premier niveau.

Existe-t-il une modulation noradrénergique du contrôle inhibiteur proactif chez le sujet sain ?

Afin de rendre compte de l'effet de la clonidine sur le réseau d'inhibition proactive, le contraste suivant a été réalisé : **Clonidine [rouge - vert] – Placebo [rouge - vert]**.

Ce contraste inclut les 'go' et les essais 'catch' dans chaque condition (rouge et verte). Seule la période pré stimulus est utilisée.

Pour l'analyse des cartes paramétriques, le seuil de significativité a été fixé à $p < 0.001$ non corrigé au niveau du voxel. Tous les résultats rapportés supportent une correction FDR (*false discovery rate*) pour comparaisons multiples au niveau du cluster ($P < 0.05$).

En raison d'une hypothèse *a priori* sur le rôle du locus coeruleus dans l'inhibition proactive, nous avons également utilisé une région d'intérêt (ROI) sur ce noyau, sous la forme de deux sphères de 10 mm de diamètres centrées sur les coordonnées MNI suivantes : ± 4 , -28 and -30). Ces coordonnées ont été définies sur la base d'une précédente étude (Minzenberg et al. 2008).

Résultats

1. Résultats comportementaux

- Le taux de fausses alarmes était bas, sans effet du traitement [$F(1,14) = 0,58, P = 0,46$] : $1,4\% \pm 4,5$ sous placebo et $1,1\% \pm 3,9$ sous clonidine, indiquant un contrôle inhibiteur performant, préalable nécessaire à l'analyse des TR. On retrouve en revanche **un effet principal de la condition** [$F(1,14) = 4,7, P = 0,048$] avec un pourcentage de fausses alarmes plus élevé en condition verte (go simple) ($1,6\% \pm 4,8$) qu'en condition rouge (inhibition proactive) ($0,9\% \pm 3,2$). Enfin, il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre la molécule ou la condition et le taux de fausses alarmes [$F(1,14) = 0,8 ; P = 0,39$].

- L'analyse des omissions ne retrouve pas d'effet du traitement [$F(1,14) = 1,7, P = 0,2$], les pourcentages d'omission sous placebo et sous traitement étant respectivement à $2,67\% (\pm 7,1)$ et $3,46\% (\pm 5,3)$. On ne retrouve pas non plus d'effet de la condition [$F(1,14) = 0,4 ; P = 0,54$], les pourcentages d'omissions en condition verte (contrôle) et rouge (inhibition proactive) étant respectivement de $3,1\% (\pm 6,7)$ et $3,0\% (\pm 5,9)$. Enfin il n'a pas été mis en évidence d'interaction entre la molécule ou la condition et le taux de fausses alarmes [$F(1,14) = 0,115 ; P = 0,74$].

- Le taux de commissions était également bas, sans différence significative [$t = 1,26 ; P = 0,23$] entre le placebo ($8\% \pm 8,9$) et la clonidine ($9\% \pm 8,1$).

- L'analyse du TR révèle un effet principal de la condition expérimentale [$F(1, 13) = 9,47, p < 0.009$] indiquant que les participants répondaient généralement plus rapidement pour les 'go' de la tâche contrôle (go vert) (TR : 403 ± 58 ms) comparativement aux 'go' de la condition 'go/nogo' condition (go rouge) (TR : 468 ± 42 ms). Ce résultat confirme la validité

du contraste réalisé puisqu'en condition d'inhibition proactive, le TR s'allonge chez les sujets sains.

- Enfin, l'analyse des TR révèle un effet significatif du traitement [$F(1,13)=5,64$; $P=0.034$] et une interaction significative avec l'ordre d'administration [molécule x ordre : [$F(1,13)=7,04$; $P=0.02$] indiquant que le clonidine allonge le TR lors de la première mais pas de la seconde session.

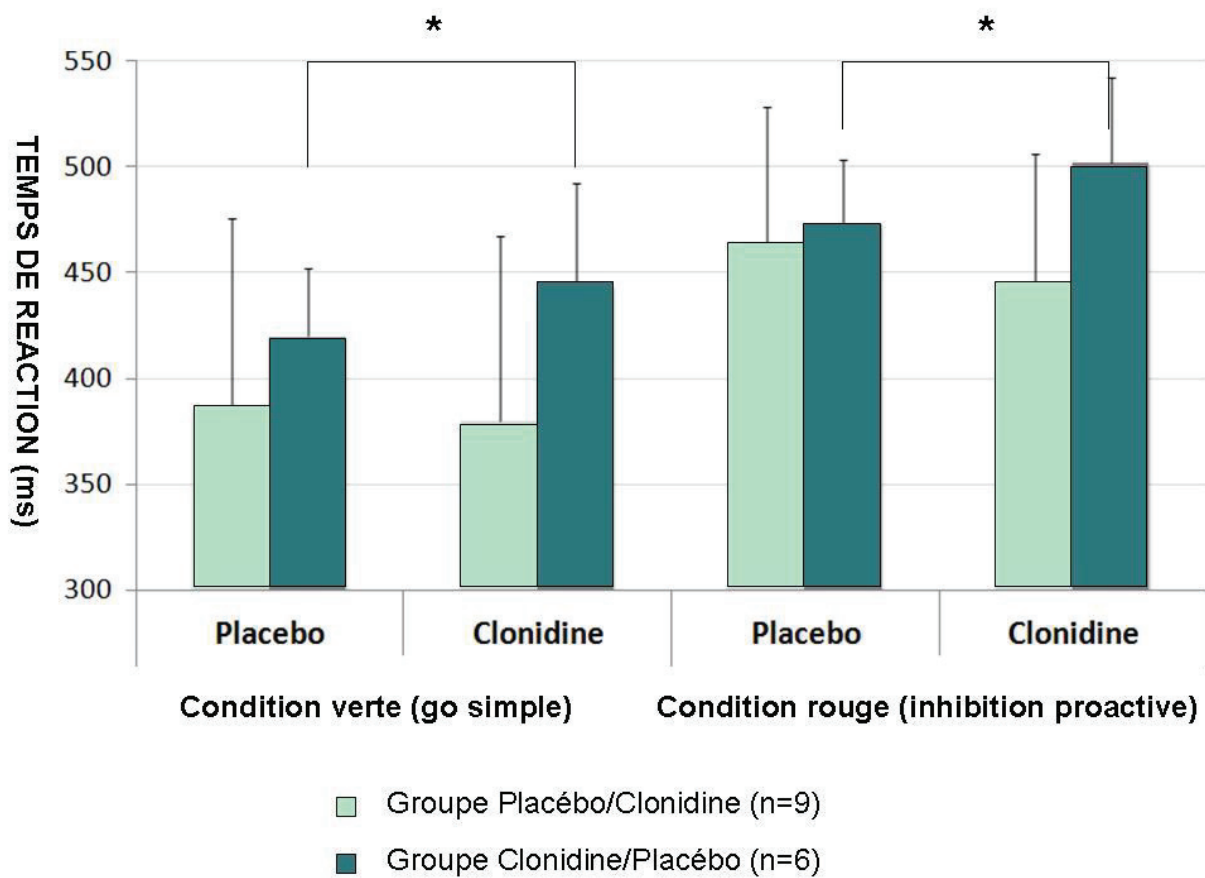


Figure 22 : Effet de la clonidine sur le TR chez les sujets sains. Allongement significatif du TR sous clonidine dans le groupe C/P.

2. Imagerie fonctionnelle

Sous clonidine, on note une augmentation de l'activation cérébrale de structures impliquées dans l'inhibition proactive, au sein de l'hémisphère droit : putamen ventral, ce cluster s'étendant jusqu'à l'insula antérieure (AB 13), gyrus angulaire/lobe pariétal inférieur (AB 39/40), cortex cingulaire antérieur dorsal (AB 32), gyrus frontal supérieur médial (BA 9/32). Au sein de l'hémisphère gauche, on retrouve une augmentation du signal BOLD dans le GFI (AB 44), le lobule paracentral et le lobule supérieur (AB 5 and AB 7 respectivement), l'aire motrice supplémentaire (AB 6), les gyri temporal supérieur et occipital (AB 38/41 et AB 18/19 respectivement), le gyrus temporal inférieur (AB 37), et le pallidum jusqu'au thalamus et au putamen dorsal. Enfin, nous avons également observé une élévation du signal BOLD dans la partie moyenne du cortex cingulaire (AB 24) et les gyri occipital et temporal moyen (AB 19 et AB 39, 21/37 respectivement), ainsi que dans le cervelet. Il n'y avait pas de diminution de l'activation cérébrale sous clonidine comparativement au placebo. Les effets de la clonidine sur le contrôle inhibiteur proactif sont reportés dans le tableau 2 et la figure 23.

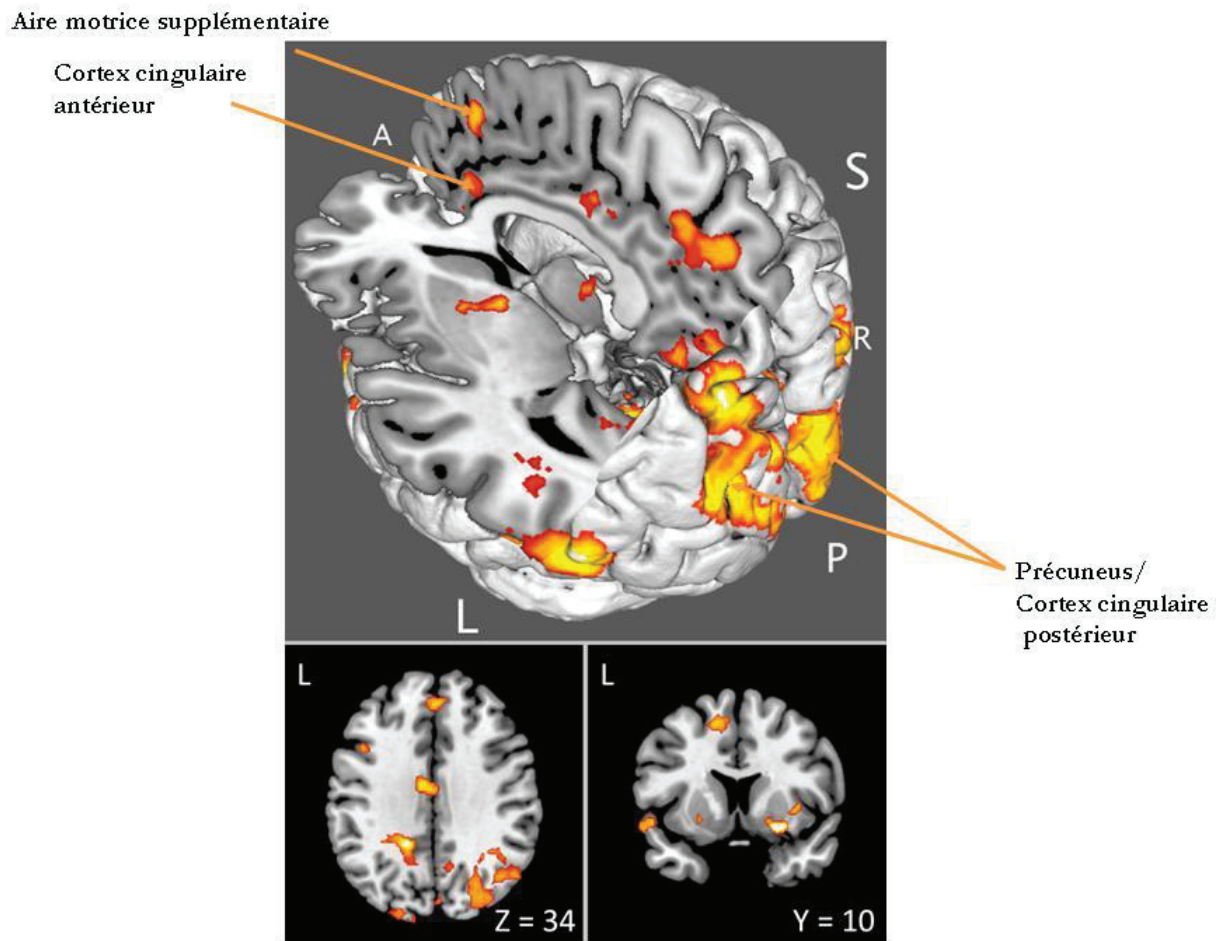


Figure 23. La prise de clonidine chez le sujet sain s'accompagne d'une hyperactivation des structures d'inhibition proactive. Cette figure illustre le contraste Clonidine [rouge - vert] – Placebo [rouge - vert] chez les sujets sains. On note notamment l'activation des structures postérieures du réseau d'inhibition proactive (Précuneus/Cortex cingulaire postérieur) et du Cortex cingulaire antérieur. On retrouve également l'activation de l'insula et de l'aire motrice supplémentaire S. $P < 0.001$ non corrigé, clusters ≥ 45 voxels

En raison d'une hypothèse *a priori* sur le locus coeruleus nous avons cherché les voxels les plus proches de la région d'intérêt suivante (coordonnées MNI +/-10 ; -26 ; -15) et avons réalisé une correction de petit volume ('*small volume correction*') sur une sphère d'intérêt de 10 mm autour de ces voxels (6, -30, -26) comprenant 25 voxels, FWE : 0,012 ; $Z = 3,65$.

Tableau 2. Modulation du contrôle inhibiteur proactif par la clonidine chez le sujet sain.

Régions	AB	Côté	Coordonnées MNI			Z-score	P corr cluster	Taille du Cluster
			x	y	z			
Clonidine > Placebo								
Putamen		D	28	10	-10	5.16	0.009	187
<i>Insula</i>	13	<i>D</i>	38	12	0	4.21		
Gyrus Angulaire	7	D	30	-56	38	4.76	0.000	5386
<i>Lobe Parietal Inférieur</i>	40	<i>D</i>	36	-50	38	4.59		
<i>Gyrus Temporal Moyen</i>	39	<i>D</i>	36	-70	18	4.52		
<i>Cervelet</i>		<i>G</i>	-12	-74	-28	4.46		
<i>Gyrus Occipital Moyen</i>	19	<i>D</i>	46	-76	4	4.39		
<i>Vermis</i>		<i>D</i>	2	-76	-28	4.34		
<i>Précuneus</i>	23	<i>D</i>	16	-52	24	4.34		
Précuneus/CCP	31	G	-18	-46	32	4.74	0.000	1011
<i>Précuneus</i>	31	<i>G</i>	-20	-54	24	4.35		
<i>Lobule Paracentral</i>	5	<i>G</i>	-12	-44	58	3.98		
Gyrus Frontal Inférieur	44	G	-36	16	24	4.56	0.041	108
<i>Gyrus Frontal Inférieur (Opércule)</i>	44	<i>G</i>	-44	14	34	3.69		
Cortex Cingulaire Moyen	24	G	-8	-12	38	4.55	0.009	177
<i>Cortex Cingulaire Moyen</i>	24	<i>D</i>	6	-10	44	3.25		
Gyrus Temporal Supérieur	38	G	-56	6	-8	4.51	0.033	117
Gyrus Temporal Moyen	21/37	G	-42	-50	6	4.45	0.029	126
<i>Gyrus Temporal Supérieur</i>	41	<i>G</i>	-44	-38	10	4.32		
Lobule Pariétal Supérieur	7	G	-26	-56	48	4.40	0.000	937
<i>Gyrus Occipital Supérieur</i>	18/19	<i>G</i>	-24	-94	26	4.00		
Aire Motrice Supplémentaire	6	G	-10	4	52	4.40	0.009	174
Gyrus Occipital Moyen	19	G	-54	-78	2	4.30	0.000	366
<i>Gyrus Temporal Inférieur</i>	37	<i>G</i>	-54	-70	-4	3.78		
Gyrus Occipital Moyen	19	G	-28	-76	14	4.25	0.027	131
Cortex Cingulaire Antérieur	32	D	18	46	18	4.06	0.011	166
<i>Cortex Cingulaire Antérieur</i>	32	<i>D</i>	10	40	12	3.92		
Pallidum Médial		G	-12	0	0	3.96	0.000	325
<i>Thalamus (Antéro-Ventral r)</i>		<i>G</i>	-8	-6	12	3.91		
<i>Thalamus (Dorso- Médial)</i>		<i>G</i>	-12	-20	12	3.79		
<i>Putamen</i>		<i>G</i>	-22	8	-6	3.67		
<i>Putamen</i>		<i>G</i>	-28	0	12	3.65		
Gyrus Frontal Moyen Supérieur	9/32		0	42	36	3.88	0.048	101
Gyrus Frontal Supérieur	10	D	30	66	10	3.86	0.033	118
Placebo > Clonidine								
Aucune élévation su signal BOLD								

Hyperactivations cérébrales dans le contraste **Clonidine [rouge - vert] – Placebo [rouge - vert]**. G = gauche; D = droit ; AB = Aire de Brodmann x, y and z : coordonnées MNI (mm), CCP : cortex cingulaire postérieur. Les régions sont basées sur les atlas d'Hammers et de Talairach. P<0.001 non corrigé, clusters ≥ 45 voxels. Le Z-score est la valeur du z score du voxel.

Discussion

Cette étude montre, pour la première fois et à l'aide d'une technique d'IRMf, que la noradrénaline contribue indirectement à l'initiation du mouvement chez le sujet sain en modulant le contrôle inhibiteur proactif via les récepteurs adrénergiques α_2 . Elle révèle effectivement que la prise de clonidine qui diminue de façon aigue de la transmission noradrénergique est suivie d'un allongement du TR et de modifications du signal BOLD dans des régions cérébrales impliquées dans le réseau d'inhibition proactive, principalement dans sa partie fronto-pariétale.

Le but du contrôle exécutif est l'ajustement du comportement à l'environnement. Cela n'inclut pas seulement la planification continue et l'adaptation de l'action mais également l'inhibition de mouvements inadaptés. Le contrôle inhibiteur proactif contribue à cette dernière en bloquant les réponses automatiques qui pourraient survenir de façon inappropriée. En d'autres termes, les sujets retiennent leurs réponses à un stimulus jusqu'à ce qu'ils aient identifié celui-ci comme pertinent, nécessitant une réponse motrice (Boulinguez et al. 2008; 2009; Jaffard et al. 2007; 2008). De manière intéressante les réponses phasiques du locus coeruleus sont impliquées dans une meilleure discrimination du stimulus (Aston-Jones et al. 1994) et dans les prises de décision Clayton et al. 2004; Rajkowski et al. 2004). Cette activation top-down du locus coeruleus, qui semble impliquée dans la qualité de la décision, survient 200-300 ms avant la réponse motrice (Janusz Rajkowski et al. 2004). Etant donné le rôle clé que ce noyau semble jouer dans les adaptations du comportement et dans son optimisation, nous pensons que le système locus coeruleus/noradrénaline pourrait interagir avec certaines régions corticales de plus 'haut niveau' impliquées dans l'inhibition proactive. Bien que la plupart des recherches menées sur la capacité à inhiber un mouvement

inapproprié se soient focalisées sur l'inhibition réactive (Aron 2011), ces études avaient déjà établi un lien entre le système noradrénergique et cette inhibition réactive (Chamberlain et al. 2009; Eagle et al. 2008; Andrea Bari et al. 2009). En revanche les bases moléculaires du contrôle inhibiteur proactif restent à élucider. Les résultats comportementaux révèlent que, sous clonidine, les sujets sains sont plus lents pour initier un mouvement (allongement du TR). Cet effet de la molécule était surtout marqué au cours de la première session, quand les sujets sont moins familiarisés avec la tâche. De manière très intéressante cela est en faveur d'un rôle du système noradrénergique dans l'initiation du mouvement, et cet allongement du TR sous clonidine suggère qu'en pathologie le système noradrénergique pourrait être impliqué dans l'akinésie.

Néanmoins, ces effets comportementaux sont peu marqués. Les mesures d'imagerie fonctionnelle semblent plus sensibles pour des effets pharmacologiques subtils (Wilkinson et Halligan 2004). Notre étude mesure un effet aigu de la clonidine alors que plusieurs semaines de traitement quotidien sont généralement nécessaires pour avoir un effet thérapeutique optimal dans l'impulsivité, notamment dans le syndrome de Gilles de la Tourette (Leckman et al. 1991) ou dans le THDA (Pityaratstian 2005; Nair et Mahadevan 2009). De plus, plusieurs études chez le primate mettent en évidence que des molécules peuvent avoir des effets physiologiques au niveau cellulaire sans qu'il n'y ait forcément de traduction significative sur les tests comportementaux (Li et al. 2008; Williams et Goldman-Rakic 1995). Il est donc tout à fait possible que les modifications de signal BOLD observées ici avec une prise unique de clonidine soient le début d'un effet plus important qui pourrait avoir une traduction comportementale si le traitement était administré de manière chronique.

En conclusion, cette première partie apporte des arguments en faveur d'une modulation de l'inhibition proactive par le système noradrénergique chez le sujet sain.

Expérience 3

**Vers une implication
du contrôle inhibiteur proactif
et du système noradrénergique
dans l'akinésie du patient parkinsonien**

Matériels et Méthodes

1. Sujets

Dans cette expérience, deux groupes de sujets ont été inclus. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 2.

Groupe contrôle : Les sujets sains décrits précédemment dans l'étude 1 ont également participé à l'étude 2 et constituent le groupe contrôle.

Groupe MP : Douze patients, dont 8 hommes et 4 femmes, âgés de 45 à 70 ans ont été inclus. La moyenne d'évolution de la maladie dans ce groupe était de 8.5 ans.

Tableau 2. Résumé des caractéristiques cliniques des patients.			
	Groupe contrôle (n=15)	Sujets parkinsoniens (n=12)	Différences
Age en années (DS)	52.5 (11.2)	56.2 (8.9)	ns
Hommes/Femme	6M/9F	8M/4F	ns
Score Unified Parkinson's Disease rating -III		12.7 (4.8)	-
Durée d'évolution de la maladie de Parkinson (SD)		6.1 (2.3)	-
Dose équivalente en Lévodopa (mg/jour)		948 (320)	-
Echelle de Mattis	141 (3)	137 (3)	P<0.006
Echelle de dépression de Beck	3.9 (3.3)	11.1 (6.2)	P<0.0005

Critères d'inclusion pour le groupe de sujets parkinsoniens :

- Sujet âgé de 40 à 70 ans et présentant une maladie de Parkinson idiopathique définie selon les critères de l'*United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank* (Gibb 1989),
- Sujet droitier,
- Absence d'autre pathologie neurologique, psychiatrique ou cardiovasculaire,
- MATTIS > 130,
- Vision normale ou corrigée,
- Sujet ayant signé le formulaire de consentement éclairé.

Critères d'exclusion :

- Atypicité du syndrome parkinsonien,
- Tremblement important,
- Traitement connu pour interagir avec le système noradrénergique,
- Sujet présentant une contre-indication à la prise de clonidine (i.e. personnes souffrant de maladie de Raynaud, de maladie cérébro-vasculaire, de maladie rénale, d'insuffisance coronarienne et d'infarctus du myocarde récent, de bradyarythmie sévère ou d'état dépressif,
- Grossesse,
- Claustrophobie,
- Présence de matériel ferromagnétique implanté,
- Dépendance et/ou abus au cannabis ou à toute autre substance addictive selon les critères DSM-IV, exception faite du tabac,
- Sujet participant déjà à un autre projet de recherche biomédicale,
- Glaucome,
- MATTIS > 130.

Les patients ont été testés sous leurs traitements usuels. Le protocole a reçu l'approbation du comité local d'éthique dans la recherche biomédicale (Comité de Protection des Personnes sud-est IV, N° CPP 11/094).

2. Protocole expérimental

Nous avons utilisé pour les sujets parkinsoniens un protocole expérimental identique à celui de l'expérience avec les sujets sains. Il s'agit donc d'une étude en double aveugle contrôlée contre placebo. Huit patients ont reçu, selon le résultat de la randomisation, une dose unique de placebo (lactose) pour la première session d'IRMf puis 150 µg de clonidine lors de la deuxième session d'IRMf (groupe P/C). Cinq sujets parkinsoniens ont été randomisés dans le second groupe et ont reçu 150 µg de clonidine lors de la première session puis le placebo lors de la seconde (groupe C/P).

Pour chaque sujet, les sessions étaient séparées d'au moins 5 jours (pour permettre l'élimination de la clonidine) et de moins de quinze jours afin d'éviter les éventuelles modifications thérapeutiques et l'évolution de la maladie entre les deux sessions.

Tous les participants ont été évalués l'après-midi, dans des conditions expérimentales identiques à celle décrite dans l'expérience 1. Les patients étaient testés avec leurs traitements usuels.

2.1 Design de la tâche expérimentale et de l'IRM fonctionnelle

Pour cette expérience, nous avons utilisé le design expérimental, le protocole d'acquisition des images d'IRMf et les pré-traitements mis au point pour l'expérience 1.

2.2 Analyses statistiques

Contrairement aux analyses réalisées dans l'expérience 1 avec les sujets sains, nous n'avons pas utilisé d'analyse intragroupe. Nous avons, en effet, réalisé d'emblée des analyses intergroupes comparant les résultats comportementaux et d'IRMf chez les patients parkinsoniens et les sujets contrôles.

Pour l'analyse des cartes paramétriques, le seuil de significativité a été fixé à $p < 0.001$ non corrigé au niveau du voxel. Tous les résultats rapportés supportent une correction FDR (*false discovery rate*) pour comparaisons multiples au niveau du cluster ($p < 0.05$).

Les sujets parkinsoniens ont-ils une implémentation anormale du contrôle inhibiteur proactif dans des tâches de 'go simple' ?

En nous basant sur les données de l'étude d'Emilie Favre et collaborateurs (2013) montrant une mise en jeu anormale de l'inhibition proactive dans des conditions de 'go simple' (condition verte) chez les patients, nous avons réalisé le contraste suivant (Favre et al. 2013) :

Patients [vert_placebo] – Contrôles [vert_placebo].

Ce contraste inclut les 'go' et les essais 'catch' dans chaque condition (rouge et verte). Seules les données préstimulus ont été utilisées.

Quelles sont les particularités de la modulation noradrénergique du contrôle inhibiteur proactif dans la maladie de Parkinson ?

Pour répondre à cette question nous avons réalisé le contraste suivant :

Patients [[rouge - vert]_clonidine] – Contrôles [[rouge - vert]_clonidine].

Résultats

1. Une implémentation inappropriée du contrôle inhibiteur proactif peut-elle rendre compte de l'akinésie parkinsonienne ?

1.1 Résultats comportementaux

- L'analyse du TR sous placebo en condition verte retrouve **un effet principal du groupe** avec un allongement du TR en condition de 'go simple' chez les patients ($499 \text{ ms} \pm 21$) comparativement aux témoins ($434 \text{ ms} \pm 19$) reflétant l'akinésie [$F(1,28) = 5,3$; $P = 0,03$]. On note également un **effet principal de la condition** [$F(1,28) = 73,13$; $P < 0,0001$] avec un TR à $437 \pm 35 \text{ ms}$ en condition verte (go simple) et à $496 \pm 30 \text{ ms}$ en condition rouge (inhibition proactive) reflétant la mise en place de l'inhibition proactive dans la condition rouge. Il n'y avait pas d'interaction entre la condition et le groupe [$F(1,28) = 1,75$; $P = 0,198$].

- L'analyse du taux de fausses alarmes ne retrouve ni effet du groupe [$F(1,25) = 0,25$; $P = 0,62$] avec un pourcentage de fausses alarmes respectivement à 1,37% ($\pm 4,4$) et 2,5% ($\pm 6,3$) dans les groupes contrôles et patients, ni effet de la condition ([$F(1,28) = 1,5$; $P = 0,23$] avec un pourcentage de fausses alarmes de 2,33% ($\pm 6,4$) sous placebo vs 1,4% ($\pm 3,7$) sous clonidine). On ne retrouve pas d'interaction entre la condition et le groupe [$F(1,28) = 0,02$; $P = 0,97$].

- Le pourcentage d'erreurs de commission était de 8% ($\pm 8,9$) chez les contrôles vs 13% (± 10) chez les patients parkinsoniens. Cette différence n'est pas significative ($t = -1,6$; $p = 0,122$).

L'allongement du TR en condition de 'go simple' chez les patients pourrait-il refléter une augmentation du contrôle inhibiteur proactif dans cette condition?

1.2. Imagerie fonctionnelle

Afin de répondre à cette question, nous avons étudié le contraste **Patients [vert_placebo] – Contrôles [vert_placebo]**. Sous placebo et durant la condition de contrôle (condition verte, sans incertitude), on observe une élévation du signal BOLD chez les patients parkinsoniens comparativement aux sujets sains. Ces hyperactivations sont notamment situées dans le précuneus (AB 7), le lobe pariétal inférieur (AB 40) et le gyrus temporal supérieur (AB 42/21), le gyrus occipital moyen (AB 19) et le cervelet (Tableau 3 et Figure 24).

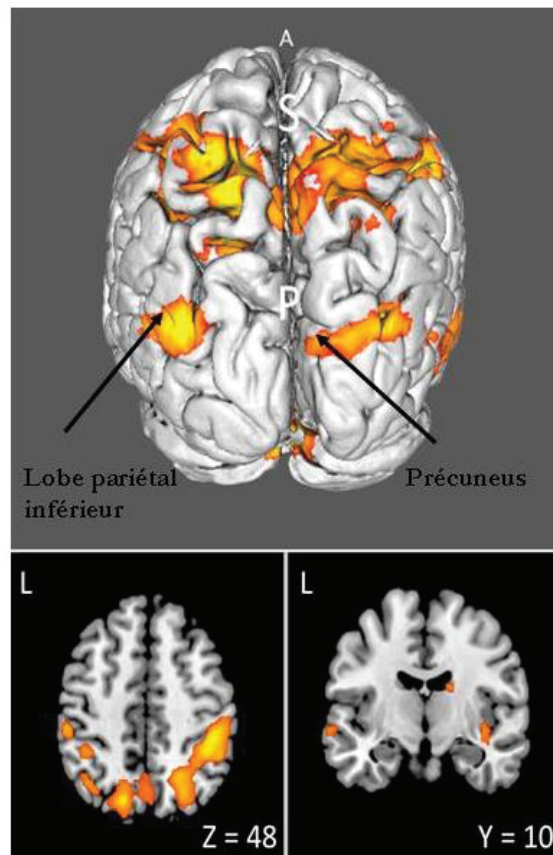


Figure 24 : Hyperactivation anormale du réseau inhibiteur proactif chez les sujets parkinsoniens dans une tâche de 'go simple'. On note notamment l'activation anormale de l'insula, du lobe pariétal inférieur et du précuneus. $P < 0.001$ non corrigé au niveau du cluster, clusters ≥ 45 voxels.

Tableau 3.

Mise en jeu anormale de l'inhibition proactive dans la condition de 'go simple' chez les patients parkinsoniens.

Région	AB	Côté	Coordonnées MNI			Z-score	P corr	Taille du
			x	y	z		cluster	cluster
Sujets avec maladie de Parkinson > Sujets contrôles								
Lobe Pariétal Supérieur	7	G	-24	-62	64	5.20	0.000	5936
<i>Précuneus</i>	7	G	-18	-66	58	5.16		
<i>Lobe Pariétal Supérieur</i>	40	D	46	-46	52	4.84		
Gyrus Temporal Supérieur	42	G	-66	-32	18	5.11	0.001	477
Gyrus Occipital Moyen	19	D	34	-80	22	4.64	0.000	1268
<i>Cuneus</i>	18	D	18	-90	20	4.28		
<i>Gyrus Temporal Moyen</i>	21/37	D	58	-54	-6	4.09		
Gyrus Temporal Moyen	21	D	58	10	-22	4.59	0.011	269
<i>Insula</i>	13	D	40	-8	-8	3.74		
Gyrus Occipital Moyen	19	G	-32	-86	26	4.58	0.005	331
Cervelet Lobe Postérieur (Crus2)		G	-4	-74	-32	4.38	0.000	1050
<i>Cervelet Lobe Postérieur (VI)</i>		G	-30	-66	-24	4.28		
<i>Cervelet Lobe Postérieur (Crus1)</i>		D	8	-80	-26	3.97		
Cervelet Lobe Antérieur (VI)		D	20	-54	-16	4.34	0.000	668
<i>Thalamus (Pulvinar)</i>		D	26	-28	10	4.16		
<i>Noyau Caudé (Queue)</i>		D	16	-16	20	4.09		
Gyrus Temporal Moyen	21	G	-50	-42	-4	4.04	0.004	352
<i>Gyrus Temporal Supérieur</i>	21	G	-64	-8	-6	3.70		
<i>Gyrus Temporal Moyen</i>	20/21	G	-54	-24	-8	3.64		
Cervelet Lobe Antérieur (VI)		G	-22	-52	-16	4.01	0.031	202
<i>Gyrus Fusiforme</i>	37	G	-22	-44	0	3.83		
<i>Gyrus Lingual G</i>	19	G	-24	-50	-8	3.72		
Sujets contrôles > Sujets avec maladie de Parkinson								
Pas d'élévation du signal BOLD								

G = gauche; D = droit ; AB = Aire de Brodmann x, y and z : coordonnées MNI (mm). Les régions sont basées sur l'atlas de Hammers et l'atlas de Talairach.

P<0.001 non corrigé au niveau du cluster, clusters ≥ 45 voxels. Le Z-score est la valeur du z score du voxel.

2. Existe-t-il une modulation noradrénergique du contrôle inhibiteur proactif dans la maladie de Parkinson ?

Pour répondre à cette question nous avons comparé les effets de la clonidine (clonidine vs placebo) dans les groupes patients et contrôles en condition verte (go simple).

2.1 Résultats comportementaux

L'analyse du TR retrouve un effet principal du groupe, significatif [$F(1,25) = 6,3$; $P=0,019$] avec un TR respectivement à $402 \text{ ms} \pm 20$ et à $179 \text{ ms} \pm 22$ dans les groupes contrôles et patients. Nous n'avons pas trouvé d'effet du traitement [$F(1,25) = 0,72$; $P=0,4$], le TR étant à $444 \text{ ms} \pm 35$ sous clonidine et à $437 \text{ ms} \pm 35$ sous placebo. Enfin, il n'y avait pas d'interaction entre le traitement et le groupe [$F(1,25) = 0,03$; $P=0,857$].

De manière intéressante, on observe une tendance à un effet principal du groupe sur le nombre d'omissions : [$F(1,25) = 3,44$; $P=0,075$] : les contrôles faisant environ **3%** d'omissions (± 5) et les patients MD environ **8,8%** (± 16). **Surtout, on observe une augmentation des omissions sous clonidine avec un effet principal significatif du traitement** : [$F(1,25) = 0,47$; $P=0,045$]. Sous placebo on observe ainsi **4,24%** ($\pm 9,2$) d'omissions contre **6,9%** (± 12) sous clonidine. Il n'y avait pas d'interaction entre le groupe et le traitement.

L'analyse des fausses alarmes ne retrouve pas d'effet principal du groupe [$F(1,25) = 0,243$; $P=0,626$], ni du traitement [$F(1,25) = 0,009$; $P=0,92$], ni d'interaction entre le groupe et le traitement [$F(1,25) = 0,015$; $P=0,904$].

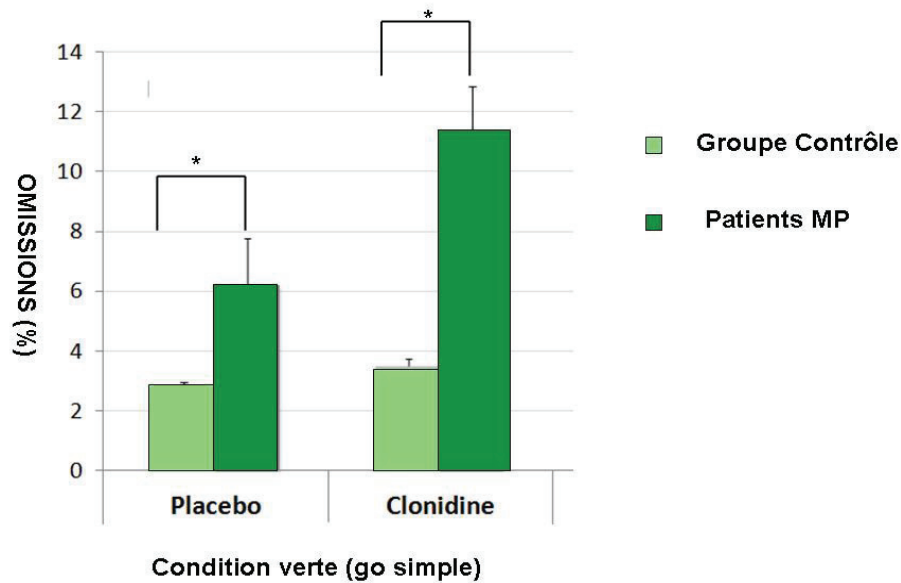


Figure 25 : Augmentation des omissions sous clonidine. On observe en condition verte, sans incertitude, une augmentation des omissions chez les patients comparativement aux témoins. La prise de clonidine augmente le pourcentage d’omissions dans les deux groupes, ce qui pourrait correspondre à une augmentation du contrôle inhibiteur proactif qui exerce son inhibition même sur les réponses adéquates.

2.2 Imagerie fonctionnelle

En comparant les patients parkinsoniens aux sujets sains dans la condition clonidine vs placebo, on note une élévation de l’activation cérébrale dans le cortex cingulaire antérieur dorsal (AB 32) s’étendant jusqu’au gyrus frontal médial supérieur (AB 9/32) (Figure 26 et Tableau 6).

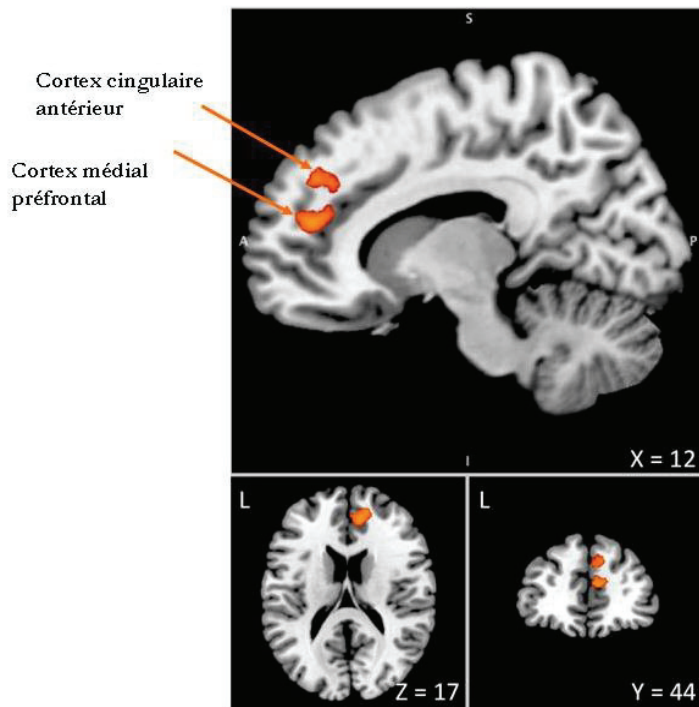


Figure 26. Modulation noradrénergique du réseau inhibiteur proactif dans la maladie de Parkinson. Contraste : [patients_condition verte (clonidine-placebo)] – [contrôles_condition verte (clonidine-placebo)]. Sous clonidine en condition de ‘go simple’ on observe une hyperactivation des régions antérieures du réseau d’inhibition proactive : cortex cingulaire antérieur et cortex préfrontal médial chez les patients parkinsoniens. $P < 0.001$ non corrigé au niveau du cluster, clusters ≥ 45 voxels.

Tableau 6.

Modulation du réseau d’inhibition proactive par la clonidine dans la maladie de Parkinson.

Région	AB	Côté	Coordonnées MNI			Z-score	P corr cluster	Taille du Cluster
			x	y	z			
Patients parkinsoniens (Clonidine-Placebo) – Sujets sains (Clonidine-Placebo)								
Cortex Cingulaire Antérieur	32	D	8	44	16	4.21	0.037	311
Gyrus Frontal Supérieur	32	D	16	50	18	4.03		
Cortex Frontal dorso-médial	9/32	D	10	44	34	3.72		
Sujets sains (Clonidine-Placebo) – Patients parkinsoniens (Clonidine-Placebo)								
Aucune augmentation du signal BOLD								

D = droit ; AB = Aire de Brodmann x, y and z: coordonnées MNI (mm). Les régions sont basées sur les atlas d’Hammers et de Talairach.

$P < 0.001$ non corrigé au niveau du cluster, clusters ≥ 45 voxels. Le Z-score est la valeur du z score du voxel.

Discussion

En condition de contrôle (verte), la comparaison des deux groupes de sujets révèle l'activation inadéquate du réseau d'inhibition proactive au cours de la maladie de Parkinson dans une situation où normalement celle-ci est levée chez les sujets sains pour permettre les réponses automatiques. La partie comportementale révèle que la prise de clonidine semble majorer les difficultés motrices avec une augmentation des omissions en 'go simple'. De manière intéressante, des études animales utilisant des tâches de 'go-nogo' révèlent que les neurones du locus coeruleus ne sont pas activés en absence de réponse comportementale (omissions) (Clayton et al. 2004). En d'autres termes, l'activation de ce noyau n'accompagnerait que les décisions produisant une réponse comportementale active. La diminution du tonus noradrénergique du locus coeruleus par la clonidine pourrait donc participer à l'augmentation du taux d'omission observée chez nos patients

L'augmentation des omissions sous clonidine, en condition d'inhibition proactive, s'accompagne d'une hyperactivation anormale du cortex frontal dorso médial et du cortex cingulaire antérieur. Ces deux régions, bien connues pour leur rôle dans le contrôle exécutif non moteur participent également au réseau d'inhibition proactive, dans sa partie antérieure. Le cortex frontal dorso médial pourrait être impliqué dans les mécanismes de *neural-brake* qui permettent l'interruption d'une activité motrice à venir (Brass et Haggard 2007; Brass et Haggard 2008; Filevich et Haggard 2012). Cette structure pourrait donc avoir un rôle clé de type 'veto' dans le contrôle inhibiteur intentionnel et être ainsi impliquée dans l'initiation de l'action volontaire (Cho et al. 2013; Narayanan, Horst, et Laubach 2006). Ainsi cette étude suggère 1/ que les sujets parkinsoniens ont des difficultés à passer en état de déverrouillage moteur permettant les réponses automatiques 2/ que chez ces sujets avec théoriquement une atteinte du système noradrénergique cortico-sous cortical, la clonidine modulerait l'inhibition

proactive, notamment via son action sur des structures clés telles que le cortex frontal dorso médial.

En somme, la dégénérescence des neurones noradrénergiques du locus coeruleus au cours de la maladie de Parkinson interrompait la modulation noradrénergique corticale du réseau d'inhibition proactive empêchant sa levée lorsqu'une décision a été prise et ralentissant ainsi l'initiation du mouvement et favorisant l'akinésie.

DISCUSSION GENERALE

ET

PERSPECTIVES

L'ensemble de ce travail met en évidence une plasticité cérébrale anormale dans la maladie de Parkinson et souligne notamment d'importants dysfonctionnements de l'inhibition motrice. La première partie expérimentale suggère qu'un défaut de fonctionnement de structures impliquées dans l'inhibition réactive serait sous-jacent à l'apparition des mouvements en miroir. Il s'y associe des hyperactivations cérébrales anormales de structures prokinétiques qui pourraient traduire soit la mise en place de structures compensatrices visant à aider le mouvement soit une perte de sélectivité délétère de l'activation corticale dans la maladie de Parkinson. La deuxième partie de notre travail révèle 1/ l'implication du système noradrénergique dans l'inhibition proactive, 2/ qu'un défaut de fonctionnement de ce réseau pourrait être impliqué dans l'akinésie du patient parkinsonien. L'akinésie dans la maladie de Parkinson pourrait donc avoir une origine noradrénergique.

1. Mouvements en miroir, défauts d'inhibition et excès d'activation

Dans le cadre des mouvements en miroir, on observe une déactivation de deux structures impliquées de manière générale dans l'inhibition réactive : l'aire motrice supplémentaire dans sa partie la plus antérieure (pré-AMS) et le cortex préfrontal dorsolatéral. Ces structures, et notamment l'aire motrice supplémentaire, pourraient, entre autres, être impliquées dans un réseau physiologique de non-transformation en miroir dysfonctionnant dans la maladie de Parkinson. Malheureusement, l'utilisation exclusive de l'IRMf dans notre étude ne permet pas d'étudier de façon exhaustive les autres processus inhibiteurs possiblement impliqués dans la génération des mouvements en miroir. Notamment, notre étude n'apporte pas de données sur d'éventuelles modifications de l'inhibition inter et intra-hémisphérique. Pourtant, une diminution de l'inhibition inter-hémisphérique de l'hémisphère le plus touché par la maladie vers le côté relativement épargné pourrait participer à

l'apparition des mouvements en miroir dans la maladie de Parkinson (Li et al. 2007). Une étude récente portant sur une forme congénitale de mouvements en miroir, liée à l'haploinsuffisance du gène RAD51, montre d'ailleurs à quel point les mécanismes concourant à l'apparition de ces mouvements anormaux peuvent être variés, même avec un phénotype et un génotype très purs (Gallea et al. 2013). Dans cette étude, les mouvements en miroir congénitaux liés aux mutations du gène RAD 51 étaient sous tendus par 1/ des anomalies de décussation de la voie cortico-spinale avec une sur-représentation de la voie directe, 2/ une perturbation de l'inhibition interhémisphérique, qui est diminuée lors du mouvement unilatéral, 3/ une activation bilatérale de l'aire motrice primaire lors des mouvements en miroir, 4/ une communication anormale entre l'aire motrice primaire et l'aire motrice supplémentaire, cette dernière semblant favoriser l'activation de l'aire motrice primaire ipsilatérale au mouvement volontaire. Dans la maladie de Parkinson, la voie cortico-spinale directe ne semble pas impliquée dans les mouvements en miroir (Cincotta et al. 2006). Nous n'avons pas étudié l'inhibition hémisphérique mais Li et collaborateurs ont montré qu'elle était diminuée chez les sujets parkinsoniens présentant des mouvements en miroir et qu'elle était au contraire renforcée, comparativement aux sujets sains, chez les patients qui n'en avaient pas, suggérant dans ce cas un rôle protecteur (Li et al. 2007). En ce qui concerne l'aire motrice primaire ipsilatérale au mouvement volontaire, dans la maladie de Parkinson, son hyperactivation été retrouvée chez les patients en TEP (Thobois et al. 2000) sans que la présence ou l'absence de mouvements en miroir n'ait été étudiée à l'époque. Plusieurs études en rTMS confirment cette activation de l'aire motrice primaire ipsilatérale au mouvement volontaire lors des mouvements en miroir chez les sujets parkinsoniens (Cincotta et al. 2006; Li et al. 2007). De manière intéressante, ce phénomène n'a lieu que lors du mouvement de la main la plus akinétique faisant évoquer une physiopathologie commune possible avec les mouvements en miroir post AVC qui ne surviennent que durant les mouvements de la main

parétique (Chollet et al. 1991). De manière surprenante, nous n'avons pas retrouvé d'activation de l'aire motrice primaire ipsilatérale au mouvement volontaire chez nos patients avec mouvements en miroir. Cela pourrait s'expliquer de différentes façons. Tout d'abord, le design utilisé en IRMf (alternance régulière de phases d'activations et de repos) était très régulier et symétrique ce qui peut entraîner des difficultés à mettre en évidence de petits hypersignaux corticaux durant les phases d'activation. Ensuite, on ne peut exclure un manque de puissance en raison d'un petit effectif. Cependant les patients présentant un hémiparkinson sont relativement difficiles à recruter et notamment ceux du groupe PD-MM, puisque les mouvements en miroir sont fréquents dans les formes très asymétriques.

Enfin, notre étude révèle une perturbation du fonctionnement de l'aire motrice supplémentaire lors des mouvements en miroir. Cependant, dans le cas de la maladie de Parkinson, contrairement aux formes liées à RAD 51, il s'agit d'une diminution d'activation durant le mouvement. Nous proposons que cette hypoactivation durant les mouvements en miroir traduise un défaut d'inhibition. L'aire motrice supplémentaire a, par ailleurs, été proposée comme faisant partie d'un réseau physiologique de non transformation en miroir (Chan et Ross 1988). En effet, des lésions vasculaires au sein de cette structure peuvent s'accompagner de l'apparition de mouvements en miroir (Chan et Ross 1988). L'aire motrice supplémentaire est, par ailleurs, impliquée dans l'inhibition réactive. Etant donné qu'il s'agit d'un type d'inhibition s'appliquant à des mouvements déjà générés, on peut tout à fait imaginer son implication physiologique dans le contrôle des mouvements en miroir. Ces derniers surviendraient alors chez des patients n'arrivant pas à l'activer suffisamment. Finalement, cette interprétation est très différente des observations chez les sujets RAD51 puisque dans ce cas, c'est l'activation de l'aire motrice supplémentaire et non pas son défaut activation qui semble sous-jacente aux mouvements en miroir. Cela souligne par ailleurs que même si dans des pathologies très différentes (Kallman de Morsier, mutation de RAD51,

DCC, récupération post AVC, maladie de Parkinson...) on retrouve de manière commune une activation de l'aire motrice primaire ipsilatérale au mouvement volontaire en association aux mouvements en miroir, les mécanismes sous-jacents à cette activation anormale peuvent différer.

Parallèlement au dysfonctionnement de la pré-AMS et du cortex préfrontal dorsolatéral, on observe durant les mouvements en miroir de nombreuses hyperactivations cérébrales traduisant possiblement une perte de la spécificité de l'activation corticale dans la maladie de Parkinson. En effet, durant les mouvements en miroir (mouvements volontaires de la main la plus akinétique), on observe essentiellement l'activation de structures qui ne sont pas directement impliquées dans la motricité. Il pourrait s'agir soit d'hyperactivations à visées compensatrices, visant à aider le mouvement volontaire de la main la plus akinétique, au prix de l'apparition de mouvements en miroir, soit au contraire d'hyperactivations aberrantes traduisant une altération délétère de la sélectivité de l'activation cérébrale dans la maladie de Parkinson. Ce débat ne se situe pas uniquement au niveau des mouvements en miroir mais concerne la maladie de Parkinson d'une manière plus générale. En effet de nombreuses hyperactivations ont également été retrouvées chez les patients MP-MM, comparativement aux sujets contrôles. Les patients recrutent un large réseau cérébelleux, pariétal, moteur et prémoteur, constitué de régions de plus ou moins haut niveau, toutes dédiées au mouvement et à sa préparation (Samuel et al. 1997). Cette activation est concordante avec le recrutement du réseau cérébello pariéto prémoteur accessoire dont on suppose qu'il a rôle compensateur dans la maladie de Parkinson, quand la boucle classique fronto-mésio-striatale dysfonctionne (Samuel et al. 1997; Hanakawa et al. 1999; Ballanger et al. 2008). Dans la même veine, l'hyperactivation du cortex préfrontal dorsolatéral et du noyau caudé chez nos patients pourrait traduire le recrutement compensateur de la boucle associative, relativement épargnée par la maladie (Redgrave et al. 2010).

En faveur de l'hypothèse compensatrice pour les hyperactivations accompagnant les mouvements en miroir, une hyperactivation de l'insula a déjà été observée chez des patients à la phase de récupération d'un AVC ischémique lors des mouvements de la main parétique, comme si il y avait une activation du cortex sensorimoteur archaïque insulaire aidant le circuit moteur classique défaillant. Parallèlement, les patients avec mouvements en miroir ont, lors du mouvement de la main droite, une activation cérébrale qui a tendance à se bilatéraliser. Ce phénomène ressemble à ce que l'on observe chez les sujets sains lors des mouvements de la main non dominante. D'ailleurs, les sujets sains ont surtout des mouvements en miroir physiologiques lors du mouvement volontaire de la main non dominante, et leur prévalence augmente avec la difficulté de la tâche. On peut imaginer que le mouvement de la main droite, rendu difficile par l'akinésie chez les patients, entraîne une mise en jeu des structures cérébrales du côté droit, qui est relativement épargné par la maladie, de façon à améliorer la performance motrice, au prix de l'apparition de mouvements en miroir. Au fil du temps et au fur et à mesure que les lésions anatomopathologiques et l'atteinte clinique se bilatéralisent, l'activation compensatrice du côté « sain » ne serait plus possible expliquant l'atténuation des mouvements en miroir dans les formes cliniques plus avancées et/ou plus symétriques. Quoiqu'il en soit, l'hypothèse d'une activation compensatrice n'explique pas l'ensemble des hyperactivations corticales observées durant les mouvements en miroir et notamment celle du cortex cingulaire postérieur. Cette activation inattendue semble difficile à interpréter en première approche, d'autant que la comparaison des sujets parkinsoniens sans mouvement en miroir avec les sujets sains semble révéler une hypoactivation du cortex cingulaire postérieur durant le mouvement de la main akinétique. En réalité, il ne s'agit pas forcément *stricto sensu* d'une hypoactivation. La modification de signal observée signifie que l'activation cérébrale du cortex cingulaire postérieur dans le contraste « mouvement moins repos » diminue chez les parkinsoniens (PD-MM) comparativement aux sujets sains. Une diminution de cette valeur

peut correspondre soit une plus petite valeur dans le mouvement, soit à une plus grande valeur au repos. Cette observation peut donc correspondre :

1/ à une diminution d'activation du cortex cingulaire postérieur durant le mouvement dans la maladie de Parkinson comparativement aux sujets sains,

2/ à une augmentation de l'activité du cortex cingulaire postérieur au repos chez les patients.

En effet, les états de repos sont l'objet d'activations qui leur sont propres. Dans cette hypothèse, les patients implémenteraient de l'inhibition proactive en condition de 'go simple' (mouvement pouce index à chaque stimulus sonore). Or, il a été montré récemment que les sujets sains sont au contraire en état de « déverrouillage moteur » dans ce type de tâche et n'implémentent pas ou peu d'inhibition proactive. Cette dernière hypothèse semble la plus probable aux vu des données récentes de la littérature (Favre et al. 2013). L'aspect d'hypoactivation du cortex cingulaire postérieur durant le mouvement traduirait en fait son hyperactivation anormale au repos dans la maladie de Parkinson.

Dans ce contexte, l'activation du cortex cingulaire postérieur gauche lors du mouvement de la main droite akinétique chez les patients avec mouvements en miroir comparativement avec ceux qui n'en n'ont pas est difficile à interpréter et pourrait traduire :

1/ Une **plus grande activation** du cortex cingulaire postérieur gauche **durant le mouvement** dans un mécanisme compensateur, visant à contrôler les mouvements en miroir, avec la mise en jeu des structures d'inhibition proactive du côté le moins touché alors que l'inhibition réactive (pré AMS) est défaillante.

2/ Une **moins grande activation** du cortex cingulaire postérieur gauche **durant le repos** chez les sujets les plus asymétriques (avec mouvements en miroir), pour compenser l'augmentation de l'inhibition proactive du côté droit touché par la maladie et favoriser le mouvement, avec comme corolaire possible l'apparition de mouvements en miroir.

3/ Une **plus grande activation** du cortex cingulaire postérieur gauche **durant le mouvement**, ne traduisant pas un mécanisme compensateur mais au contraire une difficulté à lever l'inhibition proactive durant le mouvement chez les sujets les plus akinétiques (UPDRS latéralisé plus sévère chez les patients avec mouvements en miroir).

L'hypothèse d'une implémentation anormale de l'inhibition proactive, et notamment de son réseau postérieur (Cortex cingulaire postérieur/Précuneus) dans la maladie de Parkinson a été testée dans la seconde partie de ce travail. Le rôle potentiel de la dénervation noradrénergique y est également interrogé.

2. Modulation de l'inhibition proactive par le système noradrénergique chez le sujet sain

Dans notre étude en IRMf chez les sujets sains, on observe en condition d'inhibition proactive, sous clonidine, une hyperactivation du locus coeruleus (que nous interprétons comme l'activation des récepteurs α_2 qui inhibe ce noyau) et une activation de régions corticales appartenant au réseau d'inhibition proactive. A l'inverse, la stimulation des récepteurs α_1 du locus coeruleus (augmentant le tonus noradrénergique) par infusion de 6-fluoronorépinephrine chez la souris entraîne l'apparition d'un trouble du comportement moteur avec des réponses motrices inadaptées et un comportement d'exploration exagéré (Stone et al. 2009). Cette impulsivité motrice pourrait traduire la diminution du contrôle moteur proactif.

Ces résultats chez la souris et l'humain vont dans le sens d'un rôle central du locus coeruleus dans le comportement moteur. Ils renforcent l'idée qu'en fonction de son activité neuronale, il pourrait jouer le rôle d'un « interrupteur » permettant de passer d'un état d'attente attentive du stimulus (inhibition proactive, dans une situation où le locus coeruleus est silencieux (via l'activation des récepteurs α_2) et où le tonus noradrénergique diminue) à

un état d'hyperactivité/impulsivité (augmentation excessive du tonus noradrénergique au sein du locus coeruleus). L'idée que ce noyau puisse jouer un rôle dans le contrôle moteur et le comportement indépendamment de son rôle sur le niveau d'éveil est ancienne et a été, en autres, défendue par Aston Jones et Cohen, dès 2005 (Aston-Jones et Cohen 2005). Néanmoins le mécanisme précis de cet effet et le lien éventuel avec l'inhibition proactive n'avaient jamais été étudiés.

Le système noradrénergique du locus coeruleus semble exercer à distance un rôle modulateur sur ses neurones cibles, en améliorant le gain d'activation de ces neurones. L'activité tonique des neurones noradrénergiques de ce noyau est variable. Ces neurones déchargent rapidement durant la veille, lentement durant les périodes de somnolence et le sommeil non paradoxal (Hobson, McCarley, et Wyzinski 1975; Aston-Jones et Bloom 1981; Rasmussen, Morilak, et Jacobs 1986; Rajkowski et al. 1998). Ainsi, un faible niveau d'activité des neurones du locus coeruleus favorise le sommeil et le désengagement d'avec l'environnement. Cependant, au-delà de son effet bien connu sur le niveau d'éveil, ce noyau semble impliqué dans le traitement des informations cognitives qu'il reçoit via ses afférences corticales et il pourrait avoir un rôle cognitif dans le contrôle moteur. Le mode de décharge de ses neurones semble effectivement lié aux performances du sujet dans une tâche motrice.

Les neurones noradrénergiques du locus coeruleus peuvent décharger de façon phasique ou tonique. Il a été montré chez les primates durant une tâche motrice, que dans la période précédant le stimulus (dans une phase d'inhibition proactive) les neurones déchargent de manière tonique modérée. Quand le stimulus approprié est présenté, on enregistre une activité phasique. Celle-ci est spécifique du stimulus dans ce sens qu'elle n'apparaît pas en réponse à un stimulus inapproprié ou en réponse au mouvement ou à la récompense, qu'au contraire elle précède (Aston-Jones et Cohen 2005).

Le niveau d'activité tonique des neurones du locus coeruleus est lié à la performance au test et une activité neuronale tonique intense est en général contemporaine d'une impulsivité chez les primates avec une diminution du TR et de nombreuses erreurs au 'no go'. Un niveau moyen de décharges toniques semble associé à une performance optimale (Figure 27). Le pattern de décharge qui précède le stimulus (période d'inhibition proactive) semble donc être important pour inhiber les réponses inappropriées aux stimuli présentés et finalement cette étude représente un solide argument pour une implication du locus coeruleus dans l'inhibition proactive. Le mode de décharge de ce noyau semble, en effet, impliqué dans l'implémentation d'une inhibition proactive (Figure 27).

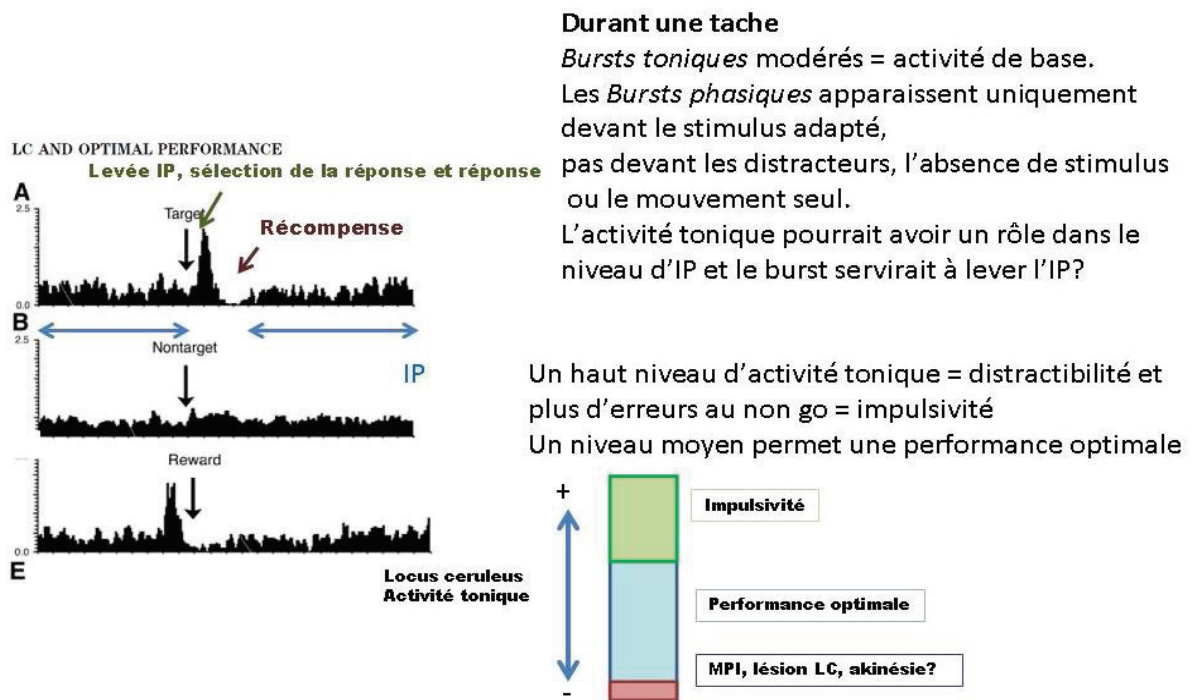


Figure 27. Les différents modes de décharges des neurones du locus coeruleus sont impliqués dans la performance durant une tâche motrice. D'après Aston-Jones et Cohen, 2005.

Comment le locus coeruleus pourrait-il exercer son effet sur les structures impliquées dans l'inhibition proactive ? Ce noyau a nombreuses efférences et afférences, bien décrites dans les articles de revue d'Aston-Jones (Aston-Jones, Zhu, et Card 2004) et de Benarroch (Aston-Jones, Zhu, et Card 2004; Benarroch 2009). Les cortex orbito-frontal et cingulaire

antérieur seraient la principale source glutamatergique afférente au locus coeruleus. Ce dernier module quand à lui la libération de noradrénaline dans de nombreux territoires corticaux incluant le néocortex, l'hippocampe, le thalamus, le noyau sous thalamique et la substance noire (Figure 28).

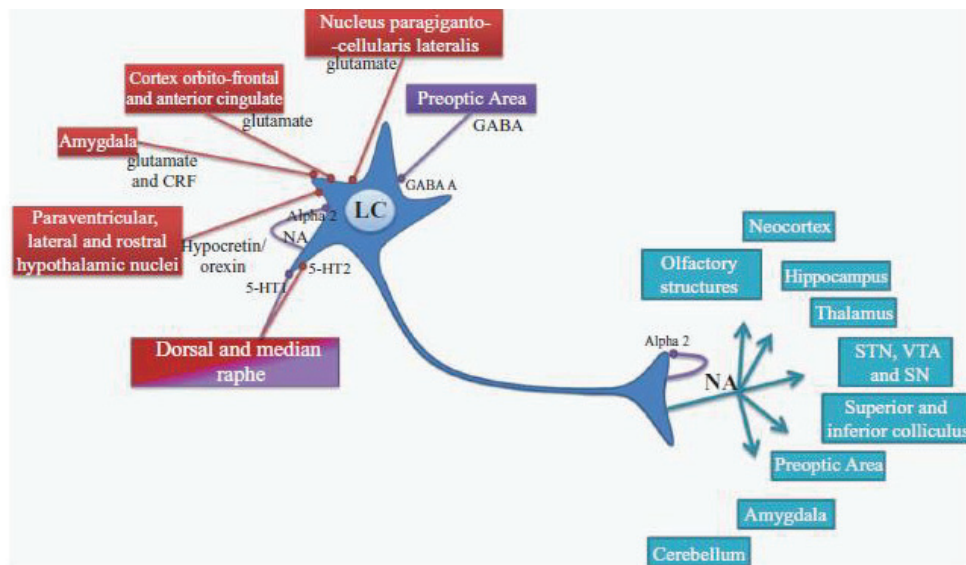


Figure 28. Représentation des afférences et des efférences des neurones du locus coeruleus. LC : locus coeruleus ; NA : noradrénaline ; Alpha2 : récepteurs α_2 , CFR : corticotrope releasing factor ; STN : noyau sous thalamique ; VTA : aire tegmentale ventrale ; SN : substance noire ; NET : transporteur noradrnégique. En rouge : voies excitatrices ; en vert : voies inhibitrices. D'après Delaville et al. 2011.

L'effet modulateur du locus coeruleus sur le réseau d'inhibition proactive pourrait être relayé par le noyau sous thalamique (Ballanger et al. 2009; Benis et al. 2014; Albares et al., 2014) dont le mode de décharge semble être influencé par le tonus noradrénergique (Delaville et al. 2012). Le noyau sous thalamique semble en effet émettre un signal de 'no go' après qu'un conflit ait été détecté, via ses projections excitatrices sur les voies de sorties des ganglions de la base entraînant ainsi une inhibition de l'activité thalamocorticale (Frank 2006). Il pourrait donc agir sur le niveau d'inhibition proactive via la voie indirecte. Des lésions du noyau sous thalamique chez le rat réduit leur TR et altère leur capacité d'interrompre une action en cours (Baunez, Nieoullon, et Amalric 1995). Le noyau sous thalamique pourrait donc être le trait d'union entre le locus coeruleus, le réseau d'inhibition proactive mais aussi l'akinésie comme en atteste la levée de l'akinésie et la restauration

parallèle d'un mode de fonctionnement sans inhibition proactive en condition de 'go simple' chez les sujets parkinsoniens stimulés dans ce noyau (Ballanger et al. 2009; Favre et al. 2013). Dans ce sens, une étude chez le rat montre que la diminution du tonus noradrénergique du noyau sous thalamique entraîne un équivalent d'akinésie avec une diminution nette de l'activité locomotrice des animaux (Hill et Brotchie 1999).

La modulation de l'inhibition proactive à partir du locus coeruleus pourrait également mettre en jeu les structures impliquées dans l'attention dont le cortex pariétal et le cortex préfrontal avec notamment le cortex préfrontal médial. Ces structures sont effectivement impliquées dans le système attentionnel, médié par le système locus coeruleus/noradrénaline mais également dans le contrôle inhibiteur proactif. Le mode de décharge du locus coeruleus pourrait moduler la libération de noradrénaline dans ces structures corticales, permettant leur activation (Kehagia et al. 2014). De même, la modification du mode de décharge du locus coeruleus sous clonidine pourrait favoriser la cohérence de circuits coeruleo-cortico-sous-thalamiques impliqués dans l'inhibition motrice (Bari et Aston-Jones 2013). Ces hypothèses ne sont pas mutuellement exclusives. Le mode de décharge du locus coeruleus serait quant à lui influencé par un système « top down » à partir des afférences glutamatergiques issues du cortex orbito-frontal et du cortex cingulaire antérieur (Aston-Jones, Zhu, et Card 2004; Benarroch 2009).

Au total, le système noradrénergique du locus coeruleus est impliqué dans le contrôle moteur proactif, chez le sujet sain. Des perturbations de ce système chez la souris entraînent des réponses inappropriées évocatrices d'impulsivité motrice

3 Maladie de Parkinson, système noradrénergique et inhibition proactive.

Dans la maladie de Parkinson, l'atteinte du système noradrénergique au sein du locus coeruleus est quantitativement importante (Zarow et al. 2003) mais a été très peu étudiée (Delaville, Deurwaerdere, et Benazzouz 2011). **De nombreux éléments plaident néanmoins pour un rôle de la dénervation noradrénergique dans les symptômes parkinsoniens. La noradrénaline pourrait agir soit directement, soit en modulant l'effet de la dopamine, notamment sur le freezing et l'akinésie** (Tohgi et al. 1990; Mizuno, Kondo, et Mori 1994; Sandyk 1996; Ringendahl et Sierla 1997; Devos, Defebvre, et Bordet 2010; Narabayashi et al. 1991; Nishi, Kondo, et Narabayashi 1991; Hill et Brotchie 1999; Grimbergen et al. 2009; Colpaert 1987; Wilbur, Kulik, et Kulik 1988; Yamazaki, Tanaka, et Takaori 1979; Lauterbach, Freeman, et Vogel 2003; Stern, Mayeux, et Côté 1984; Mayeux et al. 1987; Bédard et al. 1998; Riekkinen et al. 1998; Mann et Yates 1983; Cash et al. 1987; Chan-Palay et Asan 1989; Mayeux et al. 1986; Dooneief et al. 1992; Bader et Hell 1998; Kasper, el Giamal, et Hilger 2000; Oertel et al. 2001; Schrag, Jahanshahi, et Quinn 2000; Lemke 2002; Lemke et al. 2004; Selikhova et al. 2002; Yamamoto, Ogawa, et Ujike 1986; Remy et al. 2005). Plus particulièrement, Shoulson & Chase (1976) avaient réalisé un essai en double aveugle visant à tester l'effet de la clonidine (agoniste des récepteurs α_2 adrénergiques) chez 7 sujets parkinsoniens (5 sous piribedil et 2 sous L-dopa) (Shoulson et Chase 1976). Ils avaient alors noté que la clonidine diminuait l'action thérapeutique des traitements antiparkinsoniens. Par la suite, d'autres équipes avaient utilisé des antagonistes des récepteurs α_2 adrénergiques tels que l'idazoxan (IDZ), l'atipamezole et le fipamezole pour optimiser la dopathérapie. En effet, la réponse thérapeutique à la dopathérapie semblait meilleure quand elle était associée à un traitement renforçant le tonus noradrénergique (Domino et al. 2003; Haapalinna, Leino, et Heinonen 2003; Johnston et al. 2010; Rascol et al. 2001; Yavich et al.

2003). Enfin, Narabayashi et collaborateurs (1984) ont rapporté le bénéfice d'un traitement par L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine (L-threo-DOPS), un précurseur de la noradrénaline en combinaison avec un inhibiteur de la décarboxylase périphérique, chez 9 patients parkinsoniens présentant des épisodes de freezing (Narabayashi et al. 1984). De manière intéressante, d'autres aspects de l'akinésie étaient également améliorés chez la plupart de ces patients. Alors que, au contraire, la rigidité et le tremblement ne semblaient pas sensibles à cette thérapeutique. La question de l'implication de la noradrénaline dans l'akinésie parkinsonienne avait également été soulevée par l'efficacité du méthylphénidate sur le freezing. Cette observation par l'équipe de Lille avait d'ailleurs ouvert la discussion sur la nécessité d'essais thérapeutiques pour des traitements n'agissant pas uniquement sur le système dopaminergique (Devos et al. 2013; Moreau et al. 2012).

Plusieurs arguments convergent donc en faveur d'un rôle du système noradrénergique dans l'akinésie. Cependant, le mécanisme sous-jacent à ce phénomène n'avait pas encore été envisagé (Hornykiewicz 1975; Narabayashi et al. 1991; Bezard et al. 1999).

Notre travail révèle que les effets des traitements noradrénergiques sur l'akinésie parkinsonienne pourraient être liés à une modulation du contrôle inhibiteur proactif.

Tout d'abord, notre étude confirme la perturbation du réseau d'inhibition proactive dans la maladie de Parkinson. Les résultats obtenus chez les patients montrent une activation anormale de la partie postérieure ce réseau (précuneus/cortex cingulaire postérieur) dans des tâches de 'go simple' durant lesquelles les sujets sains lèvent normalement cette inhibition afin de pouvoir répondre de manière automatique et rapide. **Les sujets parkinsoniens semblent au contraire être bloqués par un contrôle exécutif pathologique se traduisant par des difficultés à passer d'un mode de réponse 'contrôlée'**

à un mode de réponse automatique, plus rapide (Berardelli et al. 2001; Favre et al. 2013; Gottlich et al. 2013; van Eimeren et al. 2009). Cette implémentation anormale du contrôle exécutif moteur durant le mouvement entrainerait un allongement de la latence d'initiation du mouvement et serait impliquée dans l'akinésie parkinsonienne. La prise de clonidine dans cette population renforce l'activation de ce réseau d'inhibition proactive via le cortex frontal dorso-médian. Nous n'avons pas observé d'allongement du TR chez les patients sous clonidine. Cela peut être lié à un manque de sensibilité de ce marqueur pour révéler des effets modestes sur l'inhibition proactive. En effet la notion de TR inclut l'inhibition proactive, l'analyse du stimulus, le choix de la réponse appropriée et la transmission de la commande motrice aux aires effectrices (Figure 18, page 76). De plus, l'effet d'une seule prise de clonidine sur le réseau d'inhibition proactive pourrait être un prémice, uniquement décelable en IRMf, d'un effet plus important, avec retentissement comportemental, en cas de prise au long court. Allant dans ce sens, d'autres études ont retrouvé une nette aggravation de l'akinésie sous clonidine chez des sujets parkinsoniens et sur des modèles murins (Hill et Brotchie 1999; Delaville et al. 2012). Ces résultats établissent un lien entre clonidine et akinésie, que l'on complète avec notre étude en ajoutant la notion d'augmentation de l'inhibition proactive sous clonidine.

Tous ensemble, ces résultats convergent vers 1/ une implication du contrôle inhibiteur proactif dans l'akinésie parkinsonienne et 2/ sa modulation et donc la modulation de l'akinésie par le système noradrénergique.

Ces notions ouvrent des perspectives quant au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans les troubles de l'initiation du mouvement.

4. Perspective : de l'intérêt des traitements noradrénergiques dans les troubles du contrôle de l'impulsivité dans la maladie de Parkinson ?

Troubles du contrôle des impulsions et impulsivité dans la maladie de Parkinson.

La notion d'impulsivité est une notion hétérogène (Dickman 1990; Evenden 1999). Elle regroupe des éléments tels que l'analyse du stimulus, la représentation du but et des conséquences d'une erreur, le choix de la réponse appropriée, la préparation du mouvement, son exécution et son arrêt si nécessaire (Evenden 1999). Ces différents aspects ne sont généralement pas examinés dans les études et la plupart des protocoles expérimentaux évaluent l'impulsivité uniquement à travers les valeurs du SSRT (Dougherty et al. 2003; Moeller et al. 2001). Pourtant, la maladie de Parkinson illustre remarquablement bien la variété symptômes rassemblés sous le terme d'impulsivité et l'implication de différents systèmes de neurotransmission dans ces phénomènes.

Au cours de cette maladie, une minorité de patients va développer des troubles du contrôle des impulsions (TCI) se manifestant cliniquement par des 'stéréotypies comportementales' telles que le punding, les comportements appétitifs (hypersexualité, achats compulsifs, hyperphagie...) et le jeu pathologique (Weintraub et al. 2010). On peut également observer un phénomène d'addiction aux traitements dopaminergiques (Lawrence, Evans, et Lees 2003). Le système dopaminergique semble être le principal système impliqué dans les TCI. Et en effet leur apparition est favorisée par la prise de traitements dopaminergiques (Weintraub et al. 2005), même chez des sujets non parkinsoniens (Cornelius et al. 2010). En revanche, s'ils jouent le rôle de facteur déclenchant, ces traitements ne sont pas suffisants pour déclencher un TCI (Evans et al. 2005; Voon et al. 2007). Le terrain génétique et environnemental semble en effet fondamental. L'âge au début de la maladie, un

comportement de recherche de nouveauté, une histoire familiale de jeu pathologique, de dépendance à l'alcool, la présence de symptômes dépressifs sont autant de facteurs de susceptibilité à ces troubles (Cilia et van Eimeren 2011). Une modification de fonctionnement des circuits corticostriataux ventraux est également associée à ce type de comportement (van Eimeren et al. 2010). Le cortex orbitofrontal semble particulièrement impliqué comme en atteste l'augmentation du signal BOLD dans cette région chez des patients parkinsoniens avec TCI à l'état de repos (Cilia et al. 2008). On note également un dysfonctionnement du cortex cingulaire antérieur chez ces patients (Volkow et al. 2001; Cilia et van Eimeren 2011). De manière intéressante on ne retrouve pas dans ces différentes études d'implication nette du réseau d'inhibition proactive. Cependant, cette condition n'a pas été regardée spécifiquement. Les études comportementales de patients TCI révèlent une diminution du TR pouvant néanmoins faire suspecter un déficit du contrôle inhibiteur proactif chez ces sujets avec une difficulté à maintenir un niveau de contrôle suffisant pour éviter des réponses trop rapides et souvent inadaptées (Voon et al. 2010).

A côté de ces comportements qui sont surtout liés à l'altération du circuit plaisir-récompense, on trouve dans la maladie de Parkinson, d'autres symptômes de nature clairement différente mais rentrant également dans le champ de l'impulsivité (Kehagia et al. 2014). Contrairement aux TCI, ces comportements ne sont pas modulés par le système dopaminergique. Ils sont souvent plus discrets mais semblent plus fréquents. Ils sont mis en évidence par diverses tâches expérimentales : inhibition de réponse, impulsivité dans la réflexion, délai d'aversion... Chez le sujet sain, ces paramètres reposent sur différents systèmes de neurotransmission (Evenden 1999; Robbins et Arnsten 2009) et notamment sur les systèmes dopaminergique, noradrénergique et sérotoninergique, principalement via un effet sur le cortex préfrontal (Robbins et Arnsten 2009). Dans la maladie de Parkinson, ce type d'impulsivité est favorisé par la stimulation cérébrale profonde du noyau sous

thalamique (Boulinguez et al. 2009) qui, à l'inverse, améliore les TCI (Lhommée et al. 2012; Eusebio et al. 2013), notamment grâce à la diminution de la dopathérapie. L'apparition de cette forme d'impulsivité parallèlement à l'amélioration motrice, fait envisager qu'il s'agirait des deux facettes d'une même pièce. D'ailleurs chez les patients stimulés on observe fréquemment, dans notre expérience et dans la pratique quotidienne, un certain degré d'impulsivité motrice avec une tendance par exemple à se lever ou à s'asseoir de manière brusque. Le noyau sous thalamique qui est impliqué dans l'akinésie a également un rôle dans l'inhibition des réponses motrices jusqu'à la résolution d'un conflit (Frank et al. 2007). L'inhibition induite par la stimulation cérébrale profonde pourrait donc expliquer un plus grand nombre d'erreurs et de réponses prématurées dans les situations de conflit (Baunez, Nieoullon, et Amalric 1995; Baunez et al. 2007; Frank et al. 2007; Brittain et al. 2012). L'apparition de cette impulsivité s'accompagne d'une hypoactivation de régions impliquées dans l'inhibition motrice et notamment dans l'inhibition proactive (Ballanger et al. 2009) et pourrait donc avoir une nature noradrénergique. Ce mécanisme n'est pas univoque et le système sérotoninergique semble également impliqué dans la survenue de cet effet indésirable de la stimulation cérébrale. En effet, la stimulation du noyau sous thalamique réduit la libération de sérotonine au niveau du cortex préfrontal, du striatum dorsal et de l'hippocampe. Elle exerce également son influence via ses projections sur le GP et la SNpr qui projettent sur le raphé. D'ailleurs, sous citalopram, on observe une amélioration des performances aux tâches de 'go stop' et qui est corrélée à l'augmentation d'activation du gyrus frontal inférieur (Temel 2008; Temel et al. 2007; Navailles et al. 2010; Tan et al. 2011; Ye et al. 2014b).

Cela suggère 1/ qu'une partie de l'impulsivité observée dans la maladie de Parkinson pourrait être le reflet visible de dysfonctionnements sous-jacents du contrôle inhibiteur proactif, 2/ que le système dopaminergique est largement impliqué mais probablement pas seul ; 3/ que des traitements ciblant d'autres systèmes et notamment le système sérotoninergiques et noradrénergiques pourraient avoir également un effet bénéfique.

Impulsivité addiction et système noradrénergique

Le lien entre le système locus coeruleus/noradrénaline et impulsivité est relativement classique puisque la plupart des traitements de ce trouble modulent en fait ce système. Cependant, comme nous allons le voir, ces interactions sont complexes et parfois paradoxales.

De nombreuses études révèlent effectivement une amélioration clinique chez des patients THDA traités par méthylphénidate, clonidine ou atomoxétine (Del Campo et al. 2011). Pourtant ces deux dernières molécules sont respectivement un inhibiteur du transporteur de la noradrénaline (augmentant sa libération dans le cortex préfrontal) et un agoniste α_2 (diminuant le tonus noradrénergique au niveau du locus coeruleus).

L'atomoxétine a été largement étudiée dans les THDA, chez les sujets sains et dans des modèles animaux d'impulsivité (Simpson et Plosker 2004; Faraone et al. 2005; Chamberlain et al. 2007; Blondeau et Dellu-Hagedorn 2007; Navarra et al. 2008; Robinson et al. 2008; Tsutsui-Kimura et al. 2009; Fernando et al. 2012). Après une prise systémique, on observe une augmentation des concentrations extracellulaires de noradrénaline (et dans une moindre mesure de dopamine) dans le cortex préfrontal (Bymaster et al. 2002). Elle augmente également le ratio de **décharges phasiques/toniques dans le locus coeruleus** (Bari et Aston-Jones 2013). En plus de ses effets noradrénergiques, l'atomoxétine exerce des effets glutamatergiques via l'antagonisation des récepteurs NMDA (Ludolph et al. 2010). Dans le

THDA elle a montré son efficacité contre placebo à des doses de 1,2 mg/kg/j (Michelson et al. 2001; Michelson et al. 2002). L'effet de l'atomoxétine sur les processus inhibiteurs est complexe. La plupart des études évaluant son efficacité sont en faveur d'une modulation de l'inhibition réactive comment en attestent la diminution classique du SSRT et l'augmentation contemporaine de l'activité du gyrus frontal inférieur qui accompagnent son administration (Chamberlain et al. 2006; Chamberlain et al. 2007; Chamberlain et al. 2009; Robinson et al. 2008; Graf et al. 2011). Néanmoins ce mécanisme ne semble pas être exclusif. Dans la maladie de Parkinson par exemple et chez certains sujets sains, la prise aiguë d'atomoxétine semble améliorer le nombre de réponses correctes au signal stop dans des tâches de 'go stop', diminuer l'impulsivité dans la réflexion et améliorer les capacités de résolution de problèmes (sans renforcement de l'inhibition réactive (Kehagia et al. 2014; Nandam et al. 2011; Ye et al. 2014a). Ces bénéfices pourraient être médiés par exemple par les effets attentionnels de l'atomoxétine. L'hypothèse a également été émise, mais sans être explorée, que l'atomoxétine pourrait renforcer l'inhibition proactive (Kehagia et al. 2014). Contre cette hypothèse, il a été montré récemment chez des patients THDA, pour lesquels l'atomoxétine apporte un réel bénéfice clinique, l'absence de déficit de l'inhibition proactive (Pani et al. 2013). D'autre part nous avons montré que la prise de clonidine qui diminue le tonus noradrénergique au sein du locus coeruleus renforce l'inhibition proactive. Il semble donc compliqué d'imaginer que l'atomoxétine qui est réputée 'pro noradrénergique' puisse augmenter elle aussi le niveau d'inhibition proactive. Cependant, ces notions sont à manipuler avec précaution, l'atomoxétine ayant une remarquable efficacité sur le THDA et sur l'impulsivité. Les difficultés d'interprétation de ces phénomènes pourraient être liées :

- **A un effet en 'U' de la stimulation noradrénergique**

Quand on augmente les posologies d'atomoxétine chez des sujets sains, on observe une dégradation des performances aux tâches cognitives avec une altération du contrôle inhibiteur

(Graf et al. 2011). Cet effet a également été observé chez des enfants THDA placés sous méthylphénidate à doses variables (Konrad et al. 2004). Enfin, des cas d'akathisie sous atomoxétine commencent à être rapportés (Yazici et Percinel 2014; Baweja et Petrovic-Dovat 2013). D'ailleurs, la stimulation des récepteurs α_1 du locus coeruleus (augmentant le tonus noradrénergique) par de 6-fluoronorépinephrine chez la souris entraîne une impulsivité motrice (Stone et al. 2009). **Ces observations suggèrent un fonctionnement en 'U' du système noradrénergique avec une dégradation du contrôle inhibiteur, sur le versant de l'impulsivité, quand le tonus noradrénergique au sein du locus coeruleus est trop important** (Graf et al. 2011).

-Aux effets locaux spécifiques des différentes molécules liés à la diversité des récepteurs noradrénergiques et de leurs effets parfois opposés. Ainsi, il a été observé que l'infusion locale d'atomoxétine diminue l'impulsivité quand elle est administrée à la périphérie du noyau accubens mais pas en son cœur, ni si elle est administrée dans le cortex préfrontal (Economidou et al. 2012). A titre d'exemple l'administration de noradrénaline intraventriculaire diminue le tonus noradrénergique au sein du locus coeruleus et entraîne une profonde sédation des sujets! Cet effet est médié par les récepteurs α_2 du locus coeruleus dont la stimulation diminue le tonus noradrénergique au sein de ce noyau (Feldberg et Sherwood 1954; Grunden 1969; Lidbrink 1974; Hossmann et al. 1980). On observe aussi ce phénomène avec la clonidine. Son administration systémique entraîne une diminution (Milstein et al. 2007; Fernando et al. 2012) ou au contraire une majoration (van Gaalen, van Koten, et al. 2006) de l'impulsivité. Son infusion locale dans l'hippocampe de rats semble s'accompagner d'une diminution de l'impulsivité (Abela et Chudasama 2014).

Le système noradrénergique n'est pas le seul système impliqué dans l'impulsivité. Les systèmes sérotoninergique et dopaminergique le sont également (van Gaalen, Brueggeman, et

al. 2006; van Gaalen, Brueggeman, et al. 2006; Tsutsui-Kimura et al. 2009; Paine et al. 2007; Humpston, Wood, et Robinson 2013).

Notre étude suggère que le mécanisme d'action de la clonidine sur le THDA, quand elle est administrée par voie orale, passe vraisemblablement par un renforcement de l'inhibition proactive. Les liens entre l'atomoxétine et le contrôle inhibiteur proactif n'ont jamais été spécifiquement étudiés.

Parallèlement à l'impulsivité, le système noradrénergique est impliqué dans les circuits de récompense et dans les mécanismes d'addiction soit directement, soit en modulant le métabolisme de la dopamine (Weinshenker et Schroeder 2007). La manipulation pharmacologique de ce système affecte différentes mesures comportementales liées à l'addiction chez le rat (Rasmussen et al. 2009; Forget et al. 2010; Lê et al. 2005; Marinelli et al. 2007; Li et al. 2008). Le système noradrénergique est également impliqué dans la prévention et la survenue des phénomènes de rechute. Ainsi, les antagonistes des récepteurs α_1 tels que la prazosine atténuent ce risque (Zhang et Kosten 2005; Lane, Blaha, et Rivet 1988). Ce bénéfice a également été observé avec l'atomoxétine (Economidou et al. 2009; Economidou, Dalley, et Everitt 2011) et des inhibiteurs mixtes de la recapture de la 5HT/NA (desipramine et milnacipran) (Simon O'Brien et al. 2011).

Les liens entre l'impulsivité et l'addiction sont nombreux. Ainsi, les traitements qui diminuent l'impulsivité semblent également diminuer les comportements de dépendance. Dans cet esprit Zhang et collaborateur ont montré que la prise de clonidine améliorerait la prise de décision chez des sujets héroïnomanes sevrés, suggérant que ce traitement pourrait permettre de diminuer les rechutes (Zhang et al. 2012). Etant donné la modulation du contrôle

inhibiteur proactif par la clonidine, cet effet bénéfique pourrait être médié par un renforcement de ce type d'inhibition, favorisant la répression de comportements délétères.

L'implication du système noradrénergique dans le système plaisir-récompense et les phénomènes d'addiction (Weinshenker et Schroeder 2007; Rasmussen et al. 2009; Forget et al. 2010; Lê et al. 2005; Marinelli et al. 2007; Li et al. 2008) suggère qu'il pourrait également être impliqué dans les TCI de la maladie de Parkinson. La noradrénaline pourrait exercer à la fois un rôle direct en modulant le contrôle inhibiteur proactif, et un rôle indirect via la modulation du système dopaminergique. Cependant son implication n'a jamais été étudiée en tant que telle.

Tous ensemble, ces résultats révèlent que des médicaments modulant le système noradrénergique et le locus coeruleus ont leur place dans le traitement de l'impulsivité et de la dépendance. Certains de ces traitements, dont la clonidine, pourraient agir via une amélioration/restauration du contrôle inhibiteur proactif. Afin de mieux préciser ce phénomène, il serait intéressant dans les études pharmacologiques ultérieures de mieux définir les différents paramètres de l'impulsivité (inhibition réactive, inhibition proactive, résolution de problèmes...) et de les étudier de manière spécifique.

Enfin, l'hypothèse d'une modulation de l'inhibition proactive par le système noradrénergique ouvre un champ thérapeutique nouveau dans la maladie de Parkinson mais également au-delà de ce cadre.

Dans la maladie de Parkinson, on attend une aggravation motrice sous traitements diminuant le tonus noradrénergique au sein du locus coeruleus (tels que la clonidine au long cours). Cela pourrait par exemple amener à l'émission de précautions d'emploi de ces molécules chez les sujets parkinsoniens. En revanche, il y a un réel espoir que des traitements stimulant le système noradrénergique (i.e. augmentant le tonus noradrénergique au sein du

locus coeruleus) améliorent l'akinésie en diminuant le niveau d'inhibition proactive. Certains de ces traitements, pourraient également en augmentant la tension artérielle, améliorer les symptômes d'hypotension orthostatique, parfois très problématiques. Néanmoins de même que des doses de dopamine améliorent les signes moteurs mais augmentent le risque de TCI, une trop grande augmentation du tonus noradrénergique au sein du locus coeruleus pourrait favoriser une certaine forme d'impulsivité (Aston-Jones et Cohen 2005; Graf et al. 2011) liée à une altération du contrôle inhibiteur proactif avec une augmentation de réponse à des stimuli externes ou à des idées inappropriés. Au contraire, chez un patient devenu impulsif au décours d'une stimulation cérébrale profonde du noyau sous thalamique, l'utilisation d'un traitement diminuant le tonus noradrénergique du locus coeruleus, tel que la clonidine, pourrait être particulièrement intéressante. D'autre part, dans l'hypothèse d'une participation exécutive à l'akinésie, il pourrait être intéressant d'envisager le développement de programmes de stimulation cognitive centrés sur l'inhibition proactive (remédiation cognitive) afin d'évaluer leur impact éventuel sur l'akinésie parkinsonienne.

Au-delà de la maladie de Parkinson, nos travaux permettent de mieux comprendre le mécanisme d'action de la clonidine dans l'impulsivité. Ils ouvrent la porte à l'exploration de l'inhibition proactive dans ce phénomène et dans les phénomènes d'addiction. Surtout, ils ouvrent le champ plus vaste au développement spécifique de traitements augmentant l'inhibition proactive dans ces troubles.

Au total, ce travail pourrait mener à la conduite d'études dans la maladie de Parkinson évaluant la clonidine dans les différentes formes d'impulsivité rencontrées et notamment dans les TCI et l'impulsivité motrice telle qu'on peut l'observer chez les patients stimulés.

REFERENCES

- Abler, Birgit, Roman Hahlbrock, Alexander Unrath, Georg Grön, et Jan Kassubek. 2009. « At-Risk for Pathological Gambling: Imaging Neural Reward Processing under Chronic Dopamine Agonists ». *Brain: A Journal of Neurology* 132 (Pt 9): 2396-2402.
- Addamo, P K., M. Farrow, K. Hoy, J. Bradshaw, et N. Georgiou-Karistianis 2007. « The Effects of Age and Attention on Motor Overflow Production--A Review ». *Brain Research Reviews* 54 (1): 189-204.
- Agid, Y. 1991. « Parkinson's Disease: Pathophysiology ». *Lancet* 337 (8753): 1321-24.
- Ahlskog, J E, et M D. Muentner 2001. « Frequency of Levodopa-Related Dyskinesias and Motor Fluctuations as Estimated from the Cumulative Literature ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 16 (3): 448-58.
- Albin, R L, A B Young, et J B Penney. 1989. « The Functional Anatomy of Basal Ganglia Disorders ». *Trends in Neurosciences* 12 (10): 366-75.
- Alexander, G. E., et M. D. Crutcher. 1990a. « Functional Architecture of Basal Ganglia Circuits: Neural Substrates of Parallel Processing ». *Trends in Neurosciences* 13 (7): 266-71.
- . 1990b. « Preparation for Movement: Neural Representations of Intended Direction in Three Motor Areas of the Monkey ». *Journal of Neurophysiology* 64 (1): 133-50.
- Alonso-Frech, F., I. Zamarbide, M. Alegre, M. C. Rodríguez-Oroz, J. Guridi, M. Manrique, M. Valencia, J. Artieda, et J. A. Obeso. 2006. « Slow Oscillatory Activity and Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 129 (Pt 7): 1748-57.
- Altar, C A, S O'Neil, et J F Marshall. 1984. « Sensorimotor Impairment and Elevated Levels of Dopamine Metabolites in the Neostriatum Occur Rapidly after Intranigral Injection of 6-Hydroxydopamine or Gamma-Hydroxybutyrate in Awake Rats ». *Neuropharmacology* 23 (3): 309-18.
- Aman, JE., A. Abosch, M. Bebler, C.Lu, et J. Konczak. 2014. « Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation Improves Somatosensory Function in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (2): 221-28.
- Antonini, A, J R Moeller, T Nakamura, P Spetsieris, V Dhawan, et D Eidelberg. 1998. « The Metabolic Anatomy of Tremor in Parkinson's Disease ». *Neurology* 51 (3): 803-10.
- Apicella, P, E Scarnati, et W Schultz. 1991. « Tonicly Discharging Neurons of Monkey Striatum Respond to Preparatory and Rewarding Stimuli ». *Experimental Brain Research* 84 (3): 672-75.
- Arai, E., M. Arai, T. Uchiyama, Y. Higuchi, K. Aoyagi, Y. Yamanaka, T. Yamamoto, et al. 2012. « Subthalamic Deep Brain Stimulation Can Improve Gastric Emptying in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 135 (Pt 5): 1478-85.
- Ardouin, C., B. Pillon, E. Peiffer, P. Bejjani, P. Limousin, P. Damier, I. Arnulf, A. L. Benabid, Y. Agid, et P. Pollak. 1999. « Bilateral Subthalamic or Pallidal Stimulation for Parkinson's Disease Affects Neither Memory nor Executive Functions: A Consecutive Series of 62 Patients ». *Annals of Neurology* 46 (2): 217-23.
- Arnulf, I., B. P. Bejjani, L. Garma, A. M. Bonnet, J. L. Houeto, P. Damier, J. P. Derenne, et Y. Agid. 2000. « Improvement of Sleep Architecture in PD with Subthalamic Nucleus Stimulation ». *Neurology* 55 (11): 1732-34.
- Aron, Adam R. 2007. « The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control ». *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 13 (3): 214-28.

- Aron, Adam R., Sarah Durston, Dawn M. Eagle, Gordon D. Logan, Cathy M. Stinear, et Veit Stuphorn. 2007. « Converging Evidence for a Fronto-Basal-Ganglia Network for Inhibitory Control of Action and Cognition ». *The Journal of Neuroscience* 27 (44): 11860-64.
- Aron, Adam R., Paul C. Fletcher, Ed T. Bullmore, Barbara J. Sahakian, et Trevor W. Robbins. 2003. « Stop-Signal Inhibition Disrupted by Damage to Right Inferior Frontal Gyrus in Humans ». *Nature Neuroscience* 6 (2): 115-16.
- Aron, Adam R., Stephen Monsell, Barbara J. Sahakian, et Trevor W. Robbins. 2004. « A Componential Analysis of Task-Switching Deficits Associated with Lesions of Left and Right Frontal Cortex ». *Brain: A Journal of Neurology* 127 (Pt 7): 1561-73.
- Aron, Adam R., et Russell A. Poldrack. 2006. « Cortical and Subcortical Contributions to Stop Signal Response Inhibition: Role of the Subthalamic Nucleus ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26 (9): 2424-33..
- Aston-Jones, Gary, et Jonathan D Cohen. 2005. « Adaptive Gain and the Role of the Locus Coeruleus-Norepinephrine System in Optimal Performance ». *The Journal of Comparative Neurology* 493 (1): 99-110.
- Aston-Jones, G., Y. Zhu, et J. P. Card. 2004. « Numerous GABAergic Afferents to Locus Coeruleus in the Pericerulear Dendritic Zone: Possible Interneuronal Pool ». *The Journal of Neuroscience* 24 (9): 2313-21.
- Aston-Jones, G., et F. E. Bloom. 1981. « Nonrepinephrine-Containing Locus Coeruleus Neurons in Behaving Rats Exhibit Pronounced Responses to Non-Noxious Environmental Stimuli ». *The Journal of Neuroscience* 1 (8): 887-900.
- Axelrad, J. E., E.D. Louis, L.S. Honig, I. Flores, G. Webster Ross, R. Pahwa, K. E. Lyons, P. L. Faust, et J. P. G. Vonsattel. 2008. « Reduced Purkinje Cell Number in Essential Tremor: A Postmortem Study ». *Archives of Neurology* 65 (1): 101-7.
- Aziz, T. Z., L. Davies, J. Stein, et S. France. 1998. « The Role of Descending Basal Ganglia Connections to the Brain Stem in Parkinsonian Akinesia ». *British Journal of Neurosurgery* 12 (3): 245-49.
- Bader, J P, et D Hell. 1998. « [Parkinson syndrome and depression] ». *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 66 (7): 303-12.
- Baliz, Y., C. Armatas, M. Farrow, K. E. Hoy, P. B. Fitzgerald, J. L. Bradshaw, et N. Georgiou-Karistianis. 2005. « The Influence of Attention and Age on the Occurrence of Mirror Movements ». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 11 (7): 855-62.
- Ballanger, B., P. Baraduc, E. Broussolle, D. Le Bars, M. Desmurget, et S. Thobois. 2008. « Motor Urgency Is Mediated by the Contralateral Cerebellum in Parkinson's Disease ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 79 (10): 1110-16.
- Ballanger, B., H. Klinger, J. Eche, J. Lerond, A.- Vallet, D. Le Bars, L. Tremblay, V. Sgambato-Faure, E. Broussolle, et S. Thobois. 2012. « Role of Serotonergic 1A Receptor Dysfunction in Depression Associated with Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (1): 84-89.
- Ballanger, B., A. Poisson, E. Broussolle, et S.Thobois. 2012. « Functional Imaging of Non-Motor Signs in Parkinson's Disease ». *Journal of the Neurological Sciences* 315 (1-2): 9-14.
- Ballanger, B., S. Thobois, P. Baraduc, R. S. Turner, E.Broussolle, et M.Desmurget. 2006. « "Paradoxical Kinesis" Is Not a Hallmark of Parkinson's Disease but a General Property of the Motor System ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (9): 1490-95.

- Ballanger, B., T. van Eimeren, E. Moro, A. M. Lozano, C. Hamani, P. Boulinguez, G. Pellecchia, et al. 2009. « Stimulation of the Subthalamic Nucleus and Impulsivity ». *Annals of neurology* 66 (6): 817-24.
- Ballanger, B., R. Gil, M. Audiffren, et M. Desmurget. 2007. « Perceptual Factors Contribute to Akinesia in Parkinson's Disease ». *Experimental Brain Research* 179 (2): 245-53.
- Baraduc, P., S. Thobois, J. Gan, E. Broussolle, et M. Desmurget. 2013. « A Common Optimization Principle for Motor Execution in Healthy Subjects and Parkinsonian Patients ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 33 (2): 665-77.
- Barbeau, A., L. Tétreault, L. Oliva, L. Morazain, et L. Cardin. 1966. « Pharmacology of Akinesia--Investigation on 3,4-Dimethoxyphenylethylamine ». *Nature* 209 (5024): 719-21.
- Bari, A., et G. Aston-Jones. 2013. « Atomoxetine Modulates Spontaneous and Sensory-Evoked Discharge of Locus Coeruleus Noradrenergic Neurons ». *Neuropharmacology* 64 (janvier): 53-64.
- Bari, A., A. C. Mar, D. E. Theobald, S. A. Elands, K. C. N. A. Oganya, D. M. Eagle, et T. W. Robbins. 2011. « Prefrontal and Monoaminergic Contributions to Stop-Signal Task Performance in Rats ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 31 (25): 9254-63.
- Baudrexel, S., T. Witte, C. Seifried, F. von Wegner, F. Beissner, J. C Klein, H. Steinmetz, R. Deichmann, J. Roeper, et R. Hilker. 2011. « Resting State fMRI Reveals Increased Subthalamic Nucleus-Motor Cortex Connectivity in Parkinson's Disease ». *NeuroImage* 55 (4): 1728-38.
- Baunez, C., T. Humby, D. M. Eagle, L. J. Ryan, S. B. Dunnett, et T. W. Robbins. 2001. « Effects of STN Lesions on Simple vs Choice Reaction Time Tasks in the Rat: Preserved Motor Readiness, but Impaired Response Selection ». *The European Journal of Neuroscience* 13 (8): 1609-16.
- Baunez, C., A. Nieoullon, et M. Amalric. 1995. « In a Rat Model of Parkinsonism, Lesions of the Subthalamic Nucleus Reverse Increases of Reaction Time but Induce a Dramatic Premature Responding Deficit ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 15 (10): 6531-41.
- Bédard, M. A., F. el Massioui, C. Malapani, B. Dubois, B. Pillon, B. Renault, et Y. Agid. 1998. « Attentional Deficits in Parkinson's Disease: Partial Reversibility with Naphthoxazine (SDZ NVI-085), a Selective Noradrenergic Alpha 1 Agonist ». *Clinical Neuropharmacology* 21 (2): 108-17.
- Benamer, H. T. S., Wolfgang H. Oertel, Jim Patterson, Donald M. Hadley, Oliver Pogarell, H. Höffken, A. Gerstner, et Donald G. Grosset. 2003. « Prospective Study of Presynaptic Dopaminergic Imaging in Patients with Mild Parkinsonism and Tremor Disorders: Part 1. Baseline and 3-Month Observations ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18 (9): 977-84.
- Benamer, H. T., J. Patterson, D. J. Wyper, D. M. Hadley, G. J. Macphee, et D. G. Grosset. 2000. « Correlation of Parkinson's Disease Severity and Duration with 123I-FP-CIT SPECT Striatal Uptake ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 15 (4): 692-98.
- Benarroch, E. 2009. « The Locus Coeruleus Norepinephrine System: Functional Organization and Potential Clinical Significance ». *Neurology* 73 (20): 1699-1704.
- Benarroch, E. 2013. « Pedunculopontine Nucleus: Functional Organization and Clinical Implications ». *Neurology* 80 (12): 1148-55. Benazzouz, A., T. Boraud, J. Féger, P.

- Burbaud, B. Bioulac, et C. Gross. 1996. «Alleviation of Experimental Hemiparkinsonism by High-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Primates: A Comparison with L-Dopa Treatment». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 11 (6): 627-32.
- Benazzouz, A., C. Gross, J. Féger, T. Boraud, et B. Bioulac. 1993. «Reversal of Rigidity and Improvement in Motor Performance by Subthalamic High-Frequency Stimulation in MPTP-Treated Monkeys». *The European Journal of Neuroscience* 5 (4): 382-89.
- Benis, D., Ol. David, J. P. Lachaux, E. Seigneuret, P. Krack, V. Fraix, S. Chabardès, et J. Bastin. 2014. «Subthalamic Nucleus Activity Dissociates Proactive and Reactive Inhibition in Patients with Parkinson's Disease». *NeuroImage* 91 (mai): 273-81.
- Berardelli, A., J. C. Rothwell, P. D. Thompson, et M. Hallett. 2001. «Pathophysiology of Bradykinesia in Parkinson's Disease». *Brain: A Journal of Neurology* 124 (Pt 11): 2131-46.
- Bergman, H., T. Wichmann, B. Karmon, et M. R. DeLong. 1994. «The Primate Subthalamic Nucleus. II. Neuronal Activity in the MPTP Model of Parkinsonism». *Journal of Neurophysiology* 72 (2): 507-20.
- Berridge, Kent C. 2009. «“Liking” and “Wanting” Food Rewards: Brain Substrates and Roles in Eating Disorders». *Physiology & Behavior* 97 (5): 537-50.
- Berridge, Kent C., et Morten L. Kringelbach. 2013. «Neuroscience of Affect: Brain Mechanisms of Pleasure and Displeasure». *Current Opinion in Neurobiology* 23 (3): 294-303.
- Betarbet, R, T B Sherer, G MacKenzie, M Garcia-Osuna, A V Panov, et J T Greenamyre. 2000. «Chronic Systemic Pesticide Exposure Reproduces Features of Parkinson's Disease». *Nature Neuroscience* 3 (12): 1301-6.
- Beurrier, C., B. Bioulac, J. Audin, et C. Hammond. 2001. «High-Frequency Stimulation Produces a Transient Blockade of Voltage-Gated Currents in Subthalamic Neurons». *Journal of Neurophysiology* 85 (4): 1351-56.
- Bevan, M.D., N.E. Hallworth, et J. Baufreton. 2007. «GABAergic Control of the Subthalamic Nucleus». *Progress in Brain Research* 160: 173-88.
- Bezard, E, C Brefel, F Tison, H Peyro-Saint-Paul, P Ladure, O Rascol, et C E Gross. 1999. «Effect of the Alpha 2 Adrenoreceptor Antagonist, Idazoxan, on Motor Disabilities in MPTP-Treated Monkey». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 23 (7): 1237-46.
- Birkmayer, W., et O. Hornykiewicz. 1961. «[The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]». *Wiener Klinische Wochenschrift* 73 (novembre): 787-88.
- Boeve, Bradley F. 2007. «Parkinson-Related Dementias». *Neurologic Clinics* 25 (3): 761-81, vii.
- Bohnen, N. I., K. A. Frey, S. Studenski, V. Kotagal, R. A. Koeppe, P. J. H. Scott, R. L. Albin, et M.L. T. M. Müller. 2013. «Gait Speed in Parkinson Disease Correlates with Cholinergic Degeneration». *Neurology* 81 (18): 1611-16.
- Bohnen, N I, D I Kaufer, R Hendrickson, L S Ivanco, B J Lopresti, G M Constantine, Ch A Mathis, J G Davis, R Y Moore, et S T Dekosky. 2006. «Cognitive Correlates of Cortical Cholinergic Denervation in Parkinson's Disease and Parkinsonian Dementia». *Journal of Neurology* 253 (2): 242-47.
- Bohnen, N I, M L T M Müller, R A Koeppe, S A Studenski, M A Kilbourn, K A Frey, et R L Albin. 2009. «History of Falls in Parkinson Disease Is Associated with Reduced Cholinergic Activity». *Neurology* 73 (20): 1670-76.

- Boileau, I., J.J. Warsh, M.Guttman, J. A. Saint-Cyr, T. McCluskey, P. Rusjan, S. Houle, A. A. Wilson, J. H. Meyer, et S. J. Kish. 2008. « Elevated Serotonin Transporter Binding in Depressed Patients with Parkinson's Disease: A Preliminary PET Study with [11C]DASB ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (12): 1776-80.
- Bolam, J. P., et Y. Smith. 1990. « The GABA and Substance P Input to Dopaminergic Neurons in the Substantia Nigra of the Rat ». *Brain Research* 529 (1-2): 57-78.
- Boulinguez, P., B. Ballanger, L. Granjon, et A. Benraiss. 2009. « The Paradoxical Effect of Warning on Reaction Time: Demonstrating Proactive Response Inhibition with Event-Related Potentials ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120 (4): 730-37.
- Boulinguez, P., M. Jaffard, L. Granjon, et A. Benraiss. 2008. « Warning Signals Induce Automatic EMG Activations and Proactive Volitional Inhibition: Evidence From Analysis of Error Distribution in Simple RT ». *Journal of Neurophysiology* 99 (3): 1572-78.
- Braak, H., J. R Bohl, C.M Müller, U. Rüb, R.de Vos, et K.Del Tredici. 2006. « Stanley Fahn Lecture 2005: The Staging Procedure for the Inclusion Body Pathology Associated with Sporadic Parkinson's Disease Reconsidered ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (12): 2042-51.
- Braak, H., K. Del Tredici, U. Rüb, R. de Vos, E. Jansen Steur, et E. Braak. 2003. « Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease ». *Neurobiology of Aging* 24 (2): 197-211.
- Brass, M., et P. Haggard. 2007. « To Do or Not to Do: The Neural Signature of Self-Control ». *The Journal of Neuroscience* 27 (34): 9141-45. ———. 2008. « The What, When, Whether Model of Intentional Action ». *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 14 (4): 319-25.
- Bronte-Stewart, H., C. Barberini, M. Miller Koop, B. C Hill, J.M Henderson, et B. Wingeier. 2009. « The STN Beta-Band Profile in Parkinson's Disease Is Stationary and Shows Prolonged Attenuation after Deep Brain Stimulation ». *Experimental Neurology* 215 (1): 20-28.
- Brooks, D J, V Ibanez, G V Sawle, N Quinn, A J Lees, C J Mathias, R Bannister, C D Marsden, et R S Frackowiak. 1990. « Differing Patterns of Striatal 18F-Dopa Uptake in Parkinson's Disease, Multiple System Atrophy, and Progressive Supranuclear Palsy ». *Annals of Neurology* 28 (4): 547-55.
- Brotchie, P, R Ianssek, et M K Horne. 1991a. « Motor Function of the Monkey Globus Pallidus. 1. Neuronal Discharge and Parameters of Movement ». *Brain: A Journal of Neurology* 114 (Pt 4) (août): 1667-83.
- . 1991b. « Motor Function of the Monkey Globus Pallidus. 2. Cognitive Aspects of Movement and Phasic Neuronal Activity ». *Brain: A Journal of Neurology* 114 (Pt 4) (août): 1685-1702.
- Broussolle, E, C Dentresangle, P Landais, L Garcia-Larrea, P Pollak, B Croisile, O Hibert, et al. 1999. « The Relation of Putamen and Caudate Nucleus 18F-Dopa Uptake to Motor and Cognitive Performances in Parkinson's Disease ». *Journal of the Neurological Sciences* 166 (2): 141-51.
- Brown, P. 2007. « Abnormal Oscillatory Synchronisation in the Motor System Leads to Impaired Movement ». *Current Opinion in Neurobiology* 17 (6): 656-64.

- Brown, P. 2003. « Oscillatory Nature of Human Basal Ganglia Activity: Relationship to the Pathophysiology of Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18 (4): 357-63.
- Brown, P., A. Oliviero, P. Mazzone, A. Insola, P. Tonali, et V. Di Lazzaro. 2001. « Dopamine Dependency of Oscillations between Subthalamic Nucleus and Pallidum in Parkinson's Disease ». *The Journal of Neuroscience* 21 (3): 1033-38.
- Brown, R. G., M. Jahanshahi, et C. D. Marsden. 1993. « Response Choice in Parkinson's Disease. The Effects of Uncertainty and Stimulus-Response Compatibility ». *Brain: A Journal of Neurology* 116 (Pt 4) (août): 869-85.
- Caballol, Nuria, Maria J Martí, et Eduardo Tolosa. 2007. « Cognitive Dysfunction and Dementia in Parkinson Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 Suppl 17 (septembre): S358-66.
- Cai, W., J.S. George, F. Verbruggen, C.D. Chambers, et A. R. Aron. 2012. « The role of the right presupplementary motor area in stopping action: two studies with event-related transcranial magnetic stimulation ». *Journal of Neurophysiology* 108 (2): 380-89.
- Calabresi, P, E Fedele, A Pisani, G Fontana, N B Mercuri, G Bernardi, et M Raiteri. 1995. « Transmitter Release Associated with Long-Term Synaptic Depression in Rat Corticostriatal Slices ». *The European Journal of Neuroscience* 7 (9): 1889-94.
- Calhoun, Vince D., Paul K. Maciejewski, Godfrey D. Pearlson, et Kent A. Kiehl. 2008. « Temporal Lobe and "Default" Hemodynamic Brain Modes Discriminate Between Schizophrenia and Bipolar Disorder ». *Human brain mapping* 29 (11): 1265-75.
- Calon, F., M. Dridi, O. Hornykiewicz, P.J Bédard, A. H Rajput, et T.Di Paolo. 2004. « Increased Adenosine A2A Receptors in the Brain of Parkinson's Disease Patients with Dyskinesias ». *Brain: A Journal of Neurology* 127 (Pt 5): 1075-84.
- Canavan, A. G., P. D. Nixon, et R. E. Passingham. 1989. « Motor Learning in Monkeys (Macaca Fascicularis) with Lesions in Motor Thalamus ». *Experimental Brain Research* 77 (1): 113-26.
- Cardoso, E. F., F. Fregni, M. L. Myczkowski, L. M. Melo, J.R. Sato, M. A. Marcolin, et al. 2009. « Depression in Parkinson's Disease: Convergence from Voxel-Based Morphometry and Functional Magnetic Resonance Imaging in the Limbic Thalamus ». *NeuroImage* 47 (2): 467-72.
- Carlson, Jonathan D., Daniel R. Cleary, Justin S. Cetas, Mary M. Heinricher, et Kim J. Burchiel. 2010. « Deep Brain Stimulation Does Not Silence Neurons in Subthalamic Nucleus in Parkinson's Patients ». *Journal of Neurophysiology* 103 (2): 962-67.
- Carlsson, A., M. Lindqvist, T. Magnusson, et B. Waldeck. 1958. « On the Presence of 3-Hydroxytyramine in Brain ». *Science (New York, N.Y.)* 127 (3296): 471.
- Carlsson, T., M. Carta, A. Muñoz, B. Mattsson, C. Winkler, D. Kirik, et A. Björklund. 2009. « Impact of Grafted Serotonin and Dopamine Neurons on Development of L-DOPA-Induced Dyskinesias in Parkinsonian Rats Is Determined by the Extent of Dopamine Neuron Degeneration ». *Brain: A Journal of Neurology* 132 (Pt 2): 319-35.
- Carriere, N., P. Besson, K. Dujardin, A. Duhamel, L. Defebvre, C. Delmaire, et D. Devos. 2014. « Apathy in Parkinson's Disease Is Associated with Nucleus Accumbens Atrophy: A Magnetic Resonance Imaging Shape Analysis ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (7): 897-903.
- Carta, M., T. Carlsson, D. Kirik, et A. Björklund. 2007. « Dopamine Released from 5-HT Terminals Is the Cause of L-DOPA-Induced Dyskinesia in Parkinsonian Rats ». *Brain: A Journal of Neurology* 130 (Pt 7): 1819-33.

- Cash, R, T Dennis, R L'Heureux, R Raisman, F Javoy-Agid, et B Scatton. 1987. « Parkinson's Disease and Dementia: Norepinephrine and Dopamine in Locus Ceruleus ». *Neurology* 37 (1): 42-46.
- Castrioto, A., E. Lhommée, E. Moro, et P. Krack. 2014. « Mood and Behavioural Effects of Subthalamic Stimulation in Parkinson's Disease ». *The Lancet. Neurology* 13 (3): 287-305.
- Catalan, M J, K Ishii, M. Honda, A. Samii, et M. Hallett. 1999. « A PET Study of Sequential Finger Movements of Varying Length in Patients with Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 122 (Pt 3) (mars): 483-95.
- Cenci, M A, et H S Lindgren. 2007. « Advances in Understanding L-DOPA-Induced Dyskinesia ». *Current Opinion in Neurobiology* 17 (6): 665-71.
- Cenci, M A., et M. Lundblad. 2006. « Post- versus Presynaptic Plasticity in L-DOPA-Induced Dyskinesia ». *Journal of Neurochemistry* 99 (2): 381-92.
- Chamberlain, S. R., N. Del Campo, J. Dowson, U. Müller, L. Clark, T. W. Robbins, et B. J. Sahakian. 2007. « Atomoxetine Improved Response Inhibition in Adults with Attention Deficit/hyperactivity Disorder ». *Biological Psychiatry* 62 (9): 977-84.
- Chamberlain, S.R., A. Hampshire, U. Müller, K. Rubia, N. Del Campo, K. Craig, R. Regenthal, et al. 2009. « Atomoxetine Modulates Right Inferior Frontal Activation during Inhibitory Control: A Pharmacological Functional Magnetic Resonance Imaging Study ». *Biological Psychiatry* 65 (7): 550-55.
- Chamberlain, S.R., U. Müller, A.D. Blackwell, L. Clark, T. W. Robbins, et B. J. Sahakian. 2006. « Neurochemical Modulation of Response Inhibition and Probabilistic Learning in Humans ». *Science (New York, N.Y.)* 311 (5762): 861-63.
- Chambers, Christopher D., Mark A. Bellgrove, Mark G. Stokes, Tracy R. Henderson, Hugh Garavan, Ian H. Robertson, Adam P. Morris, et Jason B. Mattingley. 2006. « Executive "Brake Failure" Following Deactivation of Human Frontal Lobe ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 18 (3): 444-55.
- Chan, J L, et E D Ross. 1988. « Left-Handed Mirror Writing Following Right Anterior Cerebral Artery Infarction: Evidence for Nonmirror Transformation of Motor Programs by Right Supplementary Motor Area ». *Neurology* 38 (1): 59-63.
- Chan-Palay, V, et E Asan. 1989. « Alterations in Catecholamine Neurons of the Locus Coeruleus in Senile Dementia of the Alzheimer Type and in Parkinson's Disease with and without Dementia and Depression ». *The Journal of Comparative Neurology* 287 (3): 373-92.
- Chan, S. S., H. Zheng, M. W. Su, R. Wilk, M. T. Killeen, E. M. Hedgecock, et J. G. Culotti. 1996. « UNC-40, a C. Elegans Homolog of DCC (Deleted in Colorectal Cancer), Is Required in Motile Cells Responding to UNC-6 Netrin Cues ». *Cell* 87 (2): 187-95.
- Chaudhuri, K. Ray, D. G. Healy, Anthony H. V. Schapira, et National Institute for Clinical Excellence. 2006. « Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Diagnosis and Management ». *The Lancet. Neurology* 5 (3): 235-45.
- Chaudhuri, K. Ray, et Anthony H. V. Schapira. 2009. « Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease: Dopaminergic Pathophysiology and Treatment ». *The Lancet. Neurology* 8 (5): 464-74.
- Chen, C.-Y., N. G. Muggleton, O. J. L. Tzeng, D. L. Hung, et C.-H. Juan. 2009. « Control of Prepotent Responses by the Superior Medial Frontal Cortex ». *NeuroImage* 44 (2): 537-45.
- Chen, C.C., Y. Ting Hsu, H. L. Chan, S. M. Chiou, Po H. Tu, S. Tseng Lee, C. H. Tsai, C. Song Lu, et P. Brown. 2010. « Complexity of Subthalamic 13-35 Hz Oscillatory

- Activity Directly Correlates with Clinical Impairment in Patients with Parkinson's Disease ». *Experimental Neurology* 224 (1): 234-40.
- Chen, C. C., V. Litvak, T. Gilbertson, A. Kühn, C. S. Lu, S. T. Lee, C. H. Tsai, et al. 2007. « Excessive Synchronization of Basal Ganglia Neurons at 20 Hz Slows Movement in Parkinson's Disease ». *Experimental Neurology* 205 (1): 214-21.
- Chen, H., S.M. Zhang, M. A. Schwarzschild, M. A. Hernán, et A. Ascherio. 2006. « Survival of Parkinson's Disease Patients in a Large Prospective Cohort of Male Health Professionals ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (7): 1002-7.
- Chiu, Y.-C., et A. R. Aron. 2014. « Unconsciously Triggered Response Inhibition Requires an Executive Setting ». *Journal of Experimental Psychology. General* 143 (1): 56-61.
- Chollet, F., V. DiPiero, R. J. Wise, D. J. Brooks, R. J. Dolan, et R. S. Frackowiak. 1991. « The Functional Anatomy of Motor Recovery after Stroke in Humans: A Study with Positron Emission Tomography ». *Annals of Neurology* 29 (1): 63-71.
- Cincotta, M., A. Borgheresi, F. Balestrieri, F. Giovannelli, A. Ragazzoni, P. Vanni, F. Benvenuti, G. Zaccara, et U. Ziemann. 2006. « Mechanisms Underlying Mirror Movements in Parkinson's Disease: A Transcranial Magnetic Stimulation Study ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (7): 1019-25.
- Clayton, E.C., J. Rajkowski, J. D. Cohen, et G. Aston-Jones. 2004. « Phasic Activation of Monkey Locus Ceruleus Neurons by Simple Decisions in a Forced-Choice Task ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24 (44): 9914-20.
- Colpaert, F C. 1987. « Pharmacological Characteristics of Tremor, Rigidity and Hypokinesia Induced by Reserpine in Rat ». *Neuropharmacology* 26 (9): 1431-40.
- Cotzias, G. C., P. S. Papavasiliou, et R. Gellene. 1969. « Modification of Parkinsonism--Chronic Treatment with L-Dopa ». *The New England Journal of Medicine* 280 (7): 337-45.
- Coull, J T, A C Nobre, et C D Frith. 2001. « The Noradrenergic alpha2 Agonist Clonidine Modulates Behavioural and Neuroanatomical Correlates of Human Attentional Orienting and Alerting ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 11 (1): 73-84.
- Criaud, M., et P. Boulinguez. 2013. « Have We Been Asking the Right Questions When Assessing Response Inhibition in Go/no-Go Tasks with fMRI? A Meta-Analysis and Critical Review ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37 (1): 11-23.
- Criaud, M., Claire W., S. Ben Hamed, B. Ballanger, et P. Boulinguez. 2012. « Proactive Inhibitory Control of Response as the Default State of Executive Control ». *Frontiers in Psychology* 3 (mars).
- Cunnington, R, R Iansek, J L Bradshaw, et J G Phillips. 1996. « Movement-Related Potentials Associated with Movement Preparation and Motor Imagery ». *Experimental Brain Research* 111 (3): 429-36.
- Czernecki, V., M. Schüpbach, S. Yaici, R. Lévy, E. Bardinnet, J.Yelnik, B. Dubois, et Y. Agid. 2008. « Apathy Following Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease: A Dopamine Responsive Symptom ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (7): 964-69.
- Damasio, A R, H Damasio, et H C Chui. 1980. « Neglect Following Damage to Frontal Lobe or Basal Ganglia ». *Neuropsychologia* 18 (2): 123-32.

- Damier, P., E. C. Hirsch, Y. Agid, et A. M. Graybiel. 1999a. « The Substantia Nigra of the Human Brain I. Nigrosomes and the Nigral Matrix, a Compartmental Organization Based on Calbindin D28K Immunohistochemistry ». *Brain* 122 (8): 1421-36.
- . 1999b. « The Substantia Nigra of the Human Brain II. Patterns of Loss of Dopamine-Containing Neurons in Parkinson's Disease ». *Brain* 122 (8): 1437-48.
- De la Fuente-Fernández, R., V. Sossi, Z. Huang, S. Furtado, J.-Qi. Lu, D. B. Calne, T. J. Ruth, et A. Jon Stoessl. 2004. « Levodopa-Induced Changes in Synaptic Dopamine Levels Increase with Progression of Parkinson's Disease: Implications for Dyskinesias ». *Brain: A Journal of Neurology* 127 (Pt 12): 2747-54.
- De La Fuente-Fernández, R., A. S. Lim, V. Sossi, J. E. Holden, D. B. Calne, T. J. Ruth, et A. J. Stoessl. 2001. « Apomorphine-Induced Changes in Synaptic Dopamine Levels: Positron Emission Tomography Evidence for Presynaptic Inhibition ». *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 21 (10): 1151-59.
- De Lau, L. M. L., et M. Breteler. 2006. « Epidemiology of Parkinson's Disease ». *Lancet Neurology* 5 (6): 525-35.
- De Lau, L. M. L., D. Verbaan, J. Marinus, P. Heutink, et J.J. van Hilten. 2012. « Catechol-O-Methyltransferase Val158Met and the Risk of Dyskinesias in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 27 (1): 132-35.
- Delaville, C., P. De Deurwaerdere, et A. Benazzouz. 2011. « Noradrenaline and Parkinson's Disease ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 5 (mai).
- Delaville, C., J. Zapata, L. Carroit, et A. Benazzouz. 2012. « Activation of Subthalamic Alpha 2 Noradrenergic Receptors Induces Motor Deficits as a Consequence of Neuronal Burst Firing ». *Neurobiology of Disease* 47 (3): 322-30.
- Dellapina, E., A. Gerdelat-Mas, F. Ory-Magne, L. Pourcel, M. Galitzky, F. Calvas, M. Simonetta-Moreau, C. Thalamas, P. Payoux, et C. Brefel-Courbon. 2011. « Apomorphine Effect on Pain Threshold in Parkinson's Disease: A Clinical and Positron Emission Tomography Study ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (1): 153-57.
- DeLong, M. R. 1990. « Primate Models of Movement Disorders of Basal Ganglia Origin ». *Trends in Neurosciences* 13 (7): 281-85.
- Delorme, A., M. Westerfield, et S. Makeig. 2007. « Medial Prefrontal Theta Bursts Precede Rapid Motor Responses during Visual Selective Attention ». *The Journal of Neuroscience* 27 (44): 11949-59. doi:10.1523/JNEUROSCI.3477-07.2007.
- Delwaide, P J, M Sabbatino, et C Delwaide. 1986. « Some Pathophysiological Aspects of the Parkinsonian Rigidity ». *Journal of Neural Transmission. Supplementum* 22: 129-39.
- Demirci, M, S Grill, L McShane, et M Hallett. 1997. « A Mismatch between Kinesthetic and Visual Perception in Parkinson's Disease ». *Annals of Neurology* 41 (6): 781-88.
- Depienne, C., M. Cincotta, S. Billot, D. Bouteiller, S. Groppa, V. Brochard, C. Flamand, et al. 2011. « A Novel DCC Mutation and Genetic Heterogeneity in Congenital Mirror Movements ». *Neurology* 76 (3): 260-64. doi:10.1212/WNL.0b013e318207b1e0.
- Depienne, C., D. Bouteiller, A. Méneret, S. Billot, S. Groppa, S. Klebe, F. Charbonnier-Beaupel, et al. 2012. « RAD51 Haploinsufficiency Causes Congenital Mirror Movements in Humans ». *American Journal of Human Genetics* 90 (2): 301-7.
- De Rijk, M C, L J Launer, K Berger, M M Breteler, J F Dartigues, M Baldereschi, L Fratiglioni, et al. 2000. « Prevalence of Parkinson's Disease in Europe: A Collaborative

- Study of Population-Based Cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group ». *Neurology* 54 (11 Suppl 5): S21-23.
- Derkinderen, P., et M. Vidailhet. 2002. « [L-DOPA-induced dyskinesia] ». *Revue neurologique* 158 (122): 92-101.
- Desmurget, M, Y Rossetti, M Jordan, C Meckler, et C Prablanc. 1997. « Viewing the Hand prior to Movement Improves Accuracy of Pointing Performed toward the Unseen Contralateral Hand ». *Experimental Brain Research* 115 (1): 180-86.
- Deuschl, G., C. Schade-Brittinger, P. Krack, J. Volkmann, H. Schäfer, K. Bötzel, C. Daniels, et al. 2006. « A Randomized Trial of Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease ». *The New England Journal of Medicine* 355 (9): 896-908.
- Devos, D., L Defebvre, et R Bordet. 2010. « Dopaminergic and Non-Dopaminergic Pharmacological Hypotheses for Gait Disorders in Parkinson's Disease ». *Fundamental & Clinical Pharmacology* 24 (4): 407-21.
- Devos, D., C. Moreau, A. Delval, K. Dujardin, L. Defebvre, et Regis Bordet. 2013. « Methylphenidate : A Treatment for Parkinson's Disease? ». *CNS Drugs* 27 (1): 1-14.
- Dick, J. P., J. M. Cowan, B. L. Day, A. Berardelli, T. Kachi, J. C. Rothwell, et C. D. Marsden. 1984. « The Corticomotoneurone Connection Is Normal in Parkinson's Disease ». *Nature* 310 (5976): 407-9.
- Dick, J P, J C Rothwell, B L Day, R Cantello, O Buruma, M Gioux, R Benecke, A Berardelli, P D Thompson, et C D Marsden. 1989. « The Bereitschaftspotential Is Abnormal in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 112 (Pt 1) (février): 233-44.
- Doder, M., E. A. Rabiner, N. Turjanski, A. J. Lees, D. J. Brooks, et 11C-WAY 100635 PET study. 2003. « Tremor in Parkinson's Disease and Serotonergic Dysfunction: An 11C-WAY 100635 PET Study ». *Neurology* 60 (4): 601-5.
- Domino, E. F, L. Ni, F. Colpaert, et M. Marien. 2003. « Effects of (+/-)-Idazoxan Alone and in Combination with L-DOPA Methyl Ester in MPTP-Induced Hemiparkinsonian Monkeys ». *Receptors & Channels* 9 (5): 335-38.
- Dooneief, G, E Mirabello, K Bell, K Marder, Y Stern, et R Mayeux. 1992. « An Estimate of the Incidence of Depression in Idiopathic Parkinson's Disease ». *Archives of Neurology* 49 (3): 305-7.
- Dostrovsky, J. O., R. Levy, J. P. Wu, W. D. Hutchison, R. R. Tasker, et A. M. Lozano. 2000. « Microstimulation-Induced Inhibition of Neuronal Firing in Human Globus Pallidus ». *Journal of Neurophysiology* 84 (1): 570-74.
- Doty, R.L. 2012. « Olfactory Dysfunction in Parkinson Disease ». *Nature Reviews. Neurology* 8 (6): 329-39.
- Driver, J A, T Kurth, J E Buring, J M Gaziano, et G Logroscino. 2008. « Parkinson Disease and Risk of Mortality: A Prospective Comorbidity-Matched Cohort Study ». *Neurology* 70 (16 Pt 2): 1423-30.
- Duann, J.-R., J. S. Ide, X. Luo, et C.-S. Ray Li. 2009. « Functional Connectivity Delineates Distinct Roles of the Inferior Frontal Cortex and Presupplementary Motor Area in Stop Signal Inhibition ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (32): 10171-79.
- Dujardin, K., et L. Defebvre. 2012. « Apathy in Parkinson Disease: What Are the Underlying Mechanisms? ». *Neurology* 79 (11): 1082-83.
- Dunnett, S. B., et A. E. Rosser. 2011. « Clinical Translation of Cell Transplantation in the Brain ». *Current Opinion in Organ Transplantation* 16 (6): 632-39.

- Dunning, C.r J. R., J. F. Reyes, J. A. Steiner, et P. Brundin. 2012. « Can Parkinson's Disease Pathology Be Propagated from One Neuron to Another? ». *Progress in Neurobiology* 97 (2): 205-19.
- Eagle, D. M., C. Baunez, D. M. Hutcheson, O. Lehmann, A. P. Shah, et T. W. Robbins. 2008. « Stop-Signal Reaction-Time Task Performance: Role of Prefrontal Cortex and Subthalamic Nucleus ». *Cerebral Cortex* 18 (1): 178-88.
- Eckert, T., K. V. Laere, C. Tang, D. E. Lewis, Christine Edwards, Patrick Santens, et David Eidelberg. 2007. « Quantification of Parkinson's Disease-Related Network Expression with ECD SPECT ». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 34 (4): 496-501.
- Eidelberg, D.. 2009. « Metabolic Brain Networks in Neurodegenerative Disorders: A Functional Imaging Approach ». *Trends in neurosciences* 32 (10): 548-57.
- Eidelberg, D, J R Moeller, V Dhawan, J J Sidtis, J Z Ginos, S C Strother, J Cedarbaum, P Greene, S Fahn, et D A Rottenberg. 1990. « The Metabolic Anatomy of Parkinson's Disease: Complementary [18F]fluorodeoxyglucose and [18F]fluorodopa Positron Emission Tomographic Studies ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 5 (3): 203-13.
- Eidelberg, D., J. R. Moeller, V. Dhawan, P. Spetsieris, S. Takikawa, T. Ishikawa, T. Chaly, et al. 1994. « The Metabolic Topography of Parkinsonism ». *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 14 (5): 783-801.
- Eidelberg, D, J R Moeller, T Ishikawa, V Dhawan, P Spetsieris, T Chaly, A Belakhlef, F Mandel, S Przedborski, et S Fahn. 1995. « Early Differential Diagnosis of Parkinson's Disease with 18F-Fluorodeoxyglucose and Positron Emission Tomography ». *Neurology* 45 (11): 1995-2004.
- Ernst, M.Eric E. Nelson, E.B. McClure, C.r S. Monk, S.Munson, Neir Eshel, Eric Zarahn, et al. 2004. « Choice Selection and Reward Anticipation: An fMRI Study ». *Neuropsychologia* 42 (12): 1585-97.
- Escola, L, Th Michelet, F Macia, D Guehl, B Bioulac, et P Burbaud. 2003. « Disruption of Information Processing in the Supplementary Motor Area of the MPTP-Treated Monkey: A Clue to the Pathophysiology of Akinesia? ». *Brain: A Journal of Neurology* 126 (Pt 1): 95-114.
- Espay, A, J Li, L Johnston, R Chen, et A Lang. 2005. « Mirror movements in parkinsonism: evaluation of a new clinical sign ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76 (10): 1355-58.
- Eusebio, A., C.Chu Chen, C.Song Lu, S. Tseng Lee, C. H. Tsai, P. Limousin, M. Hariz, et P. Brown. 2008. « Effects of Low-Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Movement in Parkinson's Disease ». *Experimental Neurology* 209 (1): 125-30.
- Eusebio, A., W. Thevathasan, L. Doyle Gaynor, A. Pogosyan, E. Bye, T. Foltynie, L. Zrinzo, K. Ashkan, T. Aziz, et P. Brown. 2011. « Deep Brain Stimulation Can Suppress Pathological Synchronisation in Parkinsonian Patients ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 82 (5): 569-73.
- Evans, A.H, N. Pavese, A. D. Lawrence, Y. F Tai, S.Appel, M. Doder, D.J Brooks, A. J Lees, et P. Piccini. 2006. « Compulsive Drug Use Linked to Sensitized Ventral Striatal Dopamine Transmission ». *Annals of Neurology* 59 (5): 852-58.
- Evarts, E. V., H. Teräväinen, et D. B. Calne. 1981. « Reaction Time in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 104 (Pt 1): 167-86.
- Fahn, S. 1998. « Medical Treatment of Parkinson's Disease ». *Journal of Neurology* 245 (11 Suppl 3): P15-24.

- Fan, J., B. McCandliss, J. Fossella, J. Flombaum, et M.I Posner. 2005. « The Activation of Attentional Networks ». *NeuroImage* 26 (2): 471-79.
- Fan, J., et M.Posner. 2004. « Human Attentional Networks ». *Psychiatriche Praxis* 31 Suppl 2 (novembr e): S210-14.
- Faraone, S. V., J. Biederman, T. Spencer, D. Michelson, L. Adler, F. Remherr, et S. J. Glatt. 2005. « Efficacy of Atomoxetine in Adult Attention-Deficit/hyperactivity Disorder: A Drug-Placebo Response Curve Analysis ». *Behavioral and Brain Functions: BBF* 1 (octobre): 16.
- Farley, I. J., K. S. Price,. 1977. « Dopamine in Thelimbic Regions of the Human Brain: Normal and Abnormal ». *Advances in Biochemical Psychopharmacology* 16: 57-64.
- Farmer, S. F. 2005. « Mirror Movements in Neurology ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76 (10): 1330.
- Farmer, S. F., D. A. Ingram, et J. A. Stephens. 1990. « Mirror Movements Studied in a Patient with Klippel-Feil Syndrome ». *The Journal of Physiology* 428 (septembre): 467-84.
- Favre, E., B. Ballanger, S. Thobois, E. Broussolle, et P. Boulinguez. 2013. « Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus, but not Dopaminergic Medication, Improves Proactive Inhibitory Control of Movement Initiation in Parkinson's Disease ». *Neurotherapeutics* 10 (1): 154-67.
- Feigin, A., A.Antonini, M. Fukuda, R. De Notaris, R. Benti, G. Pezzoli, M. Mentis, J. Moeller, et D. Eidelberg. 2002. « Tc-99m Ethylene Cysteinate Dimer SPECT in the Differential Diagnosis of Parkinsonism ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 17 (6): 1265-70.
- Fernandez-Duque, D, et M I Posner. 1997. « Relating the Mechanisms of Orienting and Alerting ». *Neuropsychologia* 35 (4): 477-86.
- Ferraye, M. U., B. Debû, V. Fraix, L. Goetz, C. Ardouin, J. Yelnik, C. Henry-Lagrange, et al. 2010. « Effects of Pedunclopontine Nucleus Area Stimulation on Gait Disorders in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 133 (Pt 1): 205-14.
- Filevich, E., et P. Haggard. 2012. « Grin and Bear It! Neural Consequences of a Voluntary Decision to Act or Inhibit Action ». *Experimental Brain Research* 223 (3): 341-51. d
- Filion, M. 1979. « Effects of Interruption of the Nigrostriatal Pathway and of Dopaminergic Agents on the Spontaneous Activity of Globus Pallidus Neurons in the Awake Monkey ». *Brain Research* 178 (2-3): 425-41.
- Filippi, L., C.Manni, M. Pierantozzi, L. Brusa, R. Danieli, P. Stanzione, et O. Schillaci. 2005. « 123I-FP-CIT Semi-Quantitative SPECT Detects Preclinical Bilateral Dopaminergic Deficit in Early Parkinson's Disease with Unilateral Symptoms ». *Nuclear Medicine Communications* 26 (5): 421-26.
- Fisher, C. M. 2000. « Alien Hand Phenomena: A Review with the Addition of Six Personal Cases ». *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 27 (3): 192-203.
- Floden, D., et D. T. Stuss. 2006. « Inhibitory Control Is Slowed in Patients with Right Superior Medial Frontal Damage ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 18 (11): 1843-49.
- Florin, E., R. Erasmi, C. Reck, M. Maarouf, A. Schnitzler, G. R. Fink, et L. Timmermann. 2013. « Does Increased Gamma Activity in Patients Suffering from Parkinson's Disease Counteract the Movement Inhibiting Beta Activity? ». *Neuroscience* 237 (mai): 42-50.
- Fogelson, N., A. A. Kühn, P. Silberstein, P. Dowsey Limousin, M. Hariz, T. Trottenberg, A. Kupsch, et P.Brown. 2005. « Frequency Dependent Effects of Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease ». *Neuroscience Letters* 382 (1-2): 5-9.

- Follett, K. A., F. M. Weaver, M. Stern, K. Hur, C. L. Harris, P. Luo, W. J. Marks, et al. 2010. « Pallidal versus Subthalamic Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease ». *The New England Journal of Medicine* 362 (22): 2077-91.
- Fornai, F., A. Bandettini di Poggio, A. Pellegrini, S. Ruggieri, et A. Paparelli. 2007. « Noradrenaline in Parkinson's Disease: From Disease Progression to Current Therapeutics ». *Current Medicinal Chemistry* 14 (22): 2330-34.
- Fornai, F., F. Vaglini, R. Maggio, U. Bonuccelli, et G. U. Corsini. 1996. « Excitatory Amino Acids and MPTP Toxicity ». *Advances in Neurology* 69: 167-76.
- Forstmann, B.U., S. Brown, G. Dutilh, J. Neumann, et E.-J. Wagenmakers. 2010. « The Neural Substrate of Prior Information in Perceptual Decision Making: A Model-Based Analysis ». *Frontiers in Human Neuroscience* 4: 40.
- Foutz, A. S., J. B. Delashaw, C. Guilleminault, et W. C. Dement. 1981. « Monoaminergic Mechanisms and Experimental Cataplexy ». *Annals of Neurology* 10 (4): 369-76.
- Fox, S. H., B. Henry, M. P. Hill, D. Peggs, A. R. Crossman, et J. M. Brotchie. 2001. « Neural Mechanisms Underlying Peak-Dose Dyskinesia Induced by Levodopa and Apomorphine Are Distinct: Evidence from the Effects of the $\alpha(2)$ Adrenoceptor Antagonist Idazoxan ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 16 (4): 642-50.
- Fox, S. H., A. E. Lang, et J. M. Brotchie. 2006. « Translation of Nondopaminergic Treatments for Levodopa-Induced Dyskinesia from MPTP-Lesioned Nonhuman Primates to Phase IIa Clinical Studies: Keys to Success and Roads to Failure ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (10): 1578-94.
- Frank, M. J. 2006. « Hold Your Horses: A Dynamic Computational Role for the Subthalamic Nucleus in Decision Making ». *Neural Networks: The Official Journal of the International Neural Network Society* 19 (8): 1120-36.
- Frank, M. J., J. Samanta, A. Moustafa, et S. J. Sherman. 2007. « Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism ». *Science (New York, N.Y.)* 318 (5854): 1309-12.
- Fransson, P., et G. Marrelec. 2008. « The Precuneus/posterior Cingulate Cortex Plays a Pivotal Role in the Default Mode Network: Evidence from a Partial Correlation Network Analysis ». *NeuroImage* 42 (3): 1178-84.
- Friedman, A., et J. Sienkiewicz. 1991. « Psychotic Complications of Long-Term Levodopa Treatment of Parkinson's Disease ». *Acta Neurologica Scandinavica* 84 (2): 111-13.
- Gallea, C., T. Popa, C. Hubsch, R. Valabregue, V. Brochard, P. Kundu, B. Schmitt, et al. 2013. « RAD51 Deficiency Disrupts the Corticospinal Lateralization of Motor Control ». *Brain: A Journal of Neurology* 136 (Pt 11): 3333-46.
- Gandhi, S., et N. W. Wood. 2005. « Molecular Pathogenesis of Parkinson's Disease ». *Human Molecular Genetics* 14 Spec No. 2 (octobre): 2749-55.
- Garavan, H., T. J. Ross, et E. A. Stein. 1999. « Right Hemispheric Dominance of Inhibitory Control: An Event-Related Functional MRI Study ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96 (14): 8301-6.
- George, S., N.L. Rey, N. Reichenbach, J. A. Steiner, et P. Brundin. 2013. « A-Synuclein: The Long Distance Runner ». *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)* 23 (3): 350-57.
- Georgiou-Karistianis, N., K. E. Hoy, J. L. Bradshaw, M. Farrow, E. Chiu, A. Churchyard, P. B. Fitzgerald, et C. A. Armatas. 2004. « Motor Overflow in Huntington's Disease ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75 (6): 904-6.
- Georgopoulos, A. P., M. R. DeLong, et M. D. Crutcher. 1983. « Relations between Parameters of Step-Tracking Movements and Single Cell Discharge in the Globus

- Pallidus and Subthalamic Nucleus of the Behaving Monkey ». *The Journal of Neuroscience* 3 (8): 1586-98.
- Gerardin, E., J-B Pochon, J-B Poline, L.Tremblay, P-F Van de Moortele, R. Levy, B. Dubois, D. Le Bihan, et S. Lehericy. 2004. « Distinct Striatal Regions Support Movement Selection, Preparation and Execution ». *Neuroreport* 15 (15): 2327-31.
- Gerfen, C. R., T. M. Engber, L. C. Mahan, Z. Susel, T. N. Chase, F. J. Monsma, et D. R. Sibley. 1990. « D1 and D2 Dopamine Receptor-Regulated Gene Expression of Striatonigral and Striatopallidal Neurons ». *Science (New York, N.Y.)* 250 (4986): 1429-32.
- Gervais-Bernard, H., J.Xie-Brustolin, P. Mertens, G. Polo, H.Klinger, D. Adamec, E. Broussolle, et S.Thobois. 2009. « Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation in Advanced Parkinson's Disease: Five Year Follow-Up ». *Journal of Neurology* 256 (2): 225-33.
- Ghilardi, M F, M Alberoni, M Rossi, M Franceschi, C Mariani, et F Fazio. 2000. « Visual Feedback Has Differential Effects on Reaching Movements in Parkinson's and Alzheimer's Disease ». *Brain Research* 876 (1-2): 112-23.
- Gottlich, M., T. F. Munte, M. Heldmann, M. Kasten, J. Hagenah, et U. M. Kramer. 2013. « Altered Resting State Brain Networks in Parkinson's Disease ». *PLoS ONE* 8 (10).
- Grady, Ch.L, M.V Springer, D.Hongwanishkul, A. R. McIntosh, et G. Winocur. 2006. « Age-Related Changes in Brain Activity across the Adult Lifespan ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 18 (2): 227-41.
- Graybiel, A M, T Aosaki, A W Flaherty, et M Kimura. 1994. « The Basal Ganglia and Adaptive Motor Control ». *Science (New York, N.Y.)* 265 (5180): 1826-31.
- Grimbergen, Y.A M, J W. Langston, R.A C. Roos, et B.R Bloem. 2009. « Postural Instability in Parkinson's Disease: The Adrenergic Hypothesis and the Locus Coeruleus ». *Expert Review of Neurotherapeutics* 9 (2): 279-90.
- Guehl, D., M. Pessiglione, C. François, J. Yelnik, E. C. Hirsch, J. Féger, et L. Tremblay. 2003. « Tremor-Related Activity of Neurons in the "Motor" Thalamus: Changes in Firing Rate and Pattern in the MPTP Vervet Model of Parkinsonism ». *The European Journal of Neuroscience* 17 (11): 2388-2400.
- Guttmann, E., W. S. Maclay, et A. B. Stokes. 1939. « persistent mirror movements as a heredo-familial disorders ». *Journal of Neurology and Psychiatry* 2 (1): 13-24.
- Haapalinna, A., T. Leino, et E. Heinonen. 2003. « The Alpha 2-Adrenoceptor Antagonist Atipamezole Potentiates Anti-Parkinsonian Effects and Can Reduce the Adverse Cardiovascular Effects of Dopaminergic Drugs in Rats ». *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology* 368 (5): 342-51.
- Haehner, A., S. Boesveldt, H. W. Berendse, A. Mackay-Sim, J. Fleischmann, P. A. Silburn, A. N. Johnston, et al. 2009. « Prevalence of Smell Loss in Parkinson's Disease--a Multicenter Study ». *Parkinsonism & Related Disorders* 15 (7): 490-94.
- Hallett, M. 1990. « Clinical Neurophysiology of Akinesia ». *Revue Neurologique* 146 (10): 585-90.
- Hallett, P.J, et J M Brotchie. 2007. « Striatal Delta Opioid Receptor Binding in Experimental Models of Parkinson's Disease and Dyskinesia ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (1): 28-40.
- Halliday, G. M., V.Macdonald, et J.M. Henderson. 2005. « A Comparison of Degeneration in Motor Thalamus and Cortex between Progressive Supranuclear Palsy and Parkinson's Disease ». *Brain* 128 (10): 2272-80.

- Hallworth, N. E., et M.D. Bevan. 2005. « Globus Pallidus Neurons Dynamically Regulate the Activity Pattern of Subthalamic Nucleus Neurons through the Frequency-Dependent Activation of Postsynaptic GABAA and GABAB Receptors ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 25 (27): 6304-15.
- Hamada, I, M R DeLong, et N Mano. 1990. « Activity of Identified Wrist-Related Pallidal Neurons during Step and Ramp Wrist Movements in the Monkey ». *Journal of Neurophysiology* 64 (6): 1892-1906.
- Hampshire, A., S.R. Chamberlain, M. M. Monti, J. Duncan, et A.M. Owen. 2010. « The Role of the Right Inferior Frontal Gyrus: Inhibition and Attentional Control ». *NeuroImage* 50 (3): 1313-19.
- Hanakawa, T., H. Fukuyama, Y. Katsumi, M. Honda, et H. Shibasaki. 1999. « Enhanced Lateral Premotor Activity during Paradoxical Gait in Parkinson's Disease ». *Annals of Neurology* 45 (3): 329-36.
- Haslinger, B, P Erhard, N Kämpfe, H Boecker, E Rummeny, M Schwaiger, B Conrad, et A O Ceballos-Baumann. 2001. « Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging in Parkinson's Disease before and after Levodopa ». *Brain: A Journal of Neurology* 124 (Pt 3): 558-70.
- Hawkes, C. H., K. Del Tredici, et H. Braak. 2007. « Parkinson's Disease: A Dual-Hit Hypothesis ». *Neuropathology and Applied Neurobiology* 33 (6): 599-614.
- Helmich, R. C, L.C Derikx, M. Bakker, R. Scheeringa, B.R Bloem, et I. Toni. 2010. « Spatial Remapping of Cortico-Striatal Connectivity in Parkinson's Disease ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 20 (5): 1175-86.
- Herz, D. M, S. B Eickhoff, A. Løkkegaard, et H.R Siebner. 2013. « Functional Neuroimaging of Motor Control in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis ». *Human Brain Mapping*, octobre.
- Herzog, J., J. Volkmann, P. Krack, F. Kopper, M. Pötter, D. Lorenz, M. Steinbach, et al. 2003. « Two-Year Follow-up of Subthalamic Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18 (11): 1332-37.
- Herzog, J., P. H. Weiss, A. Assmus, B. Wefer, C. Seif, P. M. Braun, H. Herzog, J. Volkmann, Günther Deuschl, et Gereon R. Fink. 2006. « Subthalamic Stimulation Modulates Cortical Control of Urinary Bladder in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 129 (Pt 12): 3366-75.
- Hikosaka, O., et M. Isoda. 2010. « Switching from Automatic to Controlled Behavior: Cortico-Basal Ganglia Mechanisms ». *Trends in Cognitive Sciences* 14 (4): 154-61.
- Hill, M P, et J M Brotchie. 1999. « The Adrenergic Receptor Agonist, Clonidine, Potentiates the Anti-Parkinsonian Action of the Selective Kappa-Opioid Receptor Agonist, Enadoline, in the Monoamine-Depleted Rat ». *British Journal of Pharmacology* 128 (7): 1577-85.
- Hirano, S., K.o Asanuma, Y. Ma, C. Tang, A. Feigin, V. Dhawan, M. Carbon, et D. Eidelberg. 2008. « Dissociation of Metabolic and Neurovascular Responses to Levodopa in the Treatment of Parkinson's Disease ». *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience* 28 (16): 4201-9.
- Hirsch, E, A M Graybiel, et Y A Agid. 1988. « Melanized Dopaminergic Neurons Are Differentially Susceptible to Degeneration in Parkinson's Disease ». *Nature* 334 (6180): 345-48.

- Hobson, J A, R W McCarley, et P W Wyzinski. 1975. « Sleep Cycle Oscillation: Reciprocal Discharge by Two Brainstem Neuronal Groups ». *Science (New York, N.Y.)* 189 (4196): 55-58.
- Hollerman, J. R., L. Tremblay, et W. Schultz. 1998. « Influence of Reward Expectation on Behavior-Related Neuronal Activity in Primate Striatum ». *Journal of Neurophysiology* 80 (2): 947-63.
- Holtbernd, F., J-F Gagnon, R.B. Postuma, Y. Ma, C.C. Tang, A. Feigin, V.Dhawan, et al. 2014. « Abnormal Metabolic Network Activity in REM Sleep Behavior Disorder ». *Neurology* 82 (7): 620-27.
- Hornykiewicz, O. 1975. « Brain Monoamines and Parkinsonism ». *National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series*, n° 3 (novembre): 13-21.
- Hosokai, Y., Y. Nishio, K. Hirayama, A. Takeda, T. Ishioka, Y.Sawada, K. Suzuki, et al. 2009. « Distinct Patterns of Regional Cerebral Glucose Metabolism in Parkinson's Disease with and without Mild Cognitive Impairment ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24 (6): 854-62.
- Huang, C, P Mattis, K Perrine, N Brown, V Dhawan, et D Eidelberg. 2008. « Metabolic Abnormalities Associated with Mild Cognitive Impairment in Parkinson Disease ». *Neurology* 70 (16 Pt 2): 1470-77.
- Iadecola, C. 1998. « Neurogenic Control of the Cerebral Microcirculation: Is Dopamine Minding the Store? ». *Nature Neuroscience* 1 (4): 263-65.
- Iranzo, A., A. Fernández-Arcos, E.Tolosa, M. Serradell, J. Luis Molinuevo, F. Valdeoriola, E. Gelpi, et al. 2014. « Neurodegenerative Disorder Risk in Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder: Study in 174 Patients ». *PloS One* 9 (2): e89741.
- Isaias, I. U., R. Benti, R. Cilia, M. Canesi, G. Marotta, P. Gerundini, G. Pezzoli, et A. Antonini. 2007. « [123I]FP-CIT Striatal Binding in Early Parkinson's Disease Patients with Tremor vs. Akinetic-Rigid Onset ». *Neuroreport* 18 (14): 1499-1502.
- Ishibashi, K., K. Oda, K. Ishiwata, et K. Ishii. 2014. « Comparison of Dopamine Transporter Decline in a Patient with Parkinson's Disease and Normal Aging Effect ». *Journal of the Neurological Sciences* 339 (1-2): 207-9.
- Jaffard, M., A. Benraiss, M. Longcamp, J-L Velay, et P. Boulinguez. 2007. « Cueing Method Biases in Visual Detection Studies ». *Brain Research* 1179 (novembre): 106-18.
- Jaffard, M., M. Longcamp, J-L. Velay, J-L. Anton, M. Roth, B. Nazarian, et P. Boulinguez. 2008. « Proactive Inhibitory Control of Movement Assessed by Event-Related fMRI ». *NeuroImage* 42 (3): 1196-1206.
- Jahanshahi, M, C M Ardouin, R G Brown, J C Rothwell, J Obeso, A Albanese, M C Rodriguez-Oroz, et al. 2000. « The Impact of Deep Brain Stimulation on Executive Function in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 123 (Pt 6) (juin): 1142-54.
- Jahanshahi, M., R. G. Brown, et C. D. Marsden. 1992. « Simple and Choice Reaction Time and the Use of Advance Information for Motor Preparation in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 115 (Pt 2) (avril): 539-64.
- Jahanshahi, M., I. H. Jenkins, R. G. Brown, C. D. Marsden, R. E. Passingham, et D. J. Brooks. 1995. « Self-Initiated versus Externally Triggered Movements. I. An Investigation Using Measurement of Regional Cerebral Blood Flow with PET and Movement-Related Potentials in Normal and Parkinson's Disease Subjects ». *Brain: A Journal of Neurology* 118 (Pt 4) (août): 913-33.
- Jankovic, J. 2008. « Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79 (4): 368-76.

- Jellinger, Kurt A. 2009. « Formation and Development of Lewy Pathology: A Critical Update ». *Journal of Neurology* 256 Suppl 3 (août): 270-79.
- Jenkinson, Ned, Dipankar Nandi, R. Chris Miall, John F. Stein, et Tipu Z. Aziz. 2004. « Pedunculopontine Nucleus Stimulation Improves Akinesia in a Parkinsonian Monkey ». *Neuroreport* 15 (17): 2621-24.
- Jenner, P., M. Sheehy, et C. D. Marsden. 1983. « Noradrenaline and 5-hydroxytryptamine modulation of brain dopamine function ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 15 (Suppl 2): 277S - 289S.
- Johnson, M. T., A. N. Kipnis, M. C. Lee, R. B. Loewenson, et T. J. Ebner. 1991. « Modulation of the Stretch Reflex during Volitional Sinusoidal Tracking in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 114 (Pt 1B) (février): 443-60.
- Johnston, P. W. 1948. « Hereditary Mirror Movements; Report of Case ». *Bulletin of the Los Angeles Neurological Society* 13 (2): 119-21.
- Johnston, T.H, S. H Fox, M. J Piggott, J.-M. Savola, et Jonathan M Brotchie. 2010. « The A₂ Adrenergic Antagonist Fipamezole Improves Quality of Levodopa Action in Parkinsonian Primates ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 (13): 2084-93.
- Joundi, R. A., N. Jenkinson, J-S.Brittain, T. Z. Aziz, et P. Brown. 2012. « Driving Oscillatory Activity in the Human Cortex Enhances Motor Performance ». *Current Biology: CB* 22 (5): 403-7.
- Kasper, S, N el Giamal, et E Hilger. 2000. « Reboxetine: The First Selective Noradrenaline Re-Uptake Inhibitor ». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 1 (4): 771-82.
- Kehagia, A. A., C. R. Housden, R.Regenthal, R. A. Barker, Ulrich Müller, James Rowe, Barbara J. Sahakian, et Trevor W. Robbins. 2014. « Targeting Impulsivity in Parkinson's Disease Using Atomoxetine ». *Brain: A Journal of Neurology* 137 (Pt 7): 1986-97.
- Kenemans, J. L., E. M. Bekker, M. Lijffijt, C. C. E. Overtoom, L. M. Jonkman, et M. N. Verbaten. 2005. « Attention Deficit and Impulsivity: Selecting, Shifting, and Stopping ». *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology* 58 (1): 59-70.
- Khalsa, S., S. D. Mayhew, M. Chechlacz, M. Bagary, et A. P. Bagshaw. 2013. « The Structural and Functional Connectivity of the Posterior Cingulate Cortex: Comparison between Deterministic and Probabilistic Tractography for the Investigation of Structure-Function Relationships ». *NeuroImage*, décembre.
- Khan, S., S. S. Gill, L. Mooney, P. White, A. Whone, D. J. Brooks, et N. Pavese. 2012. « Combined Pedunculopontine-Subthalamic Stimulation in Parkinson Disease ». *Neurology* 78 (14): 1090-95.
- Kimura, M, J Rajkowski, et E Everts. 1984. « Tonicly discharging putamen neurons exhibit set-dependent responses. ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81 (15): 4998-5001.
- Kim, Y-H., S.Ho Jang, Y. Chang, W. M. Byun, S. Son, et S. Ho Ahn. 2003. « Bilateral Primary Sensori-Motor Cortex Activation of Post-Stroke Mirror Movements: An fMRI Study ». *Neuroreport* 14 (10): 1329-32.
- Kish, S J, K Shannak, et O Hornykiewicz. 1988. « Uneven Pattern of Dopamine Loss in the Striatum of Patients with Idiopathic Parkinson's Disease. Pathophysiologic and Clinical Implications ». *The New England Journal of Medicine* 318 (14): 876-80.
- Klein, C., et K. Lohmann-Hedrich. 2007. « Impact of Recent Genetic Findings in Parkinson's Disease ». *Current Opinion in Neurology* 20 (4): 453-64.

- Klein, C., et M. G Schlossmacher. 2007. « Parkinson Disease, 10 Years after Its Genetic Revolution: Multiple Clues to a Complex Disorder ». *Neurology* 69 (22): 2093-2104.
- Klockgether, T, M Borutta, H Rapp, S Spieker, et J Dichgans. 1995. « A Defect of Kinesthesia in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 10 (4): 460-65.
- Knie, B., M T. Mitra, K. Logishetty, et K. R. Chaudhuri. 2011. « Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease ». *CNS Drugs* 25 (3): 203-12.
- Knutson, B., G. W. Fong, C. M. Adams, J. L. Varner, et D. Hommer. 2001. « Dissociation of Reward Anticipation and Outcome with Event-Related fMRI ». *Neuroreport* 12 (17): 3683-87.
- Koerts, J., K. L. Leenders, M. Koning, A. T. Portman, et M. van Beilen. 2007. « Striatal Dopaminergic Activity (FDOPA-PET) Associated with Cognitive Items of a Depression Scale (MADRS) in Parkinson's Disease ». *The European Journal of Neuroscience* 25 (10): 3132-36.
- Koller, W C, J T Hutton, E Tolosa, et R Capilldeo. 1999. « Immediate-Release and Controlled-Release Carbidopa/levodopa in PD: A 5-Year Randomized Multicenter Study. Carbidopa/Levodopa Study Group ». *Neurology* 53 (5): 1012-19.
- Krack, P., A. Batir, N. Van Blercom, S. Chabardes, V. Fraix, C. Ardouin, A. Koudsie, et al. 2003. « Five-Year Follow-up of Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson's Disease ». *The New England Journal of Medicine* 349 (20): 1925-34.
- Krack, P., M. I. Hariz, C. Baunez, J. Guridi, et J. A. Obeso. 2010. « Deep Brain Stimulation: From Neurology to Psychiatry? ». *Trends in Neurosciences* 33 (10): 474-84.
- Krampf, K., B. Mohammadi, L. Komissarow, R. Dengler, et J. Bufler. 2004. « Mirror Movements and Ipsilateral Motor Evoked Potentials in ALS ». *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders: Official Publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases* 5 (3): 154-63.
- Krams, M., R. Quinton, J. Ashburner, K. J. Friston, R. S. Frackowiak, P. M. Bouloux, et R. E. Passingham. 1999. « Kallmann's Syndrome: Mirror Movements Associated with Bilateral Corticospinal Tract Hypertrophy ». *Neurology* 52 (4): 816-22.
- Krams, M., R. Quinton, M. J. Mayston, L. M. Harrison, R. J. Dolan, P. M. Bouloux, J. A. Stephens, R. S. Frackowiak, et R. E. Passingham. 1997. « Mirror Movements in X-Linked Kallmann's Syndrome. II. A PET Study ». *Brain: A Journal of Neurology* 120 (Pt 7) (juillet): 1217-28.
- Kravitz, A.V., B. S. Freeze, P.R. L. Parker, K. Kay, M. T. Thwin, K. Deisseroth, et A. C. Kreitzer. 2010. « Regulation of Parkinsonian Motor Behaviours by Optogenetic Control of Basal Ganglia Circuitry ». *Nature* 466 (7306): 622-26.
- Kreiss, D. S., C. W. Mastropietro, S. S. Rawji, et J. R. Walters. 1997. « The Response of Subthalamic Nucleus Neurons to Dopamine Receptor Stimulation in a Rodent Model of Parkinson's Disease ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 17 (17): 6807-19.
- Kühn, A. A., A. Kupsch, G. H. Schneider, et P. Brown. 2006. « Reduction in Subthalamic 8-35 Hz Oscillatory Activity Correlates with Clinical Improvement in Parkinson's Disease ». *The European Journal of Neuroscience* 23 (7): 1956-60.
- Kühn, A. A., T. Trottenberg, A. Kivi, A. Kupsch, G. H. Schneider, et P. Brown. 2005. « The Relationship between Local Field Potential and Neuronal Discharge in the Subthalamic Nucleus of Patients with Parkinson's Disease ». *Experimental Neurology* 194 (1): 212-20.

- Kühn, S.e, P. Haggard, et M. Brass. 2009. « Intentional Inhibition: How the “Veto-Area” Exerts Control ». *Human Brain Mapping* 30 (9): 2834-43.
- Lauterbach, E. C., A. Freeman, et R. L. Vogel. 2003. « Correlates of Generalized Anxiety and Panic Attacks in Dystonia and Parkinson Disease ». *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology* 16 (4): 225-33.
- Lebouvier, T., T.Chauvette, S. Paillusson, C. Duyckaerts, S.Bruley des Varannes, M. Neunlist, et P. Derkinderen. 2009. « The Second Brain and Parkinson’s Disease ». *The European Journal of Neuroscience* 30 (5): 735-41.
- Lees, A J, K M Shaw, et G M Stern. 1977. « “Off Period” Dystonia and “on Period” Choreoathetosis in Levodopa-Treated Patients with Parkinson’s Disease ». *Lancet* 2 (8046): 1034.
- Lehéricy, St., E. Bardinnet, L.Tremblay, P-F. Van de Moortele, J-B.Pochon, D. Dormont, D-S. Kim, J.Yelnik, et K. Ugurbil. 2006. « Motor Control in Basal Ganglia Circuits Using fMRI and Brain Atlas Approaches ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 16 (2): 149-61.
- Le Jeune, F, D Drapier, A Bourguignon, J Péron, H Mesbah, S Drapier, P Sauleau, et al. 2009. « Subthalamic Nucleus Stimulation in Parkinson Disease Induces Apathy: A PET Study ». *Neurology* 73 (21): 1746-51.
- Lemke, M.R. 2002. « Effect of Reboxetine on Depression in Parkinson’s Disease Patients ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 63 (4): 300-304.
- Lemke, M. R., G. Fuchs, I. Gemende, B. Herting, C. Oehlwein, H. Reichmann, J. Rieke, et J. Volkmann. 2004. « Depression and Parkinson’s Disease ». *Journal of Neurology* 251 Suppl 6 (septembre): VI/24-27.
- Levy, B. J., et A. D. Wagner. 2011. « Cognitive Control and Right Ventrolateral Prefrontal Cortex: Reflexive Reorienting, Motor Inhibition, and Action Updating ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1224 (avril): 40-62.
- Levy, R., W. D. Hutchison, A. M. Lozano, et J. O. Dostrovsky. 2000. « High-Frequency Synchronization of Neuronal Activity in the Subthalamic Nucleus of Parkinsonian Patients with Limb Tremor ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20 (20): 7766-75.
- Levy, R., et B. Dubois. 2006. « Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex-Basal Ganglia Circuits ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 16 (7): 916-28.
- Li, C-S.Ray, P. Yan, R. Sinha, et T-W. Lee. 2008. « Subcortical Processes of Motor Response Inhibition during a Stop Signal Task ». *NeuroImage* 41 (4): 1352-63.
- J Espay, C. A. Gunraj, P. K. Pal, D. I. Cunic, A. E. Lang, et R. Chen. 2007. « Interhemispheric and Ipsilateral Connections in Parkinson’s Disease: Relation to Mirror Movements ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (6): 813-21.
- Limousin, P, J Greene, P Pollak, J Rothwell, A L Benabid, et R Frackowiak. 1997. « Changes in Cerebral Activity Pattern due to Subthalamic Nucleus or Internal Pallidum Stimulation in Parkinson’s Disease ». *Annals of Neurology* 42 (3): 283-91.
- Limousin, P., P. Krack, P. Pollak, A. Benazzouz, C. Ardouin, D. Hoffmann, et A. L. Benabid. 1998. « Electrical Stimulation of the Subthalamic Nucleus in Advanced Parkinson’s Disease ». *The New England Journal of Medicine* 339 (16): 1105-11..
- Limousin, P., P. Pollak, A. Benazzouz, D. Hoffmann, J. F. Le Bas, E. Broussolle, J. E. Perret, et A. L. Benabid. 1995. « Effect of Parkinsonian Signs and Symptoms of Bilateral Subthalamic Nucleus Stimulation ». *Lancet* 345 (8942): 91-95.

- Linazasoro, G, et K L Leenders. 2004. « PET Studies and Physiopathology of Motor Fluctuations in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 127 (Pt 8): E15; author reply E16.
- Linazasoro, G. 2009. « Dopamine Dysregulation Syndrome and Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson Disease: Common Consequences of Anomalous Forms of Neural Plasticity ». *Clinical Neuropharmacology* 32 (1): 22-27.
- Lindgren, Hanna S, Daniel R Andersson, Sören Lagerkvist, Hans Nissbrandt, et M Angela Cenci. 2010. « L-DOPA-Induced Dopamine Efflux in the Striatum and the Substantia Nigra in a Rat Model of Parkinson's Disease: Temporal and Quantitative Relationship to the Expression of Dyskinesia ». *Journal of Neurochemistry* 112 (6): 1465-76.
- Lindvall, O., P. Brundin, H. Widner, S. Rehnström, B. Gustavii, R. Frackowiak, K. L. Leenders, G. Sawle, J. C. Rothwell, et C. D. Marsden. 1990. « Grafts of Fetal Dopamine Neurons Survive and Improve Motor Function in Parkinson's Disease ». *Science (New York, N.Y.)* 247 (4942): 574-77.
- Little, S., et P. Brown. 2012. « What Brain Signals Are Suitable for Feedback Control of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease? ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1265 (août): 9-24.
- Li, W., J. Liu, F. Skidmore, Y. Liu, J. Tian, et K. Li. 2010. « White Matter Microstructure Changes in the Thalamus in Parkinson Disease with Depression: A Diffusion Tensor MR Imaging Study ». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 31 (10): 1861-66.
- Ljungberg, T, et U Ungerstedt. 1976. « Sensory Inattention Produced by 6-Hydroxydopamine-Induced Degeneration of Ascending Dopamine Neurons in the Brain ». *Experimental Neurology* 53 (3): 585-600.
- Loane, C., K. Wu, P. Bain, D. J. Brooks, P. Piccini, et M. Politis. 2013. « Serotonergic Loss in Motor Circuitries Correlates with Severity of Action-Postural Tremor in PD ». *Neurology* 80 (20): 1850-55.
- Lo, C-C., L. Boucher, M. Paré, J. D Schall, et X-J. Wang. 2009. « Proactive Inhibitory Control and Attractor Dynamics in Countermanding Action: A Spiking Neural Circuit Model ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (28): 9059-71.
- Logan, G. D., W. B. Cowan, et K. A. Davis. 1984. « On the Ability to Inhibit Simple and Choice Reaction Time Responses: A Model and a Method ». *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance* 10 (2): 276-91.
- López-Azcárate, J., M. Tainta, M. C. Rodríguez-Oroz, M. Valencia, R. González, J. Guridi, J. Iriarte, J. A. Obeso, J. Artieda, et M. Alegre. 2010. « Coupling between Beta and High-Frequency Activity in the Human Subthalamic Nucleus May Be a Pathophysiological Mechanism in Parkinson's Disease ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 30 (19): 6667-77.
- Louis, E.D., E. Rios, et C. Henchcliffe. 2009. « Mirror Movements in Patients with Essential Tremor ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24 (15): 2211-17.
- Lozano, A.M., B. J. Snyder, C. Hamani, W. D. Hutchison, et J.O. Dostrovsky. 2010. « Basal Ganglia Physiology and Deep Brain Stimulation ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25 Suppl 1: S71-75.
- Luquin, M R, O Scipioni, J Vaamonde, O Gershanik, et J A Obeso. 1992. « Levodopa-Induced Dyskinesias in Parkinson's Disease: Clinical and Pharmacological Classification ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 7 (2): 117-24.

- Lustig, C., A. Z. Snyder, M. Bhakta, K. C. O'Brien, M. McAvoy, M. E. Raichle, J. C. Morris, et R. L. Buckner. 2003. « Functional deactivations: Change with age and dementia of the Alzheimer type ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (24): 14504-9.
- Majid, D. S. Adnan, Weidong Cai, Jody Corey-Bloom, et Adam R. Aron. 2013. « Proactive Selective Response Suppression Is Implemented via the Basal Ganglia ». *The Journal of Neuroscience* 33 (33): 13259-69.
- Mallet, N., B. Ballion, C. Le Moine, et F. Gonon. 2006. « Cortical Inputs and GABA Interneurons Imbalance Projection Neurons in the Striatum of Parkinsonian Rats ». *The Journal of Neuroscience* 26 (14): 3875-84.
- Mann, D M, et P O Yates. 1983. « Pathological Basis for Neurotransmitter Changes in Parkinson's Disease ». *Neuropathology and Applied Neurobiology* 9 (1): 3-19.
- Marques, A., O. Chassin, D. Morand, B. Pereira, B. Debilly, P. Derost, M. Ulla, J. J. Lemaire, et F. Durif. 2013. « Central Pain Modulation after Subthalamic Nucleus Stimulation: A Crossover Randomized Trial ». *Neurology* 81 (7): 633-40.
- Marsden, C D. 1982. « The Mysterious Motor Function of the Basal Ganglia: The Robert Wartenberg Lecture ». *Neurology* 32 (5): 514-39.
- . 1989. « Slowness of Movement in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 4 Suppl 1: S26-37.
- Marsden, C. D., A. Dolphin, R. C. Duvoisin, P. Jenner, et D. Tarsy. 1974. « Role of Noradrenaline in Levodopa Reversal of Reserpine Akinesia ». *Brain Research* 77 (3): 521-25.
- Marsden, C D, et J A Obeso. 1994. « The Functions of the Basal Ganglia and the Paradox of Stereotaxic Surgery in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 117 (Pt 4 (août): 877-97.
- Marshall, J F. 1979. « Somatosensory Inattention after Dopamine-Depleting Intracerebral 6-OHDA Injections: Spontaneous Recovery and Pharmacological Control ». *Brain Research* 177 (2): 311-24.
- Marsh, L., K. Biglan, M. Gerstenhaber, et J.R. Williams. 2009. « Atomoxetine for the Treatment of Executive Dysfunction in Parkinson's Disease: A Pilot Open-Label Study ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24 (2): 277-82.
- Matsumura, M.. 2005. « The Pedunculopontine Tegmental Nucleus and Experimental Parkinsonism. A Review ». *Journal of Neurology* 252 Suppl 4 (octobre): IV5-12.
- Matsuo, H., H. Takashima, M. Kishikawa, I. Kinoshita, M. Mori, M. Tsujihata, et S. Nagataki. 1991. « Pure Akinesia: An Atypical Manifestation of Progressive Supranuclear Palsy ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 54 (5): 397-400.
- Mavridis, M., A. D. Degryse, A. J. Lategan, M. R. Marien, et F. C. Colpaert. 1991. « Effects of Locus Coeruleus Lesions on Parkinsonian Signs, Striatal Dopamine and Substantia Nigra Cell Loss after 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine in Monkeys: A Possible Role for the Locus Coeruleus in the Progression of Parkinson's Disease ». *Neuroscience* 41 (2-3): 507-23.
- Mayeux, R, Y Stern, M Sano, L Cote, et J B Williams. 1987. « Clinical and Biochemical Correlates of Bradyphrenia in Parkinson's Disease ». *Neurology* 37 (7): 1130-34.
- Mayeux, R, Y Stern, J B Williams, L Cote, A Frantz, et I Dyrenfurth. 1986. « Clinical and Biochemical Features of Depression in Parkinson's Disease ». *The American Journal of Psychiatry* 143 (6): 756-59.

- Ma, Y., et D. Eidelberg. 2007. « Functional Imaging of Cerebral Blood Flow and Glucose Metabolism in Parkinson's Disease and Huntington's Disease ». *Molecular Imaging and Biology: MIB: The Official Publication of the Academy of Molecular Imaging* 9 (4): 223-33.
- Ma, Y., C. Tang, P. G. Spetsieris, V. Dhawan, et D. Eidelberg. 2007. « Abnormal Metabolic Network Activity in Parkinson's Disease: Test-Retest Reproducibility ». *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27 (3): 597-605.
- Mayston, M. J., L. M. Harrison, et J. A. Stephens. 1999. « A Neurophysiological Study of Mirror Movements in Adults and Children ». *Annals of Neurology* 45 (5): 583-94.
- Mazzoni, P., B. Shabbott, et J. Camilo Cortés. 2012. « Motor Control Abnormalities in Parkinson's Disease ». *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2 (6): a009282.
- Meissner, Wassilios G., Mark Frasier, Thomas Gasser, Christopher G. Goetz, Andres Lozano, Paola Piccini, José A. Obeso, et al. 2011. « Priorities in Parkinson's Disease Research ». *Nature Reviews. Drug Discovery* 10 (5): 377-93.
- Méneret, A., C. Depienne, F. Riant, O. Trouillard, D. Bouteiller, M. Cincotta, P. Bitoun, et al. 2014. « Congenital Mirror Movements: Mutational Analysis of RAD51 and DCC in 26 Cases ». *Neurology* 82 (22): 1999-2002.
- Merola, A., M. Zibetti, S. Angrisano, L. Rizzi, V. Ricchi, C. A. Artusi, M. Lanotte, M. G. Rizzone, et L. Lopiano. 2011. « Parkinson's Disease Progression at 30 Years: A Study of Subthalamic Deep Brain-Stimulated Patients ». *Brain: A Journal of Neurology* 134 (Pt 7): 2074-84.
- Michel, P.-P., E.-C. Hirsch, et Y. Agid. 2002. « [Parkinson's disease: cell death mechanisms] ». *Revue neurologique* 158 (122): 24-32.
- Middleton, F. A., et P. L. Strick. 1997. « New Concepts about the Organization of Basal Ganglia Output ». *Advances in Neurology* 74: 57-68.
- . 2000. « Basal Ganglia Output and Cognition: Evidence from Anatomical, Behavioral, and Clinical Studies ». *Brain and Cognition* 42 (2): 183-200.
- Middleton, Frank A., et Peter L. Strick. 2002. « Basal-Ganglia "Projections" to the Prefrontal Cortex of the Primate ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 12 (9): 926-35.
- Mink, J W, et W T Thach. 1991. « Basal Ganglia Motor Control. II. Late Pallidal Timing Relative to Movement Onset and Inconsistent Pallidal Coding of Movement Parameters ». *Journal of Neurophysiology* 65 (2): 301-29.
- Minzenberg, M. J., J.H. Yoon, et C.S. Carter. 2011. « Modafinil Modulation of the Default Mode Network ». *Psychopharmacology* 215 (1): 23-31.
- Mitchell, I. J., M. A. Sambrook, et A. R. Crossman. 1985. « Subcortical Changes in the Regional Uptake of [3H]-2-Deoxyglucose in the Brain of the Monkey during Experimental Choreiform Dyskinesia Elicited by Injection of a Gamma-Aminobutyric Acid Antagonist into the Subthalamic Nucleus ». *Brain: A Journal of Neurology* 108 (Pt 2) (juin): 405-22.
- Mitchell, S J, R T Richardson, F H Baker, et M R DeLong. 1987. « The Primate Globus Pallidus: Neuronal Activity Related to Direction of Movement ». *Experimental Brain Research* 68 (3): 491-505.
- Mizuno, Y, T Kondo, et H Mori. 1994. « Various Aspects of Motor Fluctuations and Their Management in Parkinson's Disease ». *Neurology* 44 (7 Suppl 6): S29-34.
- Moeller, J. R., T. Nakamura, M. J. Mentis, V. Dhawan, P. Spetsieris, A. Antonini, J. Missimer, K. L. Leenders, et D. Eidelberg. 1999. « Reproducibility of Regional

- Metabolic Covariance Patterns: Comparison of Four Populations ». *Journal of Nuclear Medicine* 40 (8): 1264-69.
- Moreau, C., A. Delval, L. Defebvre, K. Dujardin, A. Duhamel, G. Petyt, I. Vuillaume, et al. 2012. « Methylphenidate for Gait Hypokinesia and Freezing in Patients with Parkinson's Disease Undergoing Subthalamic Stimulation: A Multicentre, Parallel, Randomised, Placebo-Controlled Trial ». *Lancet Neurology* 11 (7): 589-96.
- Moro, E., C. Hamani, Y-Y. Poon, T. Al-Khairallah, J.O. Dostrovsky, W. D. Hutchison, et A. M. Lozano. 2010. « Unilateral Pedunculopontine Stimulation Improves Falls in Parkinson's Disease ». *Brain* 133 (1): 215-24.
- Morrish, P K, G V Sawle, et D J Brooks. 1996. « Regional Changes in [18F]dopa Metabolism in the Striatum in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 119 (Pt 6) (décembre): 2097-2103.
- Moskovitz, C., H. Moses, et H. L. Klawans. 1978. « Levodopa-Induced Psychosis: A Kindling Phenomenon ». *The American Journal of Psychiatry* 135 (6): 669-75.
- Müller, U, T Wächter, H Barthel, M Reuter, et D Y von Cramon. 2000. « Striatal [123I]beta-CIT SPECT and Prefrontal Cognitive Functions in Parkinson's Disease ». *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 107 (3): 303-19.
- Mure, H., S. Hirano, C. C. Tang, I. U. Isaias, A. Antonini, Y. Ma, V. Dhawan, et D. Eidelberg. 2011. « Parkinson's Disease Tremor-Related Metabolic Network: Characterization, Progression, and Treatment Effects ». *NeuroImage* 54 (2): 1244-53.
- Nachev, P., H. Wydell, K. O'Neill, M. Husain, et C. Kennard. 2007. « The Role of the Pre-Supplementary Motor Area in the Control of Action ». *NeuroImage* 36 Suppl 2: T155-63.
- Nagano-Saito, A., J. Liu, J. Doyon, et Al. Dagher. 2009. « Dopamine Modulates Default Mode Network Deactivation in Elderly Individuals during the Tower of London Task ». *Neuroscience Letters* 458 (1): 1-5.
- Nambu, A., et R. Llinas. 1994. « Electrophysiology of Globus Pallidus Neurons in Vitro ». *Journal of Neurophysiology* 72 (3): 1127-39.
- Narabayashi, H, T Kondo, T Nagatsu, A Hayashi, et T Suzuki. 1984. « DL-Threo-3,4-Dihydroxyphenylserine for Freezing Symptom in Parkinsonism ». *Advances in Neurology* 40: 497-502.
- Narabayashi, H, F Yokochi, T Ogawa, et T Igakura. 1991. « [Analysis of L-threo-3, 4-dihydroxyphenylserine effect on motor and psychological symptoms in Parkinson's disease] ». *Brain and nerve* 43 (3): 263-68.
- Navailles, S., Bernard B., C. Gross, et P. De Deurwaerdère. 2010. « Serotonergic Neurons Mediate Ectopic Release of Dopamine Induced by L-DOPA in a Rat Model of Parkinson's Disease ». *Neurobiology of Disease* 38 (1): 136-43.
- Nelles, G., S. C. Cramer, J. D. Schaechter, J. D. Kaplan, et S. P. Finklestein. 1998. « Quantitative Assessment of Mirror Movements after Stroke ». *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation* 29 (6): 1182-87.
- Nishi, K, T Kondo, et H Narabayashi. 1991. « Destruction of Norepinephrine Terminals in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine (MPTP)-Treated Mice Reduces Locomotor Activity Induced by L-Dopa ». *Neuroscience Letters* 123 (2): 244-47.
- Nurmi, E, H M Ruottinen, J Bergman, M Haaparanta, O Solin, P Sonninen, et J O Rinne. 2001. « Rate of Progression in Parkinson's Disease: A 6-[18F]fluoro-L-Dopa PET Study ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 16 (4): 608-15.

- Nutt, J G, J H Carter, L Van Houten, et W R Woodward. 1997. « Short- and Long-Duration Responses to Levodopa during the First Year of Levodopa Therapy ». *Annals of Neurology* 42 (3): 349-55.
- Obeso, I., L. Wilkinson, E. Casabona, M. Luisa Bringas, M. Álvarez, L. Álvarez, N. Pavón, et al. 2011. « Deficits in Inhibitory Control and Conflict Resolution on Cognitive and Motor Tasks in Parkinson's Disease ». *Experimental Brain Research* 212 (3): 371-84.
- Obeso, I., L. Wilkinson, E. Casabona, M. Speekenbrink, M. L. Bringas, M. Álvarez, L. Álvarez, et al. 2014. « The Subthalamic Nucleus and Inhibitory Control: Impact of Subthalamotomy in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 137 (Pt 5): 1470-80.
- Obeso, I., L. Wilkinson, et M. Jahanshahi. 2011. « Levodopa Medication Does Not Influence Motor Inhibition or Conflict Resolution in a Conditional Stop-Signal Task in Parkinson's Disease ». *Experimental Brain Research* 213 (4): 435-45.
- Obeso, I., L. Wilkinson, M-C. Rodríguez-Oroz, J. A. Obeso, et M. Jahanshahi. 2013. « Bilateral Stimulation of the Subthalamic Nucleus Has Differential Effects on Reactive and Proactive Inhibition and Conflict-Induced Slowing in Parkinson's Disease ». *Experimental Brain Research* 226 (3): 451-62.
- O'Brien, J.T., I. G. McKeith, Z. Walker, K. Tatsch, J. Booij, J. Darcourt, M. Marquardt, et C. Reininger. 2009. « Diagnostic Accuracy of 123I-FP-CIT SPECT in Possible Dementia with Lewy Bodies ». *The British Journal of Psychiatry* 194 (1): 34-39.
- O'Doherty, J.P., R. Deichmann, H. D. Critchley, et R. J. Dolan. 2002. « Neural Responses during Anticipation of a Primary Taste Reward ». *Neuron* 33 (5): 815-26.
- Oertel, W H, G U Höglinger, T Caraceni, F Girotti, T Eichhorn, A E Spottke, J C Krieg, et W Poewe. 2001. « Depression in Parkinson's Disease. An Update ». *Advances in Neurology* 86: 373-83.
- Olanow, C. W. 2007. « The Pathogenesis of Cell Death in Parkinson's Disease--2007 ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 Suppl 17 (septembre): S335-42.
- Olanow, C. W., et P. Brundin. 2013. « Parkinson's Disease and Alpha Synuclein: Is Parkinson's Disease a Prion-like Disorder? ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28 (1): 31-40.
- Ortega-Cubero, S., P. Clavero, C. Irurzun, R. Gonzalez-Redondo, J. Guridi, J. A. Obeso, et M. C. Rodriguez-Oroz. 2013. « Effect of Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus on Non-Motor Fluctuations in Parkinson's Disease: Two-Years' Follow-Up ». *Parkinsonism & Related Disorders* 19 (5): 543-47.
- Østergaard, K., et N. Aa Sunde. 2006. « Evolution of Parkinson's Disease during 4 Years of Bilateral Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21 (5): 624-31.
- Ostock, Corinne Y., David Lindenbach, Adam A. Goldenberg, Elias Kampton, et Christopher Bishop. 2014. « Effects of Noradrenergic Denervation by Anti-DBH-Saporin on Behavioral Responsivity to L-DOPA in the Hemi-Parkinsonian Rat ». *Behavioural Brain Research* 270 (août): 75-85.
- Oswal, Ashwini, Peter Brown, et Vladimir Litvak. 2013. « Synchronized Neural Oscillations and the Pathophysiology of Parkinson's Disease ». *Current Opinion in Neurology* 26 (6): 662-70.
- Ottaviani, Donatella, Dorina Tiple, Antonio Suppa, Carlo Colosimo, Giovanni Fabbrini, Massimo Cincotta, Giovanni Defazio, et Alfredo Berardelli. 2008. « Mirror Movements

- in Patients with Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (2): 253-58.
- Parent, A. 1990. « Extrinsic Connections of the Basal Ganglia ». *Trends in Neurosciences* 13 (7): 254-58.
- Park, In-Seok, In-Uk Song, Sang-Bong Lee, Kwang-Soo Lee, Hee-Tae Kim, et Joong-Seok Kim. 2009. « Mirror Movements and Involuntary Homolateral Limb Synkinesis in a Patient with Probable Creutzfeldt-Jakob Disease ». *Clinical Neurology and Neurosurgery* 111 (4): 380-83.
- Parsons, Thomas D., Steven A. Rogers, Alyssa J. Braaten, Steven Paul Woods, et Alexander I. Tröster. 2006. « Cognitive Sequelae of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis ». *The Lancet. Neurology* 5 (7): 578-88.
- Pavese, N, A H Evans, Y F Tai, G Hotton, D J Brooks, A J Lees, et P Piccini. 2006. « Clinical Correlates of Levodopa-Induced Dopamine Release in Parkinson Disease: A PET Study ». *Neurology* 67 (9): 1612-17.
- Payoux, Pierre, Philippe Remy, Philippe Damier, Malika Miloudi, Isabelle Loubinoux, Bernard Pidoux, Véronique Gaura, Olivier Rascol, Yves Samson, et Yves Agid. 2004. « Subthalamic Nucleus Stimulation Reduces Abnormal Motor Cortical Overactivity in Parkinson Disease ». *Archives of Neurology* 61 (8): 1307-13.
- Peppard, R F, W R Martin, C M Clark, G D Carr, P L McGeer, et D B Calne. 1990. « Cortical Glucose Metabolism in Parkinson's and Alzheimer's Disease ». *Journal of Neuroscience Research* 27 (4): 561-68.
- Perez Lloret, Santiago, et Olivier Rascol. 2010. « Pramipexole Extended-Release (once-Daily Formulation) for the Treatment of Parkinson's Disease ». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 11 (13): 2221-30.
- Pessiglione, Mathias, Virginie Czernecki, Bernard Pillon, Bruno Dubois, Michael Schüpbach, Yves Agid, et Léon Tremblay. 2005. « An Effect of Dopamine Depletion on Decision-Making: The Temporal Coupling of Deliberation and Execution ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 17 (12): 1886-96.
- Pessiglione, Mathias, Dominique Guehl, Etienne C. Hirsch, Jean Féger, et Léon Tremblay. 2004. « Disruption of Self-Organized Actions in Monkeys with Progressive MPTP-Induced Parkinsonism. I. Effects of Task Complexity ». *The European Journal of Neuroscience* 19 (2): 426-36.
- Pessiglione M and Tremblay L. 2009. « Effect of dopamine depletion on reward-seeking behavior: evidence from human and non-human primates ». In *Academic Press, Elsevier*, p: 51-77. JC Dreher and L Tremblay.
- Pinto, Serge, Murielle Ferraye, Robert Espesser, Valérie Fraix, Audrey Maillet, Jennifer Guirchoum, Deborah Layani-Zemour, et al. 2014. « Stimulation of the Pedunclopontine Nucleus Area in Parkinson's Disease: Effects on Speech and Intelligibility ». *Brain: A Journal of Neurology*, juillet.
- Pirker, Walter. 2003. « Correlation of Dopamine Transporter Imaging with Parkinsonian Motor Handicap: How Close Is It? ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 18 Suppl 7 (octobre): S43-51.
- Playford, E D, I H Jenkins, R E Passingham, J Nutt, R S Frackowiak, et D J Brooks. 1992. « Impaired Mesial Frontal and Putamen Activation in Parkinson's Disease: A Positron Emission Tomography Study ». *Annals of Neurology* 32 (2): 151-61.
- Pogosyan, A., F. Yoshida, C. C. Chen, I. Martinez-Torres, T. Foltynie, P. Limousin, L. Zrinzo, M. I. Hariz, et P. Brown. 2010. « Parkinsonian Impairment Correlates with

- Spatially Extensive Subthalamic Oscillatory Synchronization ». *Neuroscience* 171 (1): 245-57.
- Politis, M., et C/ Loane. 2011. « Serotonergic Dysfunction in Parkinson's Disease and Its Relevance to Disability ». *TheScientificWorldJournal* 11: 1726-34.
- Politis, M., K. Wu, C. Loane, D. J. Brooks, L. Kiferle, F. E. Turkheimer, P. Bain, S. Molloy, et P. Piccini. 2014. « Serotonergic mechanisms responsible for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease patients ». *The Journal of Clinical Investigation* 124 (3): 1340-49.
- Politis, M., K. Wu, C. Loane, F. E. Turkheimer, S. Molloy, D. J. Brooks, et P. Piccini. 2010. « Depressive Symptoms in PD Correlate with Higher 5-HTT Binding in Raphe and Limbic Structures ». *Neurology* 75 (21): 1920-27.
- Pollak, P., A. L. Benabid, C. Gross, D. M. Gao, A. Laurent, A. Benazzouz, D. Hoffmann, M. Gentil, et J. Perret. 1993. « [Effects of the stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease] ». *Revue Neurologique* 149 (3): 175-76.
- Pollok, B., V. Krause, W. Martsch, C. Wach, A. Schnitzler, et M. Südmeyer. 2012. « Motor-Cortical Oscillations in Early Stages of Parkinson's Disease ». *The Journal of Physiology* 590 (Pt 13): 3203-12.
- Priori, A., G. Foffani, A. Pesenti, F. Tamma, A. M. Bianchi, M. Pellegrini, M. Locatelli, K. A. Moxon, et R. M. Villani. 2004. « Rhythm-Specific Pharmacological Modulation of Subthalamic Activity in Parkinson's Disease ». *Experimental Neurology* 189 (2): 369-79.
- Quirk, M., et S. Wonnacott. 2011. « $\alpha 6\beta 2^*$ and $\alpha 4\beta 2^*$ Nicotinic Acetylcholine Receptors as Drug Targets for Parkinson's Disease ». *Pharmacological Reviews* 63 (4): 938-66.
- Raichle, M. E., A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, et G. L. Shulman. 2001. « A default mode of brain function ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2): 676-82.
- Raichle, M. E., et A. Z. Snyder. 2007. « A Default Mode of Brain Function: A Brief History of an Evolving Idea ». *NeuroImage* 37 (4): 1083-90; discussion 1097-99.
- Rajkowski, J., P. Kubiak, S. Ivanova, et G. Aston-Jones. 1998. « State-Related Activity, Reactivity of Locus Ceruleus Neurons in Behaving Monkeys ». *Advances in Pharmacology (San Diego, Calif.)* 42: 740-44.
- Rakshi, J. S., T. Uema, K. Ito, D. L. Bailey, P. K. Morrish, J. Ashburner, A. Dagher, I. H. Jenkins, K. J. Friston, et D. J. Brooks. 1999. « Frontal, Midbrain and Striatal Dopaminergic Function in Early and Advanced Parkinson's Disease A 3D [(18)F]dopa-PET Study ». *Brain: A Journal of Neurology* 122 (Pt 9) (septembre): 1637-50.
- Ramlackhansingh, A. F., S. K. Bose, I. Ahmed, F. E. Turkheimer, N. Pavese, et D. J. Brooks. 2011. « Adenosine 2A Receptor Availability in Dyskinetic and Nondyskinetic Patients with Parkinson Disease ». *Neurology* 76 (21): 1811-16.
- Rascol, O., I. Arnulf, H. Peyro-Saint Paul, C. Brefel-Courbon, M. Vidailhet, C. Thalamas, A. M. Bonnet, et al. 2001. « Idazoxan, an Alpha-2 Antagonist, and L-DOPA-Induced Dyskinesias in Patients with Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 16 (4): 708-13.
- Rasmussen, K., D. A. Morilak, et B. L. Jacobs. 1986. « Single Unit Activity of Locus Coeruleus Neurons in the Freely Moving Cat. I. During Naturalistic Behaviors and in Response to Simple and Complex Stimuli ». *Brain Research* 371 (2): 324-34.
- Ray, N. J., N. Jenkinson, S. Wang, P. Holland, J. S. Brittain, C. Joint, J. F. Stein, et T. Aziz. 2008. « Local Field Potential Beta Activity in the Subthalamic Nucleus of Patients with

- Parkinson's Disease Is Associated with Improvements in Bradykinesia after Dopamine and Deep Brain Stimulation ». *Experimental Neurology* 213 (1): 108-13.
- Raz, A., E. Vaadia, et H. Bergman. 2000. « Firing Patterns and Correlations of Spontaneous Discharge of Pallidal Neurons in the Normal and the Tremulous 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine Vervet Model of Parkinsonism ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20 (22): 8559-71.
- Redgrave, P., M. Rodriguez, Y. Smith, M. C. Rodriguez-Oroz, S. Lehericy, H. Bergman, Y. Agid, M. R. DeLong, et J. A. Obeso. 2010. « Goal-Directed and Habitual Control in the Basal Ganglia: Implications for Parkinson's Disease ». *Nature Reviews. Neuroscience* 11 (11): 760-72.
- Remy, P., M. Doder, A. Lees, N. Turjanski, et D. Brooks. 2005. « Depression in Parkinson's Disease: Loss of Dopamine and Noradrenaline Innervation in the Limbic System ». *Brain: A Journal of Neurology* 128 (Pt 6): 1314-22.
- Ribeiro, M.-J., M. Vidailhet, C. Loc'h, C. Dupel, J. P. Nguyen, M. Ponchant, F. Dollé, et al. 2002. « Dopaminergic Function and Dopamine Transporter Binding Assessed with Positron Emission Tomography in Parkinson Disease ». *Archives of Neurology* 59 (4): 580-86.
- Riekkinen, M., K. Kejonen, P. Jäkälä, H. Soininen, et P. Riekkinen Jr. 1998. « Reduction of Noradrenaline Impairs Attention and Dopamine Depletion Slows Responses in Parkinson's Disease ». *The European Journal of Neuroscience* 10 (4): 1429-35.
- Ringendahl, H., et T. Sierla. 1997. « [Freezing phenomenon in Parkinson disease] ». *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 65 (10): 435-45.
- Rinne, J. O., R. Portin, H. Ruottinen, E. Nurmi, J. Bergman, M. Haaparanta, et O. Solin. 2000. « Cognitive Impairment and the Brain Dopaminergic System in Parkinson Disease: [18F]fluorodopa Positron Emission Tomographic Study ». *Archives of Neurology* 57 (4): 470-75.
- Robinson, E. S. J., D. M. Eagle, A. C. Mar, A. Bari, G. Banerjee, X. Jiang, J. W. Dalley, et Trevor W. Robbins. 2008. « Similar Effects of the Selective Noradrenaline Reuptake Inhibitor Atomoxetine on Three Distinct Forms of Impulsivity in the Rat ». *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology* 33 (5): 1028-37.
- Rommelfanger, K. S., et D. Weinshenker. 2007. « Norepinephrine: The Redheaded Stepchild of Parkinson's Disease ». *Biochemical Pharmacology* 74 (2): 177-90.
- Romo, R., E. Scarnati, et W. Schultz. 1992. « Role of Primate Basal Ganglia and Frontal Cortex in the Internal Generation of Movements. II. Movement-Related Activity in the Anterior Striatum ». *Experimental Brain Research* 91 (3): 385-95.
- Rowe, J., K. E. Stephan, K. Friston, R. Frackowiak, A. Lees, et R. Passingham. 2002. « Attention to Action in Parkinson's Disease: Impaired Effective Connectivity among Frontal Cortical Regions ». *Brain: A Journal of Neurology* 125 (Pt 2): 276-89.
- Rubia, K., A. B. Smith, M. J. Brammer, et E. Taylor. 2003. « Right Inferior Prefrontal Cortex Mediates Response Inhibition While Mesial Prefrontal Cortex Is Responsible for Error Detection ». *NeuroImage* 20 (1): 351-58.
- Russmann, H., J. Ghika, J.-G. Villemure, B. Robert, J. Bogousslavsky, P. R. Burkhard, et F. J. G. Vingerhoets. 2004. « Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease Patients over Age 70 Years ». *Neurology* 63 (10): 1952-54.
- Sabatini, U, K Boulanouar, N Fabre, F Martin, C Carel, C Colonnese, L Bozzao, et al. 2000. « Cortical Motor Reorganization in Akinetic Patients with Parkinson's Disease: A Functional MRI Study ». *Brain: A Journal of Neurology* 123 (Pt 2) (février): 394-403.

- Sakagami, M., null Tsutsui Ki, J. Lauwereyns, M. Koizumi, S. Kobayashi, et O. Hikosaka. 2001. « A Code for Behavioral Inhibition on the Basis of Color, but Not Motion, in Ventrolateral Prefrontal Cortex of Macaque Monkey ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 21 (13): 4801-8.
- Samuel, M, A O Ceballos-Baumann, J Blin, T Uema, H Boecker, R E Passingham, et D J Brooks. 1997. « Evidence for Lateral Premotor and Parietal Overactivity in Parkinson's Disease during Sequential and Bimanual Movements. A PET Study ». *Brain: A Journal of Neurology* 120 (Pt 6) (juin): 963-76.
- Sandyk, R.. 1996. « Freezing of Gait in Parkinson's Disease is Improved by Treatment with Weak Electromagnetic Fields ». *International Journal of Neuroscience* 85 (1-2): 111-24.
- Sawamoto, N., P. Piccini, G. Hotton, N. Pavese, K. Thielemans, et D. J. Brooks. 2008. « Cognitive Deficits and Striato-Frontal Dopamine Release in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 131 (Pt 5): 1294-1302.
- Schapira, A. H. V. 2007. « Future Directions in the Treatment of Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 Suppl 17 (septembre): S385-91.
- Schapira, A. H V. 2008. « Mitochondria in the Aetiology and Pathogenesis of Parkinson's Disease ». *Lancet Neurology* 7 (1): 97-109. doi:10.1016/S1474-4422(07)70327-7.
- Scherman, D., C. Desnos, F. Darchen, P. Pollak, F. Javoy-Agid, et Y. Agid. 1989. « Striatal Dopamine Deficiency in Parkinson's Disease: Role of Aging ». *Annals of Neurology* 26 (4): 551-57..
- Schneider, J S. 1991. « Responses of Striatal Neurons to Peripheral Sensory Stimulation in Symptomatic MPTP-Exposed Cats ». *Brain Research* 544 (2): 297-302.
- Schrag, A., M. Jahansahi, et N. Quinn. 2000. « What Contributes to Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease? ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 69 (3): 308-12.
- Schuepbach, W. M. M., J. Rau, K. Knudsen, J. Volkmann, P. Krack, L. Timmermann, T. D. Hälbig, et al. 2013. « Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications ». *The New England Journal of Medicine* 368 (7): 610-22.
- Schultz, W., P. Apicella, E. Scarnati, et T. Ljungberg. 1992. « Neuronal Activity in Monkey Ventral Striatum Related to the Expectation of Reward ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 12 (12): 4595-4610.
- Schultz, W., et R. Romo. 1992. « Role of Primate Basal Ganglia and Frontal Cortex in the Internal Generation of Movements. I. Preparatory Activity in the Anterior Striatum ». *Experimental Brain Research* 91 (3): 363-84.
- Schwartz, R. K., et J. P. Huston. 1996. « The Unilateral 6-Hydroxydopamine Lesion Model in Behavioral Brain Research. Analysis of Functional Deficits, Recovery and Treatments ». *Progress in Neurobiology* 50 (2-3): 275-331.
- Selikhova, M V, B M Kogan, G V Serkin, et E I Gusev. 2002. « [Catecholamine metabolism in different forms of Parkinson's disease] ». *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoï promyshlennosti Rossiïskoï Federatsii, Vserossiïskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiïskoe obshchestvo psikiatrov* 102 (9): 37-40.
- Sharott, A., A. Gulberti, S. Zittel, A. A. Tudor Jones, U. Fickel, A. Münchau, J. A. Köppen, et al. 2014. « Activity Parameters of Subthalamic Nucleus Neurons Selectively Predict Motor Symptom Severity in Parkinson's Disease ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 34 (18): 6273-85.

- Sheridan, M R, K A Flowers, et J Hurrell. 1987. « Programming and Execution of Movement in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 110 (Pt 5) (octobre): 1247-71.
- Shimada, H, S Hirano, H Shinotoh, A Aotsuka, K Sato, N Tanaka, T Ota, et al. 2009. « Mapping of Brain Acetylcholinesterase Alterations in Lewy Body Disease by PET ». *Neurology* 73 (4): 273-78.
- Shiner, T., B. Seymour, M. Symmonds, P. Dayan, K. P. Bhatia, et R. J. Dolan. 2012. « The Effect of Motivation on Movement: A Study of Bradykinesia in Parkinson's Disease ». *PloS One* 7 (10): e47138.
- Shinotoh, H., H. Namba, K. Fukushi, S. Nagatsuka, N. Tanaka, A. Aotsuka, T. Ota, S. Tanada, et T. Irie. 2000. « Progressive Loss of Cortical Acetylcholinesterase Activity in Association with Cognitive Decline in Alzheimer's Disease: A Positron Emission Tomography Study ». *Annals of Neurology* 48 (2): 194-200.
- Shoulson, I., et T. N. Chase. 1976. « Clonidine and the Anti-Parkinsonian Response to L-DOPA or Piribedil ». *Neuropharmacology* 15 (1): 25-27.
- Silvers, D. S., et D. L. Menkes. 2009. « Hemibody Mirror Movements in Hemiparkinsonism-Hemiatrophy Syndrome ». *Journal of the Neurological Sciences* 287 (1-2): 260-63.
- Sossi, V., R. de la Fuente-Fernández, M. Schulzer, J. Adams, et J. Stoessl. 2006. « Age-Related Differences in Levodopa Dynamics in Parkinson's: Implications for Motor Complications ». *Brain: A Journal of Neurology* 129 (Pt 4): 1050-58. doi
- Srinivasan, J, et W J Schmidt. 2003. « Potentiation of Parkinsonian Symptoms by Depletion of Locus Coeruleus Noradrenaline in 6-Hydroxydopamine-Induced Partial Degeneration of Substantia Nigra in Rats ». *The European Journal of Neuroscience* 17 (12): 2586-92.
- Srour, M., J-B. Rivière, J. M. T. Pham, M-P. Dubé, S. Girard, S. Morin, P. A. Dion, et al. 2010. « Mutations in DCC Cause Congenital Mirror Movements ». *Science (New York, N.Y.)* 328 (5978): 592.
- Stanley-Jones, D. 1956. « The Anatomy of Rigidity and Tremor ». *The Journal of Nervous and Mental Disease* 124 (2): 163-66.
- Steeves, T. D. L., J. Miyasaki, M. Zurowski, A. E. Lang, G. Pellecchia, T. Van Eimeren, P. Rusjan, S. Houle, et A. P. Strafella. 2009. « Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [11C] raclopride PET study ». *Brain : a journal of neurology* 132 (Pt 5): 1376-85.
- Stern, Y, R Mayeux, et L Côté. 1984. « Reaction Time and Vigilance in Parkinson's Disease. Possible Role of Altered Norepinephrine Metabolism ». *Archives of Neurology* 41 (10): 1086-89.
- St George, R. J., P. Carlson-Kuhta, K. J. Burchiel, P. Hogarth, N. Frank, et F. B. Horak. 2012. « The Effects of Subthalamic and Pallidal Deep Brain Stimulation on Postural Responses in Patients with Parkinson Disease ». *Journal of Neurosurgery* 116 (6): 1347-56.
- Stoffers, D., J. L. W. Bosboom, J. B. Deijen, E. Ch Wolters, C. J. Stam, et H. W. Berendse. 2008. « Increased Cortico-Cortical Functional Connectivity in Early-Stage Parkinson's Disease: An MEG Study ». *NeuroImage* 41 (2): 212-22.
- Stone, Eric A., Yan Lin, Yasmeen Sarfraz, et David Quartermain. 2009. « Marked behavioral activation from inhibitory stimulation of locus coeruleus α 1-adrenoceptors by a full agonist ». *Brain research* 1291 (septembre): 21-31.
- Storch, A., M. Wolz, B. Beuthien-Baumann, M. Löhle, B. Herting, U. Schwanebeck, L. Oehme, et al. 2013. « Effects of Dopaminergic Treatment on Striatal Dopamine Turnover in de Novo Parkinson Disease ». *Neurology* 80 (19): 1754-61.

- Svenningsson, P., L. Fourreau, B. Bloch, B. B. Fredholm, F. Gonon, et C. Le Moine. 1999. « Opposite Tonic Modulation of Dopamine and Adenosine on c-Fos Gene Expression in Striatopallidal Neurons ». *Neuroscience* 89 (3): 827-37.
- Tang, C. C., K. L. Poston, V. Dhawan, et D. Eidelberg. 2010. « Abnormalities in Metabolic Network Activity Precede the Onset of Motor Symptoms in Parkinson's Disease ». *The Journal of Neuroscience* 30 (3): 1049-56.
- Tessitore, A., F. Esposito, C. Vitale, G. Santangelo, M. Amboni, A. Russo, D. Corbo, G. Cirillo, P. Barone, et G. Tedeschi. 2012. « Default-Mode Network Connectivity in Cognitively Unimpaired Patients with Parkinson Disease ». *Neurology* 79 (23): 2226-32..
- Thobois, S., C. Ardouin, E. Schmitt, E. Lhommée, H. Klinger, J. Xie, C. Lagrange, et al. 2010. « [Behavioral disorders in Parkinson's disease: from pathophysiology to the mastery of dopaminergic treatment] ». *Revue Neurologique* 166 (10): 816-21.
- Thobois, S, P Dominey, J Decety, P Pollak, M C Gregoire, et E Broussolle. 2000. « Overactivation of Primary Motor Cortex Is Asymmetrical in Hemiparkinsonian Patients ». *Neuroreport* 11 (4): 785-89.
- Thobois, S, M Jahanshahi, S Pinto, R Frackowiak, et P Limousin-Dowsey. 2004. « PET and SPECT Functional Imaging Studies in Parkinsonian Syndromes: From the Lesion to Its Consequences ». *NeuroImage* 23 (1): 1-16.
- Thobois, S., C. Ardouin, E. Lhommée, H. Klinger, C. Lagrange, J. Xie, V. Fraix, et al. 2010. « Non-Motor Dopamine Withdrawal Syndrome after Surgery for Parkinson's Disease: Predictors and Underlying Mesolimbic Denervation ». *Brain: A Journal of Neurology* 133 (Pt 4): 1111-27.
- Thobois, S., G. R. Hotton, S. Pinto, L. Wilkinson, P. Limousin-Dowsey, D. J. Brooks, et M. Jahanshahi. 2007. « STN Stimulation Alters Pallidal-Frontal Coupling during Response Selection under Competition ». *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism: Official Journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism* 27 (6): 1173-84.
- Tinaz, S., H. E. Schendan, et C. E. Stern. 2008. « Fronto-Striatal Deficit in Parkinson's Disease during Semantic Event Sequencing ». *Neurobiology of Aging* 29 (3): 397-407.
- Tir, M., D. Devos, S. Blond, G. Touzet, N. Reyns, A. Duhamel, O. Cottencin, et al. 2007. « Exhaustive, One-Year Follow-up of Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in a Large, Single-Center Cohort of Parkinsonian Patients ». *Neurosurgery* 61 (2): 297-304; discussion 304-5.
- Tohgi, H., T. Abe, S. Takahashi, J. Takahashi, M. Ueno, et Y. Nozaki. 1990. « Effect of a Synthetic Norepinephrine Precursor, L-Threo-3,4- Dihydroxyphenylserine on the Total Norepinephrine Concentration in the Cerebrospinal Fluid of Parkinsonian Patients ». *Neuroscience Letters* 116 (1-2): 194-97.
- Tremblay, L., M. Fillion, et P. J. Bédard. 1989. « Responses of Pallidal Neurons to Striatal Stimulation in Monkeys with MPTP-Induced Parkinsonism ». *Brain Research* 498 (1): 17-33.
- Tremblay L, Worbe Y, Hollerman R (2009). The ventral striatum: a heterogeneous structure involved in reward processing, motivation and decision-making. In: Dr. Jean-Claude Dreher and Léon Tremblay, editors, Handbook of Reward and Decision Making. Oxford: Academic Press, 2009, pp. 51-77.
- Trocello, J-M., P. Zanotti-Fregonara, E.I Roze, E. Apartis, A-P. Legrand, M-O. Habert, J-Y. Devaux, et M. Vidailhet. 2008. « Dopaminergic Deficit Is Not the Rule in Orthostatic

- Tremor ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 (12): 1733-38.
- Troiano, A. R., R. de la Fuente-Fernandez, V. Sossi, M. Schulzer, E. Mak, T. J. Ruth, et A. J. Stoessl. 2009. « PET Demonstrates Reduced Dopamine Transporter Expression in PD with Dyskinesias ». *Neurology* 72 (14): 1211-16.
- Trouillas, P., F. Brudon, J. C. Froment, N. Nighoghossian, P. Neuschwander, et C. Tommasi-Davenas. 1990. « [Cerebellar imitation synkineses] ». *Revue Neurologique* 146 (2): 107-15.
- Turner, R. S., Scott T Grafton, A. R. McIntosh, M. R. DeLong, et J. M. Hoffman. 2003. « The Functional Anatomy of Parkinsonian Bradykinesia ». *NeuroImage* 19 (1): 163-79.
- Uttner, I., N. Mai, O. Esslinger, et A. Danek. 2005. « Quantitative Evaluation of Mirror Movements in Adults with Focal Brain Lesions ». *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 12 (12): 964-75.
- Van Eimeren, T., O. Monchi, B. Ballanger, et A. P. Strafella. 2009. « Dysfunction of the Default Mode Network in Parkinson Disease ». *Archives of neurology* 66 (7): 877-83.
- Vidal, J. S., P. Derkinderen, M. Vidailhet, S. Thobois, et E. Broussolle. 2003. « Mirror Movements of the Non-Affected Hand in Hemiparkinsonian Patients: A Reflection of Ipsilateral Motor Overactivity? ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 74 (9): 1352-53.
- Vila, M., R. Levy, M. T. Herrero, B. Faucheux, J. A. Obeso, Y. Agid, et E. C. Hirsch. 1996. « Metabolic Activity of the Basal Ganglia in Parkinsonian Syndromes in Human and Non-Human Primates: A Cytochrome Oxidase Histochemistry Study ». *Neuroscience* 71 (4): 903-12.
- Vingerhoets, F J, M Schulzer, D B Calne, et B J Snow. 1997. « Which Clinical Sign of Parkinson's Disease Best Reflects the Nigrostriatal Lesion? ». *Annals of Neurology* 41 (1): 58-64.
- Vingerhoets, F J, B J Snow, C S Lee, M Schulzer, E Mak, et D B Calne. 1994. « Longitudinal Fluorodopa Positron Emission Tomographic Studies of the Evolution of Idiopathic Parkinsonism ». *Annals of Neurology* 36 (5): 759-64.
- Vingerhoets, F. J. G., J.-G. Villemure, P. Temperli, C. Pollo, E. Pralong, et J. Ghika. 2002. « Subthalamic DBS Replaces Levodopa in Parkinson's Disease: Two-Year Follow-Up ». *Neurology* 58 (3): 396-401.
- Voon, V., J. Gao, C. Brezing, M. Symmonds, V. Ekanayake, Hubert Fernandez, R. J. Dolan, et M. Hallett. 2011. « Dopamine Agonists and Risk: Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 134 (Pt 5): 1438-46.
- Voon, V., A. Rizos, R. Chakravarty, N. Mulholland, S. Robinson, N. A. Howell, N. Harrison, G. Vivian, et K. R. Chaudhuri. 2014. « Impulse control disorders in Parkinson's disease: decreased striatal dopamine transporter levels ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 85 (2): 148-52.
- Vriend, C., A. H. Nordbeck, J. Booij, Y. D. van der Werf, T. Pattij, P. Voorn, P. Raijmakers, et al. 2014. « Reduced Dopamine Transporter Binding Predates Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 29 (7): 904-11.
- Vulpian A. Leçons sur la physiologie générale et comparée du système nerveux. Germer-Baillères, Paris, 1866 .
- Weinberger, M., William D. Hutchison, et Jonathan O. Dostrovsky. 2009. « Pathological Subthalamic Nucleus Oscillations in PD: Can They Be the Cause of Bradykinesia and Akinesia? ». *Experimental Neurology* 219 (1): 58-61.

- Weinberger, M., N. Mahant, W. D. Hutchison, A. M. Lozano, E. Moro, M. Hodaie, A. E. Lang, et J. O. Dostrovsky. 2006. « Beta Oscillatory Activity in the Subthalamic Nucleus and Its Relation to Dopaminergic Response in Parkinson's Disease ». *Journal of Neurophysiology* 96 (6): 3248-56.
- Weintraub, D., J. Koester, M. N. Potenza, A. D. Siderowf, M. Stacy, V. Voon, J. Whetteckey, G. R. Wunderlich, et A. E. Lang. 2010. « Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients ». *Archives of Neurology* 67 (5): 589-95.
- Weintraub, D., A. B. Newberg, M. S. Cary, A. D. Siderowf, P. J. Moberg, G. Kleiner-Fisman, J. E. Duda, M. B. Stern, D. Mozley, et I. R. Katz. 2005. « Striatal Dopamine Transporter Imaging Correlates with Anxiety and Depression Symptoms in Parkinson's Disease ». *Journal of Nuclear Medicine* 46 (2): 227-32.
- Welter, M-L., J-L. Houeto, A-M. Bonnet, P-B. Bejjani, V. Mesnage, D. Dormont, S. Navarro, P. Cornu, Y. Agid, et B. Pidoux. 2004. « Effects of High-Frequency Stimulation on Subthalamic Neuronal Activity in Parkinsonian Patients ». *Archives of Neurology* 61 (1): 89-96.
- Westin, J. E., H. S. Lindgren, J. Gardi, J. Randel Nyengaard, P. Brundin, P. Mohapel, et M. A. Cenci. 2006. « Endothelial Proliferation and Increased Blood-Brain Barrier Permeability in the Basal Ganglia in a Rat Model of 3,4-Dihydroxyphenyl-L-Alanine-Induced Dyskinesia ». *The Journal of Neuroscience* 26 (37): 9448-61.
- Whone, A. L., R. L. Watts, A. J. Stoessl, M. Davis, S. Reske, C. Nahmias, A. E. Lang, et al. 2003. « Slower Progression of Parkinson's Disease with Ropinirole versus Levodopa: The REAL-PET Study ». *Annals of Neurology* 54 (1): 93-101.
- Wichmann, T., H. Bergman, et M. R. DeLong. 1994. « The Primate Subthalamic Nucleus. III. Changes in Motor Behavior and Neuronal Activity in the Internal Pallidum Induced by Subthalamic Inactivation in the MPTP Model of Parkinsonism ». *Journal of Neurophysiology* 72 (2): 521-30.
- Wichmann, T., M. R. DeLong, J. Guridi, et J. A. Obeso. 2011. « Milestones in Research on the Pathophysiology of Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26 (6): 1032-41.
- Wilbur, R., F. A. Kulik, et A. V. Kulik. 1988. « Noradrenergic Effects in Tardive Dyskinesia, Akathisia and Pseudoparkinsonism via the Limbic System and Basal Ganglia ». *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 12 (6): 849-64.
- Winn, P. 2006. « How Best to Consider the Structure and Function of the Pedunculopontine Tegmental Nucleus: Evidence from Animal Studies ». *Journal of the Neurological Sciences* 248 (1-2): 234-50.
- Witjas, T., E. Kaphan, J. Régis, E. Jouve, A. Ali Chérif, J-C. Péragut, et J. P. Azulay. 2007. « Effects of Chronic Subthalamic Stimulation on Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22 (12): 1729-34.
- Witte, E. A., et R. T. Marrocco. 1997. « Alteration of Brain Noradrenergic Activity in Rhesus Monkeys Affects the Alerting Component of Covert Orienting ». *Psychopharmacology* 132 (4): 315-23.
- Witt, K., C. Daniels, J. Reiff, P. Krack, J. Volkmann, M. O. Pinsker, M. Krause, et al. 2008. « Neuropsychological and Psychiatric Changes after Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: A Randomised, Multicentre Study ». *The Lancet. Neurology* 7 (7): 605-14.
- Wittstock, M., S. Meister, U. Walter, R. Benecke, et A. Wolters. 2011. « Mirror Movements in Amyotrophic Lateral Sclerosis ». *Amyotrophic Lateral Sclerosis: Official Publication*

- of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases 12 (6): 393-97. Woods, B. T., et H. L. Teuber. 1978. « Mirror Movements after Childhood Hemiparesis ». *Neurology* 28 (11): 1152-57.
- Wu, K., D. O'Keeffe, M. Politis, G. C. O'Keeffe, T. W. Robbins, S. K. Bose, D. J. Brooks, P. Piccini, et R. A. Barker. 2012. « The Catechol-O-Methyltransferase Val(158)Met Polymorphism Modulates Fronto-Cortical Dopamine Turnover in Early Parkinson's Disease: A PET Study ». *Brain: A Journal of Neurology* 135 (Pt 8): 2449-57.
- Wu, T., et M. Hallett. 2005. « A Functional MRI Study of Automatic Movements in Patients with Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 128 (Pt 10): 2250-59.
- Xue, G., A. R. Aron, et R. A. Poldrack. 2008. « Common Neural Substrates for Inhibition of Spoken and Manual Responses ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 18 (8): 1923-32.
- Yamamoto, M, N Ogawa, et H Ujike. 1986. « Effect of L-Threo-3,4-Dihydroxyphenylserine Chronic Administration on Cerebrospinal Fluid and Plasma Free 3-Methoxy-4-Hydroxy-Phenylglycol Concentration in Patients with Parkinson's Disease ». *Journal of the Neurological Sciences* 73 (1): 39-44.
- Yamazaki, M, C Tanaka, et S Takaori. 1979. « Significance of Central Noradrenergic System on Harmaline Induced Tremor ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 10 (3): 421-27.
- Yavich, L., J. Sirviö, A. Haapalinna, A. Ylinen, et P. T. Männistö. 2003. « Atipamezole, an alpha2-Adrenoceptor Antagonist, Augments the Effects of L-DOPA on Evoked Dopamine Release in Rat Striatum ». *European Journal of Pharmacology* 462 (1-3): 83-89.
- Yelnik, J. 2002. « Functional Anatomy of the Basal Ganglia ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 17 Suppl 3: S15-21.
- Yong, S W, J K Yoon, Y S An, et P H Lee. 2007. « A Comparison of Cerebral Glucose Metabolism in Parkinson's Disease, Parkinson's Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies ». *European Journal of Neurology: The Official Journal of the European Federation of Neurological Societies* 14 (12): 1357-62.
- Yoshida, F., I. Martinez-Torres, A. Pogosyan, E. Holl, E. Petersen, C. C. Chen, T. Foltynie, et al. 2010. « Value of Subthalamic Nucleus Local Field Potentials Recordings in Predicting Stimulation Parameters for Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81 (8): 885-89.
- Zaidel, A., A. Spivak, B. Grieb, H. Bergman, et Z.+ Israel. 2010. « Subthalamic Span of Beta Oscillations Predicts Deep Brain Stimulation Efficacy for Patients with Parkinson's Disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 133 (Pt 7): 2007-21.
- Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, et Chui HC. 2003. « NEuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in alzheimer and parkinson diseases ». *Archives of Neurology* 60 (3): 337-41. doi:10.1001/archneur.60.3.337.
- Zia, S, F Cody, et D O'Boyle. 2000. « Joint Position Sense Is Impaired by Parkinson's Disease ». *Annals of Neurology* 47 (2): 218-28.
- Zimmerman, T R, Jr, J I Sage, A E Lang, et M H Mark. 1994. « Severe Evening Dyskinesias in Advanced Parkinson's Disease: Clinical Description, Relation to Plasma Levodopa, and Treatment ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 9 (2): 173-77.

ANNEXES

ANNEXE 1

Imagerie fonctionnelle des signes non moteurs

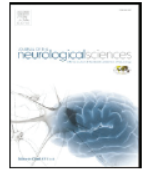
B. Ballanger ; A. Poisson ; E. Broussolle ; S. Thobois (2011)



Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



Functional imaging of non-motor signs in Parkinson's disease [☆]

Bénédicte Ballanger ^a, Alice Poisson ^{a,b}, Emmanuel Broussolle ^{a,b}, Stéphane Thobois ^{a,b,*}

^a CNRS, UMR 5229, Centre de Neurosciences Cognitives, Bron, France

^b Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique, Neurologie C; Université Lyon I, Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud Charles Mérieux, Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 22 August 2011
Received in revised form 28 October 2011
Accepted 3 November 2011
Available online xxx

Keywords:

Parkinson
Non-motor
PET
SPECT
MRI

ABSTRACT

Non-motor signs encountered in Parkinson's disease consist in a heterogeneous group of manifestations including hyposmia, pain, fatigue, sleep disorders, neuropsychic disorders. Functional imaging techniques provide an invaluable method to understand their pathophysiology, allowing us to study the abnormalities of brain metabolism or perfusion associated with these manifestations or the underlying dysfunction of different neurotransmission systems. The present paper covers the recent advances provided by functional imaging in this area.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	0
2. Methods.	0
3. Abbreviations	0
4. Imaging correlates of neuropsychic manifestations in PD	0
4.1. Cognition	0
4.2. Depression	0
4.3. Behavioral disorders.	0
4.3.1. Dopamine dysregulation syndrome and impulse control disorder	0
4.3.2. Apathy.	0
5. Imaging correlates of other non motor manifestations	0
5.1. Fatigue	0
5.2. Sleep disorders	0
5.3. Dysautonomia.	0
5.4. Hyposmia.	0
5.5. Pain	0
Conflict of interest	0
Conclusion.	0
References.	0

1. Introduction

Parkinson's disease (PD) is generally considered as a motor disorder but non-motor manifestations have gained growing recognition

in the last years. Under this term are gathered various neuropsychic disorders (cognitive decline, anxiety, depression, apathy, hypomania, dopaminergic dysregulation syndrome), asthenia, sleep disorders, pain or dysautonomia [1]. Most of these disorders are directly related to the disease but some are induced by the treatment (i.e. dopaminergic drugs or subthalamic nucleus (STN) deep brain stimulation (DBS)) [2,3]. Convergent data underline the role of the dopaminergic system dysfunction as one of the mechanisms of these manifestations. Functional imaging techniques (positron emission tomography (PET), single

[☆] Disclosure/conflict of interest: none

* Corresponding author at: Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Neurologie C, 59 Bd Pinel, 69677 Bron, France. Tel.: +33 4 72 35 72 18; fax: +33 4 72 35 73 51.

E-mail address: stephane.thobois@chu-lyon.fr (S. Thobois).

photon emission computed tomography (SPECT) and functional magnetic resonance imaging (fMRI)) represent an invaluable tool to better understand their pathophysiology. Indeed, these approaches allow us to study the abnormalities of metabolism and brain perfusion highlighting the role of some areas in the occurrence of these non-motor signs. In addition, PET and SPECT imaging provides a unique window to analyze dysfunctions at the level of neurotransmitters. In the present manuscript, an up-to-date description of the advances provided by functional imaging techniques in the field of non-motor signs in PD will be provided. We will not discuss the consequences of DBS, which have already been reviewed in a recent paper [4].

2. Methods

Data for this review were identified by searches on Medline using the terms "Parkinson", "non-motor", "cognition", "asthenia", "fatigue", "hyposmia", "hallucination", "dysautonomia", "dementia", "pain", "dysregulation syndrome", "depression", "gambling", "hypersexuality", "sleep disorders", "RBD", "punding", "deep brain stimulation", "subthalamic nucleus", "functional imaging", "PET", "SPECT", "MRI". References were also identified from relevant articles and through searches of the author's files. Only papers published in English were reviewed.

3. Abbreviations

PET: positron emission tomography; SPECT: single photon emission tomography; DBS: deep brain stimulation; PD: Parkinson's disease; STN: subthalamic nucleus.

4. Imaging correlates of neuropsychic manifestations in PD

4.1. Cognition

In PD patients with a cognitive decline, [18 F]-FDG PET, a marker of regional cerebral glucose metabolism, reveals a hypometabolism of the frontal (middle frontal gyrus), temporal and parietal cortices (inferior parietal lobule) even at the «mild cognitive impairment» stage [5,6]. This hypometabolism spreads to the anterior cingulate cortex in PD patients with dementia [6]. As this region is involved in monitoring errors, this could suggest that the preservation of the anterior cingulate cortex metabolism could play a compensatory role in PD at the mild cognitive impairment stage, whereas this mechanism tends to vanish when dementia progresses [5,6]. By comparison, in Alzheimer's disease (AD) an hypometabolism is observed first in the precuneus, posterior cingulate cortex, parietotemporal areas and later in the frontal cortex [7]. In dementia with Lewy bodies the major difference with PD and AD is represented by a visual cortex hypometabolism, while patients with frontotemporal dementia present a predominant frontotemporal hypometabolism [8,9].

The relationship between these findings and the underlying degenerative process and neurotransmission alterations is complex and not univocal.

As an example, the link between dementia in PD and dopaminergic lesions remains debated. However, convergent evidence suggests that the dopaminergic system dysfunction could play a role, although not exclusive, in the occurrence of dementia in PD. Indeed, using either SPECT and [123 I]-FP-CIT (a dopamine transporter (DAT) ligand) or PET and [18 F]-Dopa (a marker of dopamine synthesis and storage) or [11 C]-Nomifensine (DAT ligand), a relationship has been demonstrated between the degree of striatal and anterior cingulate cortex dopaminergic denervation and the presence of dementia and dysexecutive syndrome [10–14].

The pathophysiology of parkinsonian dementia also relies on cholinergic denervation. This has been illustrated by PET studies using [11 C]-MP4A, a cholinesterase ligand, which have shown a global

reduction of cortical tracer uptake in PD patients with dementia similarly to what is observed in dementia with Lewy bodies [15–17]. Interestingly the reduction of acetylcholinesterase activity is greater in PD patients with dementia compared to AD patients, suggesting a more important cholinergic pathway deficit in PD [18]. Indeed, in AD the reduction of [11 C]-MP4A binding is limited to the hippocampus, amygdala and the temporoparietal cortex [19].

Amyloid- β (A β) deposition revealed by PET imaging using [11 C]-Pittsburg Compound B ([11 C]-PIB) has shown contradictory results in PD. In AD a widespread increased uptake of this tracer is classically observed and is well correlated with A β deposition found in post-mortem brain tissue [20]. In PD the results are more conflicting. Indeed, some studies did not find any abnormality of tracer uptake in parkinsonian dementia contrary to what is observed in dementia with Lewy bodies [21–23]. On the other hand, other studies have found increased cortical [11 C]-PIB binding without any difference between clinical subtypes of Lewy body-associated disorders (PD dementia, dementia with Lewy bodies [24]. These discrepancies are probably explained by the heterogeneity of the neuropathological lesions found in PD patients with dementia. Indeed, some neuropathological studies have suggested that Lewy body disease is the main substrate driving the progression of cognitive impairment in Parkinson's disease, whereas others have demonstrated that demented PD patients also had significantly more Alzheimer neurofibrillary and amyloid-beta plaque pathology [25,26].

In terms of brain perfusion, PET studies using H $_2^{15}$ O in non-demented PD patients have revealed a reduced activation of the internal globus pallidus during a spatial working memory task whereas the activation of the prefrontal, parietal and cingulate cortex was increased [27,28]. In the same vein, compared to healthy subjects, PD patients recruit additional brain regions including the prefrontal and cingulate cortex when learning a motor sequence or a Go/NoGo task [29–31]. Levodopa suppresses these overactivations [27,28]. In demented PD patients, on the contrary, these hyperactivations disappear, thus arguing in favor of a compensatory role of this phenomenon, which vanishes when dementia progresses [32]. In addition, it has been demonstrated by PET studies using [11 C]-Raclopride, a dopamine D2 receptors antagonist, that dysexecutive syndrome in PD is related to a reduced dopamine release within the nigrostriatal (dorsal caudate nucleus) but not mesocortical dopaminergic system [33]. This suggests that executive deficits in PD is related to an abnormal dopaminergic transmission within the associative part of basal ganglia (mainly caudate nucleus) leading to an alteration of the basal ganglia-cortical loop [33].

Visual hallucinations and dementia are clearly linked. Indeed visual hallucinations precede dementia by, on average, 3 years and both are associated with high cortical Lewy body accumulation [26]. Visual hallucinations are a frequent complaint in advanced PD patients, are usually triggered by dopaminergic drugs. Using SPECT and [123 I]-IMP, which measures regional cerebral blood flow, it has been shown in PD patients with visual hallucinations compared to PD patients without visual hallucinations, an hypoperfusion of the right fusiform gyrus and an hyperperfusion of the right superior and temporal gyri [34]. This suggests a dysfunction of the ventral stream of the visual system. This is of particular interest as the fusiform gyrus is important for visual recognition, while the temporal cortex has been involved in the generation of complex visual images [34]. In addition, a decreased recruitment of visual cortical regions responsive to the perception of motion associated with an increased activation of frontal and subcortical areas in response to stroboscopic visual stimuli has been found using fMRI and suggest a shift from regions primarily devoted to visual processing to regions involved in attention processes involved in visual perception [35]. These authors hypothesize that PD patients with hallucinations have a reduced responsiveness to external visual stimuli (bottom-up) and an abnormally increased frontal activation (top-down) that leads to sensory visual experience [35]. Such a

hypothesis has been supported by another fMRI study demonstrating that, before image recognition, PD patients with visual hallucinations have a reduction of occipital and temporal association areas activation, which supports the hypothesis of pathological bottom-up visual activation [36]. However this last study failed to confirm the abnormal top-down phenomenon [36]. In a more complex task, using face recognition task, PD patients with visual hallucinations showed reduced activation in attentional areas including the prefrontal and cingulate cortex, which is in favor of an alteration of visual stimuli processing and difficulties in differentiating relevant and non relevant visual information [37].

Finally, despite the role of dopaminergic system dysfunction in the induction of visual hallucinations, other mechanisms may induce these manifestations. This is notably the case of the serotonergic system. Indeed, a recent PET study using [¹⁸F]-Setoperone, a serotonin A2 receptors ligand, in PD patients with hallucinations has demonstrated increased serotonin A2 receptors density in the ventral visual pathway as well as in the dorsolateral prefrontal cortex [38].

4.2. Depression

Depression is frequently encountered in PD [39]. The role of the mesolimbic dopaminergic lesions has been highlighted by several SPECT or PET studies using the [¹¹C]-Raclopride (a dopamine D2 receptors antagonist) [40,41], [¹⁸F]-Dopa [10,42], [¹¹C]-RTI32 (a DAT and noradrenalin transporter ligand) [43] or [99 m]Tc-TRODAT-1 (a DAT ligand) [44]. Interestingly, these patients did not exhibit isolated depression but also suffered from anxiety, thus indicating a common mechanism for these two hypodopaminergic manifestations [41]. This corroborates previous PET and SPECT publications showing a relationship between anxiety and dopaminergic lesions [44]. On the other hand, recent PET studies using [¹¹C]-DASB, a serotonin transporter ligand [45,46], or [¹⁸F]MPPF, a selective serotonin 1A receptor antagonist [47], have shown respectively an increased uptake of the transporter (leading to an increased reuptake of serotonin) and a decreased postsynaptic serotonin 1A receptor density within the limbic territories in depressed PD patients. This is in favor of a global dysfunction of the serotonergic system participating in the pathophysiology of depression in PD, which fits well with neuropathological data showing the existence of serotonergic lesions that could be involved in the observed changes of mood in PD [48]. Such results fit well with those obtained in non PD depressed subjects. Indeed, using PET and [¹¹C]WAY100635, a 5-HT_{1A} receptor antagonist, a reduced tracer uptake has been observed in non parkinsonian depression in limbic areas, especially in the medial temporal cortex and frontal regions as well as in the raphe and hippocampus [49,50].

4.3. Behavioral disorders

4.3.1. Dopamine dysregulation syndrome and impulse control disorder

Dopaminergic drugs, especially dopamine agonists, can induce various behavioural changes in, on average, 14% of PD patients [51]. These changes are grouped under the term «dopamine dysregulation syndrome» or impulse control disorder and consist in pathological gambling, compulsive buying, hypersexuality, binge-eating or punding [52,40]. The involvement of the dopaminergic system in the pathophysiology of these manifestations has been underlined by several functional imaging studies showing an abnormal sensitization of the dopaminergic system. Indeed, PET studies using [¹¹C]-Raclopride have shown a greater release of dopamine within the ventral striatum after levodopa intake in PD patients with dopamine dysregulation syndrome compared to patients without such disorder [53,54]. More recently, it has been demonstrated, using PET and [¹¹C]-Raclopride, that this abnormal sensitization of the dopaminergic system after a levodopa dose intake was only present when appetitive stimulus were presented and not neutral stimulus [55]. This suggests that

dopaminergic drugs induce risk taking when and only when subjects are facing specific stimuli. In addition, using fMRI it has recently been shown that risky behaviors in PD patients with impulse control disorders are associated with a decreased activation of the ventral striatum, which biases the evaluation of the risk, and a reduced activation of the orbitofrontal and anterior cingulate cortex, which reduces the loss aversion [56]. Concomitantly, it has been demonstrated, using PET and H₂¹⁵O, that areas normally devoted to impulse control and response inhibition are underactivated following apomorphine injection in PD patients with pathological gambling [57]. Furthermore, at rest, PD patients with pathological gambling exhibit an abnormal increase of metabolism within reward circuits [58].

4.3.2. Apathy

Depression, anxiety and apathy represent the most common «hypodopaminergic» manifestations in PD [40,59]. The pathophysiology of depression and anxiety having already been detailed, we will concentrate on apathy. After STN-DBS, some PD patients become apathetic despite an excellent motor improvement [41,60,61]. The involvement of orbitofrontal and cingulate cortex dysfunction has been shown in a recent [¹⁸F]-FDG PET study [62]. Interestingly, apathy associated with Alzheimer's disease has also been associated with an hypometabolism of the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortex as well as of the frontotemporal region and anterior cingulate cortex [63,64]. The role of dopaminergic denervation combined with the dramatic reduction of dopaminergic drugs after surgery is suspected although some authors suggest a direct responsibility of STN-DBS [41,60,61]. A recent PET study using [¹¹C]-Raclopride has given further arguments in favor of the dopaminergic hypothesis. Indeed, it has been demonstrated that a greater dopaminergic denervation within the mesolimbic circuit places PD patients at greater risk of developing apathy after STN-DBS [41]. Interestingly, these patients did not exhibit isolated apathy but also suffered from depression and anxiety, thus indicating a common mechanism for these combined hypodopaminergic syndrome [41].

5. Imaging correlates of other non motor manifestations

5.1. Fatigue

Asthenia is almost constant in PD but its pathophysiology remains poorly understood [65,66]. Recently, Pavese et al. [66] have demonstrated, using PET [¹⁸F]-Dopa and [¹¹C]-DASB, a serotonin transporter tracer, that fatigue in PD was related to serotonergic lesions in the ventral striatum, cingulate cortex and amygdala whereas the dopaminergic lesions associated with this symptom were located in the insula.

5.2. Sleep disorders

Sleep disorders in PD represent a heterogeneous group of symptoms associating the restless-leg syndrome, REM sleep behavior disorders or daytime sleepiness. Excessive daytime sleepiness is not correlated with the importance of dopaminergic system degeneration [67]. On the other hand, it has been shown that the greater the uptake of [¹⁸F]-Dopa in the brainstem, the shorter the duration of paradoxical sleep in PD, supporting the role of excessive monoaminergic activity in paradoxical sleep disorders in PD [68].

5.3. Dysautonomia

Using SPECT and ¹²³I-MIBG, a tracer of sympathetic myocardial innervation, a reduction of uptake is observed in PD independently of the presence or not of clinical dysautonomia although this reduction is greater when patients present a symptomatic orthostatic hypotension [69,70]. In multiple system atrophy (MSA) SPECT and ¹²³I-MIBG is usually considered as normal but recent studies have shown a

Table 1
Functional imaging correlates of non motor manifestations in Parkinson's disease.

	PET/SPECT	Metabolism	Perfusion/BOLD signal	Dopaminergic system	Serotonergic system	Cholinergic system	Amyloid-β (Aβ) deposition
	fMRI	[18 F]-FDG	H ₂ O	[18 F]-Dopa, [11 C]-Nomifensine [123I]-FP-CIT [11 C]-Raclopride [11 C]-RTI32 [99 mTc]-TRODAT-1	[11 C]-DASB [18 F]-Scoperone [18 F]-MPPF	[11 C]-MPPA	[11 C]-PIB
Cognition		Dementia ^{5,6} ↓ cingulate ↓ frontal ↓ parietal ↓ temporal	No dementia ²⁷⁻³¹ working memory/GoNoGo ↓ rCBF Gpi ↑ rCBF prefrontal, parietal, cingulate cortex Dementia ³² No increase of rCBF ↓ rCBF attentional areas ³⁴⁻³⁷ ↓ rCBF occipital/temporal cortex	Relationship cognitive decline/dopaminergic denervation ¹⁰⁻¹⁴ in the striatum/anterior cingulate cortex Dysexecutive syndrome ³³ => ↓ dopamine release in nigrostriatal dopaminergic system	↑ serotonergic ³⁸ 5HT2A receptors in ventral visual pathway ↑ SERT binding (depression) ^{45,46} ↓ 5HT1A receptors Density ⁴⁷	Dementia ¹⁵⁻¹⁸ ↓ cortical uptake (global)	Dementia ²¹⁻²⁴ Normal or ↑ cortical binding
Hallucinations				↓ dopaminergic innervation within the mesolimbic system ^{30,40-44}			
Depression/Anxiety				↑ dopamine release within the ventral striatum ⁵⁵⁻⁵⁸			
Behavioral disorders		↑ in reward circuits ⁵⁸	After apomorphine ⁵⁷ ; ↓ rCBF in lateral orbitofrontal cortex, rostral cingulate cortex - amygdala, external pallidum Reward task : ↓ ventral striatum, OFC, ACC activation ⁵⁶				
				Greater mesolimbic dopaminergic Denervation ⁴¹ ↓ dopaminergic innervation Insula ⁶⁵	↓ serotonergic SERT ⁶⁶ ventral striatum amygdala cingulate cortex		
Fatigue		↓ orbitofrontal cingulate ⁶²					
Sleep disorders				REM sleep disorders ⁶⁸ ↑ brainstem monoaminergic activity No relationship with excessive daytime sleepiness ⁶⁷ Relationship between hyposmia and dopaminergic denervation ⁷⁷			
Hyposmia							↓ uptake hippocampus amygdala neocortex ⁷⁸
Pain			↑ rCBF pain matrix ⁸¹ (insula, cingulate, prefrontal cortex) Levodopa: ↓ overactivation Apomorphine : no effect ⁸²				

decreased binding in approximately 1/3 of MSA patients and large overlap of individual data [71–73]. This indicates that such tool cannot be reliably used for differential diagnosis in the clinical practice.

5.4. Hyposmia

The relationship between hyposmia and the risk of developing PD is supported by several functional imaging studies [74–76]. A recent study has shown by SPECT ¹²³I-FP-CIT that, among 40 hyposmic subjects who were relatives of PD patients, all had dopaminergic denervation and 5 developed PD 5 years later, indicating a relative risk of 12.5% at 5 years [77].

Furthermore, correlation has been shown using PET and [¹¹C] methyl-4-piperidinyl propionate acetylcholinesterase between the cholinergic denervation of the hippocampus, amygdala and neocortex and the presence of hyposmia [78]. Interestingly, similar progressive reduction of acetylcholinesterase activity is found in AD in the same areas [19]. Therefore as for PD one could speculate that the hyposmia observed in AD is mediated by this cholinergic denervation [79]. This is further reinforced by the absence of relationship between cerebral dopamine transporter binding and hyposmia in AD, in contrary to what is known in PD [80].

5.5. Pain

Pain is one of the most common symptoms in PD. Pain may be related to motor signs or to central modification of pain modulation. Using PET and H₂¹⁵O, Brefel-Courbon et al. [81] have observed that PD patients off medication have a reduced pain threshold and that this was associated with a greater activation of the pain matrix (insula, cingulate and prefrontal cortex). Levodopa reduces this abnormal cortical recruitment and increases pain threshold [82]. This suggests a role of the dopaminergic system in the modulation of pain. However, apomorphine does not modify the perception of pain nor does it change the brain activation pattern when PD patients receive a painful stimulus [82]. As apomorphine is a pure dopaminergic agent whereas levodopa may also lead to an increase of noradrenaline release, these authors hypothesize that modulation of pain may be more likely mediated by the noradrenergic system.

All the results presented in this review are summarized in Table 1 and Fig. 1.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Conclusion

Functional imaging techniques have clearly underlined the involvement of various networks and neurotransmission systems in non-motor disorders in PD. This demonstrates that these manifestations in PD go far beyond dopaminergic degeneration and involve serotonergic, cholinergic and noradrenergic systems as well. This supports the interest of non dopaminergic therapeutic strategies.

References

- [1] Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* 2009;8:464–74.
- [2] Funkiewiez A, Arduini C, Krack P, Fraix V, VanBlercom N, Xie J, et al. Acute psychotropic effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation and levodopa in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:524–30.
- [3] Maricle RA, Nutt JG, Valentine RJ, Carter JH. Dose-response relationship of levodopa with mood and anxiety in fluctuating Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology* 1995;45:1757–60.
- [4] Ballanger B, Jahanshahi M, Broussolle E, Thobois S. PET functional imaging of deep brain stimulation in movement disorders and psychiatry. *J Cereb Blood Flow Metab* 2009;29(11):1743–54.
- [5] Huang C, Mattis P, Perrine K, Brown N, Dhawan V, Eidelberg D. Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology* 2008;15(70(16 Pt 2)):1470–7.
- [6] Yong SW, Yoon JK, An YS, Lee PH. A comparison of cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 2007;14(12):1357–62.
- [7] Kadir A, Nordberg A. Target-specific PET probes for neurodegenerative disorders related to dementia. *J Nucl Med* 2010;51(9):1418–30.
- [8] Gilman S, Koeppe RA, Little R, An H, Junck L, Giordani B, et al. Differentiation of Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies utilizing positron emission tomography with [¹⁸F]fluorodeoxyglucose and neuropsychological testing. *Exp Neurol* 2005;191(Suppl. 1):S95–S103.
- [9] Kanda T, Ishii K, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Kono AK, et al. Comparison of grey matter and metabolic reductions in frontotemporal dementia using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35(12):2227–34.
- [10] Broussolle E, Dentesangle C, Landais P, Garcia-Larrea L, Pollak P, Croisile B, et al. The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopa uptake to motor and cognitive performances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1999;166(2):141–51.
- [11] Holthoff-Detto VA, Kessler J, Herholz K, Bönner H, Pietrzyk U, Würlker M, et al. Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54(2):145–50.
- [12] Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, Arahata Y, Nakamura A, Kawasumi Y, et al. Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia: a 6-[¹⁸F] fluoro-L-dopa PET study. *Brain* 2002;125(Pt. 6):1358–65.
- [13] O'Brien JT, McKeith IG, Walker Z, Tatsch K, Booi J, Darcourt J, et al. Diagnostic accuracy of [¹²³I]-FP-CIT SPECT in possible dementia with Lewy bodies. *Br J Psychiatry* 2009;194(1):34–9.
- [14] Rinne JO, Portin R, Ruottinen H, Nurmi E, Bergman J, Haaparanta M, et al. Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [¹⁸F] fluorodopa positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2000;57(4):470–5.
- [15] Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Ivanco LS, Lopresti BJ, Constantine GM, et al. Cognitive correlates of cortical cholinergic denervation in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *J Neurol* 2006;253(2):242–7.
- [16] Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, et al. Dementia in Parkinson disease: functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. *Neurology* 2005;65(11):1716–22.
- [17] Klein JC, Eggers C, Kalbe E, Weisenbach S, Hohmann C, Vollmar S, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. *Neurology* 2010;74(11):885–92.
- [18] Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2003;60(12):1745–8.
- [19] Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, Tanaka N, Aotsuka A, et al. Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 2000;48(2):194–200.
- [20] Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, Price JC, Tsopelas ND. Post-mortem correlates of in vivo PIB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131(Pt. 6):1630–45.
- [21] Edison P, Rowe CC, Rinne JO, Ng S, Ahmed I, Kemppainen N, et al. Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [¹¹C]PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(12):1331–8.
- [22] Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, Becker JA, Locascio JJ, Klunk WE, et al. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology* 2008;71(12):903–10.
- [23] Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, Solbach C, Leyhe T, Schweitzer K, et al. [¹¹C]PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage* 2008;39(3):1027–33.
- [24] Foster ER, Campbell MC, Burack MA, Hartlein J, Flores HP, Cairns NJ, et al. Amyloid imaging of Lewy body-associated disorders. *Mov Disord* 2010;25(15):2516–23.
- [25] Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58(5):773–6.
- [26] Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010 Jun;133(Pt. 6):1755–62.
- [27] Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM. Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 2002;125(Pt. 3):584–94.
- [28] Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN, et al. Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002;51(2):156–64.
- [29] Farid K, Sibon I, Guehl D, Cuny E, Burbaud P, Allard M. Brain dopaminergic modulation associated with executive function in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(13):1962–9.
- [30] Mentis MJ, Dhawan V, Nakamura T, Ghilardi MF, Feigin A, Edwards C, et al. Enhancement of brain activation during trial-and-error sequence learning in early PD. *Neurology* 2003;60(4):612–9.
- [31] Nakamura T, Ghilardi MF, Mentis M, Dhawan V, Fukuda M, Hacking A, et al. Functional networks in motor sequence learning: abnormal topographies in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp* 2001;12(1):42–60.
- [32] Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci* 2003;23(15):6351–6.

- [33] Sawamoto N, Piccini P, Hotton G, Pavese N, Thielemans K, Brooks DJ. Cognitive deficits and striato-frontal dopamine release in Parkinson's disease. *Brain* 2008;131(Pt 5):1294–302.
- [34] Oishi N, Udaka F, Kameyama M, Sawamoto N, Hashikawa K, Fukuyama H. Regional cerebral blood flow in Parkinson disease with nonpsychotic visual hallucinations. *Neurology* Dec. 13 2005;65(11):1708–15.
- [35] Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, Bange KJ, Turner DA, Glover GH, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations: an fMRI study. *Neurology* 2004;63(8):1409–16.
- [36] Meppelink AM, de Jong BM, Renken R, Leenders KL, Cornelissen FW, van Laar T. Impaired visual processing preceding image recognition in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain* 2009;132(Pt. 11):2980–93.
- [37] Ramirez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, Falcón C, Bargalló N, Valldeoriola F, et al. Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's patients with hallucinations: a functional magnetic resonance imaging study. *Mov Disord* 2008;23(16):2335–43.
- [38] Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, Zurovski M, Rusjan PM, Houle S, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67(4):416–21.
- [39] Aarstland D, Bronnick K, Alves G, Tysnes OB, Pedersen KF, Ehrh U, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:928–30.
- [40] Thobois S, Ardouin C, Schmitt E, Lhommée E, Klinger H, Xie J, et al. Behavioral disorders in Parkinson's disease: from pathophysiology to the mastery of dopaminergic treatment. *Rev Neurol* 2010;166(10):816–21.
- [41] Thobois S, Ardouin C, Lhommée E, Klinger H, Lagrange C, Xie J, et al. Non-motor dopamine withdrawal syndrome after surgery for Parkinson's disease: predictors, and underlying mesolimbic denervation. *Brain* 2010;133:1111–27.
- [42] Koerts J, Leenders KL, Koning M, Portman AT, van Beilen M. Striatal dopaminergic activity (FDOPA-PET) associated with cognitive items of a depression scale (MADRS) in Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2007;25(10):3132–6.
- [43] Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain* 2005;128(Pt 6):1314–22.
- [44] Weintraub D, Newberg AB, Cary MS, Siderowf AD, Moberg PJ, Kleiner-Fisman G, et al. Striatal dopamine transporter imaging correlates with anxiety and depression symptoms in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 2005;46(2):227–32.
- [45] Boileau I, Warsh JJ, Guttman M, Saint-Cyr JA, McCluskey T, Rusjan P, et al. Elevated serotonin transporter binding in depressed patients with Parkinson's disease: a preliminary PET study with [¹¹C]DASB. *Mov Disord* 2008;23(12):1776–80.
- [46] Politis M, Wu K, Loane C, Turkheimer FE, Molloy S, Brooks DJ, et al. Depressive symptoms in PD correlate with higher 5-HTT binding in raphe and limbic structures. *Neurology* 2010;75(21):1920–7.
- [47] Ballanger B, Klinger H, Eche J, Lerond J, Vallet AE, Le Bars D, et al. Role of serotonergic 1A receptors dysfunction in depression associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* Oct. 12 2011, doi:10.1002/mds.23895 [Epub ahead of print].
- [48] Fox SH, Chuang R, Brotchie JM. Serotonin and Parkinson's disease: On movement, mood, and madness. *Mov Disord* Jul. 15 2009;24(9):1255–66.
- [49] Drevets WC, Frank E, Price JC, Kupfer DJ, Holt D, Greer PJ, et al. PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biol Psychiatry* 1999;46(10):1375–87.
- [50] Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT(1A) receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol* 2009;88(1):17–31.
- [51] Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67(5):589–95.
- [52] Ardouin C, Chéreau I, Llorca PM, Lhommée E, Durif F, Pollak P, et al. Assessment of hyper- and hypo-dopaminergic behaviours in Parkinson's disease. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:845–56.
- [53] Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, Tai YF, Appel S, Doder M, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol* 2006;59(5):852–8.
- [54] Steeves TD, Miyasaki J, Zurovski M, Lang AE, Pellecchia G, Van Eimeren T, et al. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain* 2009;132(Pt. 5):1376–85.
- [55] O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, Lawrence AD, Evans AH, Bose SK, et al. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive behaviours. *Brain* 2011;134(Pt. 4):969–78.
- [56] Voon V, Gao J, Brezing C, Symmonds M, Ekanayake V, Fernandez H, et al. Dopamine agonists and risk: impulse control disorders in Parkinson's disease. *Brain* 2011;134(Pt. 5):1438–46.
- [57] van Eimeren T, Pellecchia G, Cilia R, Ballanger B, Steeves TD, Houle S, et al. Drug-induced deactivation of inhibitory networks predicts pathological gambling in PD. *Neurology* 2010;75(19):1711–6.
- [58] Cilia R, Siri C, Marotta G, Isaías IU, De Gaspari D, Canesi M, et al. Functional abnormalities underlying pathological gambling in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2008;65(12):1604–11.
- [59] Pedersen KF, Alves G, Brønnick K, Aarstland D, Tysnes OB, Larsen JP. Apathy in drug-naïve patients with incident Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *J Neurol* 2010;257(2):217–23.
- [60] Czemecki V, Schupbach M, Yaici S, Levy R, Bardinet E, Yelnik J, et al. Apathy following subthalamic stimulation in Parkinson disease: a dopamine responsive symptom. *Mov Disord* 2008;23:964–9.
- [61] Drapier S, Drapier S, Sauleau P, Haegelen C, Raoul S, Biseul I, et al. Does subthalamic nucleus stimulation induce apathy in Parkinson's disease? *J Neurol* 2006;253:1083–91.
- [62] Le Jeune F, Drapier D, Bourguignon A, Péron J, Mesbah H, Drapier S, et al. Subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease induces apathy: a PET study. *Neurology* 2009;73(21):1746–51.
- [63] Migneco O, Benoit M, Koulibaly PM, Pygai I, Bertogliati C, Desvignes P, et al. Perfusion brain SPECT and statistical parametric mapping analysis indicate that apathy is a circulate syndrome: a study in Alzheimer's disease and nondemented patients. *Neuroimage* 2001;13(5):896–902.
- [64] Holthoff VA, Beuthien-Baumann B, Kalbe E, Lüdtke S, Lenz O, Zündorf G, et al. Regional cerebral metabolism in early Alzheimer's disease with clinically significant apathy or depression. *Biol Psychiatry* 2005;57(4):412–21.
- [65] Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jørgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14(2):237–41.
- [66] Pavese N, Metta V, Bose SK, Chaudhuri KR, Brooks DJ. Fatigue in Parkinson's disease is linked to striatal and limbic serotonergic dysfunction. *Brain* 2010;133(11):3434–43.
- [67] Happe S, Baier PC, Helmschmid K, Meller J, Tatsch K, Paulus W. Association of daytime sleepiness with nigrostriatal dopaminergic degeneration in early Parkinson's disease. *J Neurol* 2007;254(8):1037–43.
- [68] Hilker R, Razi N, Ghaemi M, Weisenbach S, Rudolf J, Szelies B, et al. [¹⁸F]fluorodopa uptake in the upper brainstem measured with positron emission tomography correlates with decreased REM sleep duration in early Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105(4):262–9.
- [69] Braune S. The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *Clin Auton Res* 2001;11(6):351–5.
- [70] Oka H, Yoshioka M, Morita M, Onouchi K, Suzuki M, Ito Y, et al. Reduced cardiac 123I-MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body disease. *Neurology* 2007;69(14):1460–5.
- [71] Rascol O, Schelosky L. 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2009;24(Suppl. 2):S732–41.
- [72] Marini C, Bandettini di Poggio M, Pomposelli E, Marchese R, Nobili F, Morbelli SD, et al. Whole body and cardiac metaiodobenzylguanidine kinetics in Parkinson disease and multiple system atrophy: implications for the diagnostic role of imaging. *Clin Nucl Med* 2010;35(5):311–6.
- [73] Nagayama H, Ueda M, Yamazaki M, Nishiyama Y, Hamamoto M, Katayama Y. Abnormal cardiac [¹²³I]-meta-iodobenzylguanidine uptake in multiple system atrophy. *Mov Disord* 2010;25(11):1744–7.
- [74] Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 2001;50(1):34–41.
- [75] Bohnen NI, Gedela S, Herath P, Constantine GM, Moore RY. Selective hyposmia in Parkinson disease: association with hippocampal dopamine activity. *Neurosci Lett* 2008;447(1):12–6.
- [76] Siderowf A, Newberg A, Chou KL, Lloyd M, Colcher A, Hurtig HI, et al. [^{99m}Tc]TRODAT 1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* 2005;64(10):1716–20.
- [77] Ponsen MM, Stoffers D, Wolters ECh, Booij J, Berendse HW. Olfactory testing combined with dopamine transporter imaging as a method to detect prodromal Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81(4):396–9.
- [78] Bohnen NI, Müller ML, Kotagal V, Koeppel RA, Kilbourn MA, Albin RL, et al. Olfactory dysfunction, central cholinergic integrity and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Brain* 2010;133(Pt. 6):1747–54.
- [79] Serby M, Larson P, Kalkstein D. The nature and course of olfactory deficits in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1991;148(3):357–60.
- [80] Chou KL, Bohnen NI. Performance on an Alzheimer-selective odor identification test in patients with Parkinson's disease and its relationship with cerebral dopamine transporter activity. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(9):640–3.
- [81] Brefel-Courbon C, Payoux P, Thalamas C, Ory F, Quélven I, Chollet F, et al. Effect of levodopa on pain threshold in Parkinson's disease: a clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2005;20(12):1557–63.
- [82] Dellapina E, Gerdelat-Mas A, Ory-Magne F, Pourcel L, Galitzky M, Calvas F, et al. Apomorphine effect on pain threshold in Parkinson's disease: A clinical and positron emission tomography study. *Mov Disord* 2011;26(1):153–7.

ANNEXE 2

Hallucinations et maladie de Parkinson

A. Poisson ; S. Thobois (2013)

Hallucinations et maladie de Parkinson

A. Poisson, S. Thobois

Les hallucinations dans la maladie de Parkinson représentent une problématique fréquente quand les patients atteignent le stade des complications cognitives de la maladie. Leur identification et leur prise en charge doivent être précoces car elles peuvent signer l'entrée dans une psychose ou une démence parkinsonienne, et impactent de manière importante la qualité de vie du patient et de son entourage. En général, les hallucinations sont initialement visuelles. Elles vont d'hallucinations très élaborées à des formes mineures (illusions visuelles, sensation de présence ou de passage d'ombres à la périphérie du champ visuel). Les hallucinations peuvent également impliquer d'autres modalités sensibles notamment somesthésiques. Les hallucinations sont le plus souvent peu inquiétantes pour le patient qui ne les rapportera pas forcément spontanément. Leur physiopathologie est imparfaitement connue. L'atteinte des voies visuelles périphériques mais surtout centrales est impliquée dans la survenue des hallucinations visuelles. L'atteinte des voies régulant le cycle veille-sommeil et notamment le sommeil paradoxal est également impliqué dans la physiopathologie des hallucinations parkinsoniennes. Enfin, la présence de troubles cognitifs joue également un rôle dans leur survenue, avec un rôle important de l'atteinte frontale et notamment du syndrome dysexécutif. La prise en charge des hallucinations dans la maladie de Parkinson est relativement stéréotypée. Il faut s'assurer de l'absence de facteurs favorisants, notamment de type médicamenteux ou métabolique. Le traitement antiparkinsonien doit être allégé avec en priorité la diminution ou l'arrêt des anticholinergiques, des agonistes dopaminergiques et de l'amantadine, puis des inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et de la monoamineoxydase B (MAO B). Au besoin, les doses de dopamine peuvent être diminuées. Ces adaptations thérapeutiques permettent en général de contrôler les hallucinations, parfois au détriment de l'état moteur. Enfin, si les hallucinations persistent, un traitement neuroleptique par petites doses de clozapine peut être indiqué et est en général remarquablement efficace.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Maladie de Parkinson ; Hallucinations visuelles ; Plasticité cérébrale ; Sommeil paradoxal ; Clozapine

Plan

■ Introduction	1
■ Épidémiologie	2
Fréquence et épidémiologie	2
Facteurs de risque	2
■ Sémiologie des hallucinations	2
■ Physiopathologie	2
Implication des voies visuelles	2
Lien avec les troubles du cycle veille-sommeil	3
Hallucinations et dopamine	3
Hallucinations et sérotonine	4
■ Prise en charge	4

■ Introduction

Le terme hallucination désigne une perception sensorielle survenant en dehors de tout stimulus extérieur susceptible de la provoquer. Selon Serratrice, halluciner, c'est se tromper soi-même sur l'état du monde ou de son corps. Si l'erreur est éphémère, on parle d'hallucinoïse, si elle persiste, on parle d'hallucination^[1]. Les illusions sont des distorsions visuoperceptives quant à la forme, au contour, à la grosseur, à la couleur, au nombre ou au mouvement d'objets ou de personnes réellement présents (par exemple un vêtement posé sur une chaise et « interprété » comme une personne). Elles sont rapidement reconnues comme telles par le sujet. Dans la maladie de Parkinson, des illusions et des hallucinations peuvent survenir. Elles marquent fréquemment un tournant dans la maladie et l'entrée dans le stade

EMC - Neurologie

Volume 0 > n°0 > xxx 2013
[http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0378\(13\)27524-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0246-0378(13)27524-X)

1

56 des complications cognitives. Elles compromettent grandement,
57 notamment lorsqu'elles s'associent à une confusion ou à d'autres
58 troubles neuropsychiques, l'équilibre familial. À ce titre, elles
59 représentent le facteur de risque le plus important (supérieur à
60 la sévérité des signes moteurs) d'institutionnalisation^[2]. Pour ces
61 raisons, elles ne doivent pas être méconnues et leur prise en charge
62 doit être précoce et adaptée.

63 ■ Épidémiologie

64 Fréquence et épidémiologie

65 Les hallucinations visuelles dans la maladie de Parkinson repré-
66 sentent un phénomène relativement fréquent et concernent 16
67 à 75 % des patients^[3]. Elles peuvent être isolées ou s'intégrer
68 à une psychose dopaminergique sévère ou à une démence par-
69 kinsonienne^[4]. En termes évolutif, une étude a montré que,
70 quel que soit l'âge de décès du patient parkinsonien, les hallu-
71 cinations précèdent en général de cinq ans environ celui-ci^[5].
72 Au plan du décours temporel, cette étude a montré que la
73 séquence d'événements suivants intervient dans les cinq ans pré-
74 cédant le décès du patient : hallucinations, chutes, placement puis
75 démence^[5].

76 Les hallucinations visuelles ne sont rapportées que dans 7 % des
77 syndromes parkinsoniens atypiques prouvés par l'analyse anatomo-
78 pathologique^[6].

79 La paralysie supranucléaire progressive (PSP) est rarement
80 associée aux hallucinations. Dans l'atrophie multisystématisée,
81 celles-ci sont rapportées dans 5 à 9 % des cas et sont très
82 rares dans la dégénérescence corticobasale^[6]. La présence pré-
83 coce d'hallucinations visuelles dans le cadre d'un syndrome
84 parkinsonien est donc très évocatrice (bien qu'inconstante) d'une
85 pathologie à corps de Lewy, notamment de la démence à corps de
86 Lewy^[6,7], et constitue indéniablement une aide au diagnostic.

87 Facteurs de risque

88 Les facteurs de risque d'hallucinations dans la maladie de Par-
89 kinson comprennent : l'âge avancé, la durée d'évolution et la
90 sévérité de la maladie, la consommation d'agonistes dopaminér-
91 giques^[4,8], la présence d'une atteinte cognitive^[9], surtout si elle
92 est de type frontal^[10] ou visuo-perceptif^[11]. En revanche, la pré-
93 sentation clinique tremblante ou non ne constitue pas un facteur
94 de risque^[12]. Le terrain psychiatrique pourrait dans certains cas
95 être un facteur favorisant puisque les patients dépressifs et apa-
96 thiques semblent plus enclins à avoir des hallucinations^[8,13]. La
97 notion d'apathie doit néanmoins être prise avec précaution car ce
98 symptôme peut s'associer à une dépression mais aussi à un déclin
99 cognitif qui, en soit, est un facteur de risque d'hallucinations.
100 Il semble également que la présence d'une pathologie oculaire
101 puisse favoriser la survenue des hallucinations^[8], mais n'est pas
102 suffisante pour les déclencher^[14]. Les structures sous-corticales
103 semblent également impliquées dans la survenue des hallucina-
104 tions puisque la présence d'une dysautonomie en est un facteur
105 de risque^[15]. Enfin, une somnolence diurne importante avec des
106 épisodes de passage en sommeil paradoxal brutaux durant l'éveil
107 est également associée à une prévalence accrue des hallucinations
108 chez le sujet parkinsonien^[16-18].

109 ■ Sémiologie des hallucinations

110 Les hallucinations surviennent à l'endormissement ou au réveil
111 chez la moitié des patients et sont plus fréquentes en fin de jour-
112 née^[19]. Elles sont en effet favorisées par une faible luminosité et
113 une diminution du niveau de vigilance.

114 Dans la large série de Fénelon et al., les hallucinations affectent
115 39,8 % des patients parkinsoniens et sont réparties en trois
116 catégories : hallucinations mineures (sensation de présence ou
117 impression de voir passer furtivement un animal) dans 25,5 %
118 des cas ; hallucinations visuelles élaborées dans 22,2 % des cas ;
119 hallucinations auditives dans 9,7 % des cas^[8]. Dans l'étude

de Leu-Semenescu, la modalité visuelle des hallucinations est
constante^[20]. Les hallucinations tactiles sont plus rares et le plus
souvent associées à une sensation de présence ou à des hallucina-
tions visuelles riches^[21].

Les hallucinations visuelles consistent souvent en des animaux
ou des personnages humains qui apparaissent brièvement, parfois
pendant quelques secondes uniquement. Les images sont typi-
quement mobiles, colorées et ne dérangent habituellement pas le
patient^[8,19]. Du fait de leur caractère répétitif et stéréotypé, les per-
sonnages peuvent même devenir familiers. La plupart du temps,
le patient est indifférent à leur survenue ou présente une certaine
perplexité sans qu'il n'y ait d'angoisse associée^[19]. Ces person-
nages sont le plus souvent silencieux et entourent le patient.
Plusieurs patients décrivent des personnages muets debout autour
de leur lit quand ceux-ci sont couchés.

Regardons maintenant l'évolution dans le temps des hallu-
cinations visuelles dans la maladie de Parkinson. Certains auteurs
décrivent un stade « préhallucinoaire »^[22,23] avec la survenue de
rêves éveillés. À ce stade, les patients peuvent présenter une sensa-
tion de présence ou une impression de mouvement à la périphérie
du champ visuel^[8]. Quand les hallucinations surviennent, elles
sont initialement visuelles et isolées. Cependant, la symptomato-
logie étant satellite d'une pathologie neurodégénérative, elle
reste rarement stable. La sémiologie s'enrichit fréquemment avec
l'apparition d'hallucinations visuelles construites qui s'associent
au bout d'un certain temps à des hallucinations non visuelles
(70 % au bout de dix ans)^[24]. Tardivement dans l'évolution, il y
a fréquemment plusieurs hallucinations de modalités différentes
qui surviennent en même temps. On citera ainsi l'exemple d'un
patient qui, lorsqu'il était en train de regarder la télévision, perce-
vait parfois un souffle sur sa nuque (hallucination somesthésique)
puis, lorsqu'il se retournait, voyait trois femmes africaines silen-
cieuses portant des habits multicolores. Un autre décrivait une
sensation de morsure au niveau des orteils alors qu'il était dans
son lit, puis, lorsqu'il soulevait les draps, découvrait la présence
de nains lui mordillant les orteils et qui s'enfuyaient alors. Il s'agit
moins souvent d'une hallucination unique qui devient multimor-
dale avec par exemple un personnage silencieux qui ensuite se met
à parler, à dégager des odeurs, à toucher le patient, etc.^[24]. Dans
la série d'Inzelberg, 8 % des patients ont des hallucinations audi-
tives, toujours associées à des manifestations visuelles. Il s'agit
de voix humaines, souvent incompréhensibles. Aucune n'était
menaçante^[25]. Dans la série de Leu-Semenescu et al. (2001), au
contraire, les hallucinations auditives sont souvent de type non
verbal (grincement, couinement, etc.)^[20]. De manière générale, les
hallucinations auditives dans la maladie de Parkinson sont sou-
vent peu élaborées et très différentes des hallucinations auditives
observées par exemple dans la schizophrénie^[26].

Les hallucinations n'étant pas forcément inquiétantes pour le
patient, celui-ci n'en parlera pas toujours spontanément. Il peut
aussi les masquer de peur du regard des autres sur ce phénomène.
Un interrogatoire rigoureux est donc parfois nécessaire pour les
retrouver. Cela est d'autant plus important qu'avec le temps et en
l'absence de prise en charge adaptée, les hallucinations perdent
leur caractère bénin et peuvent s'associer à un délire paranoïaque
compromettant le maintien à domicile des patients.

176 ■ Physiopathologie

177 La physiopathologie des hallucinations dans la maladie de Par-
178 kinson est complexe et imparfaitement connue. Leur survenue
179 semble ainsi liée à la conjonction de différents dysfonctionne-
180 ments.

181 Implication des voies visuelles

182 Atteinte du système visuel périphérique

183 Les voies visuelles sont atteintes à différents niveaux au cours
184 de la maladie de Parkinson. Au niveau périphérique, il existe une
185 atteinte de la circuiterie dopaminergique rétinienne, notamment
186 au niveau des cellules amacrine^[27]. En pratique, les sujets par-
187 kinsoniens ont fréquemment un déficit de la discrimination des

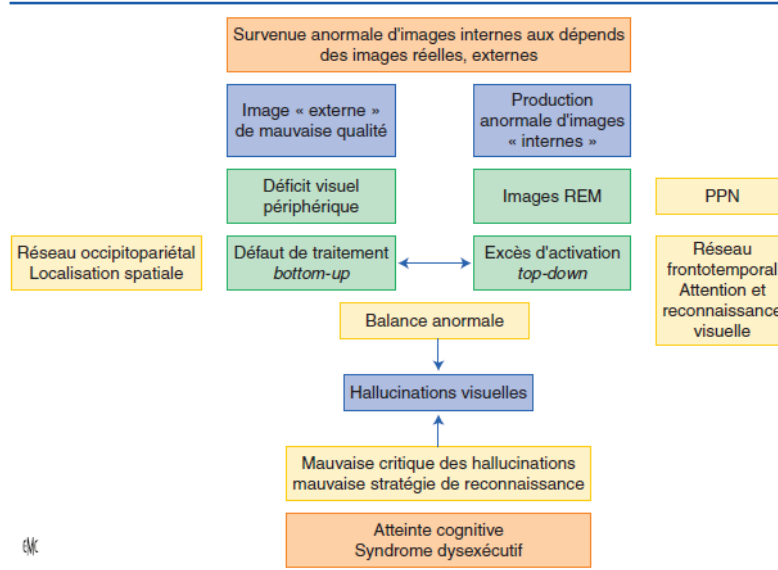


Figure 1. Mécanismes favorisant la survenue des hallucinations dans la maladie de Parkinson. REM: rapide eye movement; PPN: noyau pédonculopontin.

188 couleurs et des contrastes, qui s'aggrave progressivement au cours
189 de la maladie. Il peut s'améliorer sous dopathérapie, ce qui fait
190 que certains auteurs parlent de « off visuel »^[28]. Les difficultés
191 visuelles liées à cette atteinte pourraient entraîner un équivalent
192 de « déprivation » visuelle favorisant la survenue d'hallucination
193 par analogie au syndrome de Charles Bonnet.

194 **Atteinte de l'intégration centrale** 195 **des stimuli visuels**

196 Le cortex occipital subit des modifications structurales au cours
197 de la maladie de Parkinson et s'atrophie progressivement. Les
198 déficits visuospatiaux qui en résultent favorisent probablement
199 la survenue des hallucinations^[29]. Il existe également des modi-
200 fications fonctionnelles des voies de traitement de l'image chez
201 ces patients liées à une plasticité cérébrale anormale^[30]. Celles-ci
202 consistent en un défaut de recrutement des régions temporo-
203 occipitales et en un recrutement excessif de régions frontales,
204 comme s'il existait un glissement du traitement de l'image de
205 l'arrière vers l'avant^[30].

206 Le défaut d'activation postérieure traduirait en fait une
207 défaillance du système « bottom-up » qui traite l'image du cortex
208 visuel primaire vers les structures d'intégration occipitotempora-
209 les. Ces perturbations du traitement de l'information visuelle
210 entraîneraient un défaut de reconnaissance de l'image^[11,30,31].
211 À l'inverse, l'excès d'activation frontale refléterait l'hyperactivité
212 compensatrice du système « top-down ». Ce dernier aurait la
213 capacité de générer une image factice remplaçant l'image réelle,
214 mal analysée. Cette image factice serait ensuite projetée en
215 arrière vers les lobes temporaux permettant son émergence à la
216 conscience^[30,32]. Un point important concerne le fait que les
217 patients ont du mal à déterminer l'origine de l'image visuali-
218 sée et notamment à déterminer si ces images sont générées
219 de manière intra- ou extracorporelle, et les hallucinations sont
220 d'autant moins bien critiquées qu'il existe des troubles cognitifs
221 associés^[9-11,14,33,34].

222 Ces dysfonctionnements corticaux à l'origine des hallucina-
223 tions mais aussi des troubles cognitifs sont corrélés à l'importance
224 des corps de Lewy dans les aires corticales supérieures (cortex cin-
225 gulaire antérieur, etc.)^[5,14,35,36].

226 **Lien avec les troubles du cycle veille-sommeil**

227 Plusieurs éléments soulignent le lien entre les perturbations
228 du sommeil, notamment du sommeil paradoxal, et la survenue

d'hallucinations chez le sujet parkinsonien. En effet, les hallucina-
229 tions sont plus fréquentes chez les patients avec somnolence
230 diurne excessive et elles ont tendance à apparaître à la fin des
231 périodes de sommeil paradoxal durant le jour et la nuit^[18]. Ainsi,
232 certains patients présentent une somnolence diurne très impor-
233 tante et des attaques de sommeil paradoxal qui ressemblent à ce
234 que l'on peut observer dans la narcolepsie sans cataplexie, qui
235 s'accompagne aussi d'hallucinations hypnagogiques^[18]. Chez les
236 parkinsoniens, 46 % des hallucinations surviennent durant les
237 phases d'endormissement ou de réveil et 54 % surviennent durant
238 l'éveil^[20]. La survenue d'hallucination durant l'éveil n'exclut pas
239 le lien avec le sommeil paradoxal puisque l'on enregistre parfois de
240 manière isolée chez les sujets parkinsoniens des bribes de sommeil
241 paradoxal durant l'éveil^[20].

242 Le lien entre les hallucinations observées dans le cadre de la
243 maladie de Parkinson et de la narcolepsie-cataplexie a été étu-
244 dié spécifiquement. Il a ainsi été montré que, dans les deux cas,
245 les hallucinations étaient plus fréquentes que les illusions^[18].
246 Toutefois des différences existent. Ainsi, chez les parkinsoniens,
247 les sensations de passage et de présence sont plus fréquentes et
248 les hallucinations visuelles sont moins violentes et sanglantes
249 que chez les sujets narcoleptiques. À l'inverse, les hallucinations
250 auditives sont plus fréquentes chez les patients narcoleptiques.
251 Enfin, les hallucinations sont souvent mieux critiquées chez les
252 sujets parkinsoniens que chez les narcoleptiques avec ou sans
253 cataplexie^[18].

254 Le cycle veille-sommeil impliquant les voies cholinergiques,
255 leur atteinte est donc vraisemblablement impliquée dans la phy-
256 siopathologie des hallucinations. Cela pourrait aussi expliquer
257 pourquoi les hallucinations sont favorisées par la prise de médi-
258 caments anticholinergiques. Plus précisément, la dégénérescence
259 du noyau pédonculopontin (PPN) au cours de la maladie de Par-
260 kinson pourrait influencer l'activité thalamocorticale et diminuer
261 l'état d'éveil, favorisant la survenue d'hallucinations^[37] (Fig. 1).
262

263 **Hallucinations et dopamine**

264 Les hallucinations parkinsoniennes sont favorisées par tous
265 les traitements dopaminergiques, suggérant le fait que celles-
266 ci pourraient être liées à une stimulation non physiologique
267 des récepteurs dopaminergiques mésolimbiques de type D3 et
268 D4^[38-40]. Cependant, il faut garder à l'esprit que des hallucina-
269 tions visuelles ont été rapportées dans la maladie de Parkinson
270 avant l'ère de la lévodopa (L-dopa) et il n'y a pas forcément d'effet

271 dose mais plutôt une sensibilité individuelle plus ou moins grande
272 aux traitements dopaminergiques [8, 41-46]. L'amélioration des hal-
273 lucinations par la diminution du traitement dopaminergique et
274 par la clozapine, bloqueur des récepteurs dopaminergiques D3 et
275 D4, sont également des arguments forts pour l'hypothèse dopa-
276 minergique [38, 47, 48].

277 Hallucinations et sérotonine

278 Les lésions du raphé médian ou la déplétion sérotoninergique
279 peuvent induire des hallucinations visuelles et inhiber la survenue
280 du sommeil paradoxal chez les chats. Les traitements dopaminer-
281 giques réduisent les taux de sérotonine intracérébrale qui sont déjà
282 abaissés chez les sujets parkinsoniens. Le diéthylamide de l'acide
283 lysergique (LSD), connu pour ses propriétés hallucinogènes, a une
284 action sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2a [49]. L'effet de la
285 clozapine pourrait donc, au moins en partie, s'expliquer par le blo-
286 cage des récepteurs 5HT2 et 5HT3. Notamment, dans la maladie de
287 Parkinson, l'effet antipsychotique est obtenu avec des doses rela-
288 tivement faibles, compatibles avec un fort taux d'occupation des
289 récepteurs 5HT2a [50]. D'autre part, des données d'imagerie fonc-
290 tionnelle viennent corroborer l'hypothèse d'une dysfonction des
291 récepteurs sérotoninergiques 5HT2a chez les parkinsoniens avec
292 hallucinations. Cette étude montre une distribution des anom-
293 alies des récepteurs sérotoninergiques le long des voies visuelles
294 ventrales impliquées dans la reconnaissance visuelle, soulignant
295 un lien possible entre dysfonction des voies visuelles centrales,
296 lésions sérotoninergiques et hallucinations visuelles dans la mala-
dise de Parkinson [51].

“ Point fort

Les hallucinations visuelles dans la maladie de Parkinson sont associées à :

- une dysfonction des voies associatives visuoperceptives ;
- une atteinte du système veille-sommeil ;
- des atteintes cholinergique, dopaminergique, sérotoninergique ;
- un syndrome dysexécutif, des troubles cognitifs.

L'anatomopathologie confirme l'implication des lobes temporaux et frontaux et notamment l'implication des aires impliquées dans le traitement visuel et la discrimination de la réalité.

Elle souligne le lien avec la présence de corps de Lewy au niveau cortical.

297

298 ■ Prise en charge

299 La prise en charge est relativement reproductible d'un patient
300 à l'autre. Dans un premier temps, il faut éliminer un facteur
301 intercurrent, notamment de type métabolique, médicamenteux
302 ou traumatique. Il conviendra ainsi de rechercher un trouble
303 hydroélectrolytique, d'écarter (en cas de traumatisme crânien) un
304 hématome intra- ou extraparenchymateux, ou un facteur infec-
305 tieux. Les traitements de type morphiniques ou leurs dérivés, les
306 anticholinergiques (scopolamine, etc.) doivent être interrompus.
307 Il faut, de manière générale, étudier en détail toute modifica-
308 tion du traitement antiparkinsonien ou autre (psychotropes) et
309 s'assurer de la bonne observance du traitement antiparkinson-
310 nien (voir s'il y a un surdosage). Si ces mesures ne suffisent
311 pas, il faut alléger le traitement antiparkinsonien en diminuant
312 ou en arrêtant en priorité les anticholinergiques puis les agoni-
313 stes dopaminergiques, l'amantadine puis les inhibiteurs de
314 la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (entacapone) et de la
315 monoamine-oxydase B (rasagiline, sélégiline, etc.). Dans certains

cas, seule une dopathérapie simple est maintenue. La dimi-
nution du traitement antiparkinsonien suffit souvent à faire
disparaître les hallucinations mais au prix, parfois, d'une aggra-
vation motrice.

Si les hallucinations s'avèrent réfractaires, un traitement anti-
psychotique par clozapine à faible dose (6,25 à 75 mg/j) peut être
introduit. Il s'agit du seul traitement ayant un niveau de preuve
de grade A dans le traitement de la psychose parkinsonienne, que
les patients soient déments ou non. En raison d'un risque rare
d'agranulocytose (0,5 %), une surveillance hebdomadaire (durant
18 semaines) puis mensuelle de la numération formule sanguine
est obligatoire [38, 47, 48].

Quant à la quétiapine, si son innocuité a été démontrée,
elle n'a en revanche pas fait preuve de son efficacité en
double aveugle contre placebo [52]. Enfin, les autres antipsycho-
tiques doivent être proscrits car ils entraînent une aggravation
motrice.

En cas de démence associée, le traitement par rivastigmine peut
entraîner chez les patients parkinsoniens à la fois un bénéfice
cognitif mais aussi sur les hallucinations, comme cela avait aupara-
vant été démontré dans la démence à corps de Lewy [48, 53-57].
De manière connexe, la réponse « cognitive » à la rivastigmine est
supérieure chez les parkinsoniens déments qui hallucinent par
rapport à ceux qui n'ont pas d'hallucinations [58].



“ Points essentiels

- Les hallucinations dans la maladie de Parkinson touchent 16 à 75 % des patients
- Leur identification et leur prise en charge doivent être précoces car elles peuvent signer l'entrée dans une psychose ou une démence parkinsonienne
- Elles sont initialement visuelles puis d'autres modalités sensibles peuvent étre mises en jeu
- Leur physiopathologie est complexe et multifactorielle
- Leur prise en charge est relativement stéréotypée et consiste en une simplification du traitement antiparkinsonien avec au maximum une dopathérapie simple
- Au besoin, un traitement par clozapine peut être introduit

339

340 Conflit d'intérêt : aucun.

341



■ Références

- [1] Fénelon G, Cambier J, Widlöcher D. *Hallucinations regards croisés*. Paris: Masson; 2002.
- [2] Goetz CG, Stebbins GT. Risk factors for nursing home placement in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1993;43:2227-9.
- [3] Diederich NJ, Fénelon G, Stebbins G, Goetz CG. Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2009;6:331-42.
- [4] Fénelon G, Alves G. Epidemiology of psychosis in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2010;289:12-7.
- [5] Kempster PA, O'Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Lees AJ. Relationships between age and late progression of Parkinson's disease: a clinico-pathological study. *Brain* 2010;133:1755-62.
- [6] Bertram K, Williams DR. Visual hallucinations in the differential diagnosis of parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:448-52.
- [7] Williams DR, Lees AJ. What features improve the accuracy of the clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy-parkinsonism (PSP-P)? *Mov Disord* 2010;25:357-62.
- [8] Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-45.

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338









- 363 [9] Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, Peretz C, Weizman N, Giladi
364 N. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the develop-
365 ment of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm*
366 2004;111:1447-53.
- 367 [10] Ozer F, Meral H, Hanoglu L, Ozturk O, Aydemir T, Cetin S, et al.
368 Cognitive impairment patterns in Parkinson's disease with visual hal-
369 lucinations. *J Clin Neurosci* 2007;14:742-6.
- 370 [11] Barnes J, Boubert L, Harris J, Lee A, David AS. Reality monitoring
371 and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*
372 2003;41:565-74.
- 373 [12] Rana AQ, Vaid HM, Edun A, Dogu O, Rana MA. Relationship of
374 dementia and visual hallucinations in tremor and non-tremor dominant
375 Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2012;323:158-61.
- 376 [13] Marsh L, Williams JR, Rocco M, Grill S, Munro C, Dawson TM. Psy-
377 chiatric comorbidities in patients with Parkinson disease and psychosis.
378 *Neurology* 2004;63:293-300.
- 379 [14] Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan SS, Spratt A, Shah A, Davey
380 CC, et al. Testing an aetiological model of visual hallucinations in
381 Parkinson's disease. *Brain* 2011;134:3299-309.
- 382 [15] Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopa-
383 thic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol*
384 2005;4:605-10.
- 385 [16] Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli
386 C, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye
387 movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord*
388 2005;20:1439-48.
- 389 [17] Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, Bejjani BP, Seilhean D, Derenne JP,
390 et al. Hallucinations, REM sleep and Parkinson's disease. *Neurology*
391 2000;55:281-8.
- 392 [18] Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, Houeto JL, Mesnage V, Welter
393 ML, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD.
394 *Neurology* 2002;58:1019-24.
- 395 [19] Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT. Repeated visual hallucina-
396 tions in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions:
397 focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 2005;20:
398 130-40.
- 399 [20] Leu-Semenescu S, De Cock VC, Le Masson VD, Debs R, Lavault
400 S, Roze E, et al. Hallucinations in narcolepsy with and without
401 cataplexy: contrasts with Parkinson's disease. *Sleep Med* 2011;5:
402 497-504.
- 403 [21] Fénelon G, Thobois S, Bonnet AM, Broussolle E, Tison F. Tac-
404 tile hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:
405 1699-703.
- 406 [22] Nausieda PA, Weiner WJ, Kaplan LR, Weber S, Klawans HL.
407 Sleep disruption in the course of chronic levodopa therapy: an early
408 feature of the levodopa psychosis. *Clin Neuropharmacol* 1982;2:
409 183-94.
- 410 [23] Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, Raman R, Leurgans S. Hal-
411 lucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in
412 Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14:117-21.
- 413 [24] Goetz CG, Stebbins GT, Ouyang B. Visual plus nonvisual hallucina-
414 tions in Parkinson's disease: development and evolution over 10 years.
415 *Mov Disord* 2011;26:2196-200.
- 416 [25] Inzelberg R, Kiperavasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations
417 in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:
418 533-5.
- 419 [26] Larøi F, Sommer IE, Blom JD, Fernyhough C, Ffytche DH, Hugdahl
420 K, et al. The characteristic features of auditory verbal hallucinations
421 in clinical and nonclinical groups: state-of-the-art overview and future
422 directions. *Schizophr Bull* 2012;38:724-33.
- 423 [27] Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients
424 with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2473-5.
- 425 [28] Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Progressive worsening
426 of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Arch*
427 *Neurol* 2002;59:1249-52.
- 428 [29] Jubault T, Gagnon JF, Karama S, Pito A, Lafontaine AL, Evans AC,
429 et al. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's
430 disease. *Neuroimage* 2011;55:462-7.
- 431 [30] Stebbins GT, Goetz CG, Carrillo MC, Bangen KJ, Turner DA, Glover
432 GH, et al. Altered cortical visual processing in PD with hallucinations:
433 an fMRI study. *Neurology* 2004;63:1409-16.
- 434 [31] Meppelink AM, de Jong BM, Renken R, Leenders KL, Cornelissen
435 FW, van Laar T. Impaired visual processing preceding image recogni-
436 tion in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Brain*
437 2009;132:2980-93.
- 438 [32] Bar M, Kassam KS, Ghuman AS, Boshyan J, Schmid AM, Dale AM,
439 et al. Top-down facilitation of visual recognition. *Proc Natl Acad Sci*
440 *USA* 2006;103:449-54.
- [33] Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, Falcón C, Bargalló N, Valdeor-
441 riola F, et al. Brain response to complex visual stimuli in Parkinson's
442 patients with hallucinations: a functional magnetic resonance imaging
443 study. *Mov Disord* 2008;23:2335-43.
- [34] Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, Jean-Gilles L,
445 Mash DC. Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's
446 disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord*
447 2006;12:253-6.
- [35] Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy
449 bodydisease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*
450 2002;125:391-403.
- [36] Saito Y, Ruberu NN, Sabawe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, et al.
452 Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp*
453 *Neurol* 2004;63:742-9.
- [37] Janzen J, van't Ent D, Lemstra AW, Berendse HW, Barkhof F, Foncke
455 EM. The pedunculopontine nucleus is related to visual hallucinations in
456 Parkinson's disease: preliminary results of a voxel-based morphometry
457 study. *J Neurol* 2012;259:147-54.
- [38] Parkinson study group. Low-dose clozapine for the treatment of
459 drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *N Engl J Med*
460 1999;340:757-63.
- [39] Friedman A, Sienkiewicz J. Psychotic complications of long-term
462 levodopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*
463 1991;84:111-3.
- [40] Moskowitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa induced psychosis: a
465 kindling phenomenon. *Am J Psychiatry* 1978;135:669-75.
- [41] Fénelon G, Goetz CG, Karenberg A. Hallucinations in Parkinson
467 disease in the prelevodopa era. *Neurology* 2006;66:93-8.
- [42] Perez-Lloret S, Rey MV, Ratti L, Rascol O. Pramipexole for
469 the treatment of early Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother*
470 2011;11:925-35.
- [43] Perez-Lloret S, Rascol O. Dopamine receptor agonists for the treat-
472 ment of early or advanced Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2010;24:
473 941-68.
- [44] Lyons KE, Friedman JH, Hermanowicz N, Isaacson SH, Hauser RA,
475 Hersh BP, et al. Orally disintegrating selegiline in Parkinson patients
476 with dopamine agonist-related adverse effects. *Clin Neuropharmacol*
477 2010;33:5-10.
- [45] Goetz CG, Schwid SR, Eberly SW, Oakes D, Shoulson I, Parkinson
479 Study Group TEMPO, PRESTO Investigators. Safety of rasagi-
480 line in elderly patients with Parkinson disease. *Neurology* 2006;66:
481 1427-9.
- [46] Larsen JP, Worm-Petersen J, Sidén A, Gordin A, Reinikainen
483 K, Leinonen M. The tolerability and efficacy of entacapone over
484 3 years in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2003;10:
485 137-46.
- [47] Morgante L, Epifanio A, Spina E, Zappia M, Di Rosa AE,
487 Marconi R, et al. Quetiapine and clozapine in parkinsonian
488 patients with dopaminergic psychosis. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:
489 153-6.
- [48] Poewe W. When a Parkinson's disease patient starts to hallucinate.
491 *Pract Neurol* 2008;8:238-41.
- [49] Aghajanian GK, Marek GJ. Serotonin and hallucinogens. *Neuropsy-
493 chopharmacology* 1999;21:16S-23S.
- [50] Kapur S, Seeman P. Does fast dissociation from the dopamine D2
495 receptor explain the action of atypical antipsychotics? A new hypoth-
496 esis. *Am J Psychiatry* 2001;158:360-9.
- [51] Ballanger B, Strafella AP, van Eimeren T, Zurowski M, Rusjan PM,
498 Houle S, et al. Serotonin 2A receptors and visual hallucinations in
499 Parkinson disease. *Arch Neurol* 2010;67:416-21.
- [52] Fernandez HH, Friedman JH, Jacques C, Rosenfeld M. Quetiapine for
501 the treatment of drug-induced psychosis in Parkinson's disease. *Mov*
502 *Disord* 1999;14:484-7.
- [53] McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al.
504 Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a random-
505 ised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*
506 2000;356:2031-6.
- [54] Reading PJ, Luce AK, McKeith IG. Rivastigmine in the
508 treatment of parkinsonian psychosis and cognitive impairment:
509 preliminary findings from an open trial. *Mov Disord* 2001;16:
510 1171-4.
- [55] Bullock R, Cameron A. Rivastigmine for the treatment of dementia
512 and visual hallucinations associated with Parkinson's disease: a case
513 series. *Curr Med Res Opin* 2002;18:258-64.
- [56] Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, Leverenz JB, Barone P, Weintraub
515 D, et al. Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia.
516 *Int J Clin Pract* 2008;62:1581-7.

518	[57] Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. <i>N Engl J Med</i> 2004; 351 :2509–18.	522
519		523
520		524
521		525

A. Poisson, Chef de clinique (alice.poisson01@chu-lyon.fr).	526
S. Thobois, Professeur des Universités, praticien hospitalier.	527
Service de neurologique C, Hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, 59, boulevard Pinel, 69003 Lyon, France.	528
Centre de neuroscience cognitive, CNRS, UMR 5229, Équipe physiopathologie des ganglions de la base, 69675 Bron, France.	529

Toute référence à cet article doit porter la mention : Poisson A, Thobois S. Hallucinations et maladie de Parkinson. <i>EMC - Neurologie</i> 2013;0(0):1-6 [Article 17-061-A-10].	530
	531

Disponibles sur www.em-consulte.com

 Arbres décisionnels	 Iconographies supplémentaires	 Vidéos/ Animations	 Documents légaux	 Information au patient	 Informations supplémentaires	 Auto-évaluations	 Cas clinique
---	---	--	--	--	--	--	--

ANNEXE 3

Bilan neuropsychologique

Examen Cognitif

ECHELLE DE MATTIS

Questions	Réponses ou remarques	Cotation
1) Empan Chiffré		
- ordre direct	_____	0 1 2 3 4
- ordre inversé	_____	0 1 2 3 4
2) Commandes doubles		
- bouche, yeux		
- langue, main	_____	0 1 2
<hr/>		
3) (Commandes simples)		
- bouche		
- langue	_____	0 1 2 3 4
- yeux		
- main		
4) (Imitation)		
- bouche		
- langue	_____	0 1 2 3 4
<hr/>		
5) Supermarché	_____	0 2 3
4 5 6	_____	7 8 9
10 11	_____	12 13
14 15	_____	16 17
18 19 20	_____	

<hr/>		
6) (Vêtements)	_____	0 1 2
3 4 5		6 7 8
<hr/>		
7 et 8) (Répétitions)		
- bi, ki, gui	_____	0 1
- bi, ba, bo	_____	0 1
<hr/>		
9) Paume en haut, paume en bas	_____	0 1
<hr/>		
10) Poing, paume	_____	0 1

11) (Tapping alterné) _____ 0 1

Questions	Réponses ou remarques	Cotation
22) Figures semblables 3 4	_____	0 1 2
Figures différentes 3 4 5 6 7 8	_____	5 6 7 8 0 1 2
23) Similitudes		
- pomme, banane	_____	0 1 2
- manteau, chemise	_____	0 1 2
- bateau, voiture	_____	0 1 2
- table, chaise	_____	0 1 2
24) (Induction)	_____	0 1
	_____	0 1
	_____	0 1
25) (Différences)		
- chien, chat, voiture	_____	0 1
- garçon, fenêtre, homme	_____	0 1
- poisson, voiture, train	_____	0 1
26) (Choix multiples)		
- pomme, banane (animaux, fruits, verts)	_____	0 1 2
- manteau, chemise (vêtements, laine, fruits)	_____	0 1 2
- bateau, voiture (bougent, transports, vêtements)	_____	0 1 2
- chaise, bureau (transports, poids, mobilier)	_____	0 1 2
27) Lecture phrase	_____	
28) Phrase (homme, voiture)	_____	0 1
29) Orientation (jour, date, mois année, président, 1 ^o ministre, Maire, Ville, Hopital)	_____ _____ _____	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9
30) Compter A 3 4	_____	0 1 2 5 6
31) Compter A 3 4 5	_____	0 1 2
32) Rappel phrase lue	_____	0 1 2 3 4

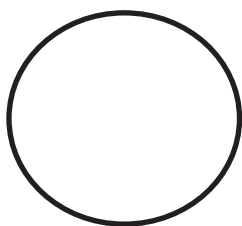
33) Rappel phrase construite	_____	0 1 2 3
34) Lecture de mots	_____	0 1 2 3 4
35) Reconnaissance de mots	_____	0 1 2 3 4 5
36) Appariement dessins	_____	0 1 2 3 4
37) Reconnaissance dessins	_____	0 1 2 3 4

GRAPHISME

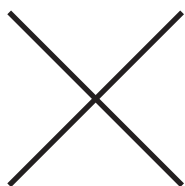
12) « Copier ceci » 0 1



13) « Copier ceci » 0 1



14) « Copier ceci » 0 1



15) « Copier ceci » 0 1



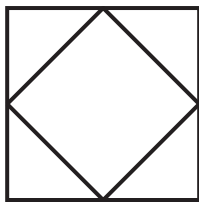
CONSTRUCTION

16) Copier ceci
0 1



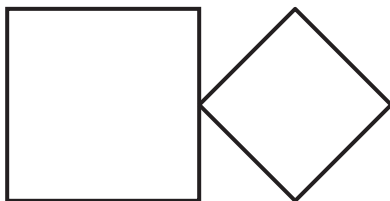
17) « Copier ceci »

0 1



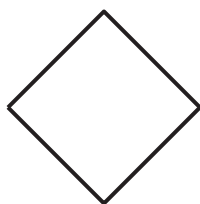
18) « Copier ceci »

0 1



19) « Copier ceci »

0 1



20) « Copier ceci »

0 1

