

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

**PLASTICITE DU CORTEX MOTEUR AU DEBUT DE LA
MALADIE DE PARKINSON ET AU STADE DES
DYSKINESIES: ETUDE EN STIMULATION MAGNETIQUE
TRANSCRANIENNE.**

THESE DE DOCTORAT

Ecole Doctorale CHIMIE BIOLOGIE

Discipline : Biologie Humaine

Spécialité : Neurosciences

présentée
et soutenue publiquement par

BARBIN Laetitia

Le 4 juin 2008, devant le jury ci-dessous

Président	Mr. PEREON Yann	PU-PH, Université de Nantes
Rapporteur	M^{me} MEUNIER Sabine	Directeur de recherche, INSERM U731
Rapporteur	Mr. DEFEBVRE Luc	PU-PH, Université de Lille
Examineur	Mr. BURBAUD Pierre	PU-PH, Université de Bordeaux
Examineur	Mr. DERKINDEREN Pascal	PU-PH Université de Nantes
Directeur de thèse	Mr. DAMIER Philippe	PU-PH Université de Nantes

RESUME

Le système nerveux central possède une capacité adaptative qui pourrait s'exprimer de façon bénéfique ou non, à différents stades évolutifs de la maladie de Parkinson. Au stade initial, elle pourrait compenser, au moins un temps, les conséquences de la dénervation dopaminergique. A un stade plus tardif, elle pourrait participer à la genèse des dyskinésies. Cette thèse se propose de mettre en évidence ces mécanismes adaptatifs en évaluant l'excitabilité corticale motrice par stimulation magnétique transcrânienne à deux stades évolutifs de la maladie. 1) A un stade précoce, avec pour hypothèse l'existence de mécanismes de compensation au niveau de l'hémisphère cérébral asymptomatique (HA). A ce stade, l'asymétrie motrice ne se reflète pas dans l'excitabilité. L'inhibition précoce tend à être moindre dans HA, moins sensible au traitement dopaminergique, que chez les sujets témoins tandis que l'excitabilité de l'hémisphère symptomatique (HS) se comporte normalement, suggérant de possibles mécanismes de compensation. La facilitation tardive pourrait être précocement altérée avant même l'apparition des signes moteurs, les différents circuits testés pouvant avoir une sensibilité différente selon le niveau de dénervation. 2) A un stade évolué, avec pour hypothèse l'existence d'une plasticité défavorable chez les patients dyskinétiques. La lévodopa, en dépit d'un bénéfice moteur équivalent chez les patients dyskinétiques ou non, n'aurait pas chez les patients dyskinétiques d'effet sur l'excitabilité de certains circuits inhibiteurs qui ne pourraient donc pas jouer leur rôle de manière efficace, libérant des programmes moteurs parasites auparavant inhibés

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	i
Abréviations	vii
PROBLEMATIQUE.....	1
PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION	5
CHAPITRE 1. La maladie de Parkinson	6
1.1. Epidémiologie	6
1.2. Les facteurs de risques.....	6
1.2.1. Les facteurs environnementaux.....	6
1.2.2. Les facteurs génétiques	7
1.3. Ana-pathologie	10
1.4. Clinique : symptômes de la MP	11
1.5. Etiopathogenèse	12
1.5.1. L'apoptose	13
1.5.2. Stress oxydatif	14
1.5.3. Le complexe I.....	15
1.5.4. Le rôle du système Ubiquitine protéosome.....	16
1.6. Les noyaux gris centraux.....	18
1.6.1. Anatomie descriptive	19
1.6.1.1. Le striatum.....	19
1.6.1.2. Le Globus Pallidus	24
1.6.1.3. La Substance noire	25
1.6.1.4. Le noyau sous thalamique.....	26
1.6.1.5. Le noyau pédonculo-pontin	26
1.6.1.6. Le thalamus moteur	26
1.6.2. Les Connexions des noyaux gris centraux.....	27
1.6.2.1. Connexions du striatum (Figure 1.8).....	27
1.6.2.2. Connexions du Globus Pallidus (Figure 1.10).....	31
1.6.2.3. Connexions de la substance noire.....	33
1.6.2.4. Connexions du noyau sous thalamique (Figure 1.11).....	34
1.6.2.5. Connexions du noyau pédonculo-pontin.....	35
1.6.3. Organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux	36
1.6.3.1. Le modèle convergent	36
1.6.3.2. Le modèle parallèle.....	37
1.6.3.3. Modèle classique	39
1.6.3.4. Le modèle classique remis en cause.....	41
1.6.3.5. Réévaluation du modèle.....	43
1.7. Les dyskinesies dopa-induites : de la lune de miel aux complications motrices.....	44
1.7.1. Evolution de la réponse à la L-dopa	45
1.7.2. Les facteurs de risque des dyskinesies.....	47
1.7.2.1. Pureté de la lésion.	47
1.7.2.2. Sévérité de la lésion.....	48
1.7.2.3. Age de début de la maladie.....	48
1.7.2.4. Durée et dose du traitement.....	48
1.7.3. La physiopathologie des dyskinesies : Des mécanismes encore mal connus.....	49

1.7.3.1. Métabolisme de la dopamine	49
1.7.3.2. Hypothèses physiopathologiques	52
1.7.4. Modèle anatomo-fonctionnel des DDI	58
1.7.5. Conclusion	60
CHAPITRE 2. La plasticité cérébrale et la Maladie de Parkinson	61
2.1. Le concept de plasticité	61
2.1.1. Généralité-définition	61
2.1.2. Les modèles de la restauration de fonction	62
2.1.3. Bases anatomo-fonctionnelles de la restauration de fonction	64
2.1.3.1. La régénérescence nerveuse	64
2.1.3.2. Dérépression synaptique ou le réveil de synapses silencieuses	65
2.1.3.3. Hypersensibilité de déafférentation	66
2.1.4. Bases cellulaires de la neuroplasticité	66
2.1.4.1. Modification de l'efficacité synaptique	66
2.1.4.2. Plasticité synaptique au sein du STR	67
2.1.4.3. Le rôle de la DA et des autres neuromédiateurs dans la PLT striatale	69
2.2. Argument en faveur de l'existence de mécanismes de compensation dans la MP	72
2.2.1. Etude de la progression de la MP	72
2.2.2. Le tableau clinique initial et la dénervation associée	72
2.2.3. Conclusion	73
2.3. Compensation présymptomatique	74
2.3.1. Modifications de la transmission et de la production dopaminergique	75
2.3.1.1. La transmission volumique dopaminergique	75
2.3.1.2. Modification du métabolisme dopaminergique	76
2.3.1.3. Pattern des neurones dopaminergiques	78
2.3.1.4. Conclusion	78
2.3.2. Optimisation de la réponse à la dopamine par les neurones striataux	79
2.3.2.1. Modification du nombre ou de la sensibilité des récepteurs	79
2.3.2.2. Modifications structurales	80
2.3.2.3. La question des neurones dopaminergiques striataux	81
2.3.2.4. Conclusion	82
2.3.3. Rôle des mécanismes non dopaminergiques	82
2.3.3.1. Régulation de la Pré-proenképhaline	82
2.3.3.2. Rôle des voies afférentes excitatrices de la SNc	83
2.3.3.3. Compensation en dehors des NGC	83
2.3.3.4. Conclusion	85
2.4. Réorganisations des circuits moteurs chez les patients symptomatiques	86
2.4.1. Modifications de l'activité corticale : apport de l'imagerie	86
2.4.2. Modifications des représentations motrices chez les patients parkinsoniens	87
2.4.3. Modifications du nombre et de la sensibilité des récepteurs D2	88
2.4.4. Remodelage possible des synapses ou des terminaisons synaptiques	88
2.4.5. Le possible rôle compensateur des astrocytes	89
2.5. La plasticité synaptique et MP	90
2.5.1. Les conséquences de la dénervation dopaminergique sur la PLT	90
2.5.2. Modifications de l'expression génétique après la dénervation	90
2.5.2.1. Effet de la stimulation dopaminergique sur l'expression des gènes précoces	91
2.6. Réorganisations associées aux DDI	92
2.6.1. Dyskinésies et PLT	93
2.6.1.1. Mise en évidence d'une PLT aberrante associée aux dyskinésies	93
2.6.1.2. Conclusion	94

2.6.2. Modifications de l'expression génique.....	95
2.6.3. Modifications de l'activité corticale liées aux DDI	95
CHAPITRE 3. La stimulation magnétique transcrânienne et son apport dans la maladie de Parkinson	96
3.1. Le cortex moteur	96
3.1.1. Organisation du cortex moteur.....	98
3.1.2. Les cellules du cortex.....	100
3.1.2.1. Les cellules pyramidales	100
3.1.2.2. Les cellules non pyramidales	101
3.1.3. Afférences et efférences du cortex moteur.	102
3.2. Stimulation magnétique transcrânienne.....	104
3.2.1. Principe	104
3.2.2. Mode d'action de la SMT.....	105
3.2.3. Sources de variation.....	108
3.2.3.1. Influence de la direction du courant	108
3.2.3.2. Influence de la forme de la bobine	109
3.2.4. Localisation des effets de la stimulation	111
3.2.5. Les paramètres mesurés.....	112
3.2.5.1. Tests réalisés à l'aide de choc unique.....	113
3.2.5.2. Tests réalisés à l'aide de double choc « paired TMS »	114
3.3. L'apport de la SMT dans la MP	118
3.3.1. Anomalies de l'excitabilité révélées dans la MP	119
3.3.2. L'effet des traitements antiparkinsoniens sur l'excitabilité corticale.....	123
3.3.3. Etudes des connexions entre les aires motrices dans la MP	123
3.3.4. Apport de la SMT sur le stade précoce de la MP	124
3.3.5. Apport de la SMT au stade des complications motrices.....	126
CHAPITRE 4. Objectifs.....	127
DEUXIEME PARTIE - CONTRIBUTION PERSONNELLE.....	130
CHAPITRE 5. Sujets et Méthodes	131
5.1. Population étudiée.....	131
5.1.1. Critères de sélection.....	131
5.1.1.1. Sujets sains	131
5.1.1.2. Etude portant sur le début de la maladie	132
5.1.1.3. Etude portant sur le stade des complications motrices.....	132
5.2. Matériels et techniques utilisés.....	132
5.2.1. Evaluations neurophysiologiques	132
5.2.1.1. Contrôle de l'activité musculaire	133
5.2.1.2. Paramètres évalués	134
5.2.2. Evaluations Cliniques	135
5.2.3. Calcul de la dose de traitement en équivalent DOPA.....	136
5.2.4. Tomographie mono-photonique : Dat-SPECT	136
5.2.4.1. Acquisition	136
5.2.4.2. Traitement des données.....	137
5.3. Analyses statistiques.....	138
CHAPITRE 6. Etude de l'influence de la préférence manuelle sur l'excitabilité du cortex moteur chez les sujets sains à l'aide de la SMT.	140
6.1. Introduction	140
6.2. Méthodologie	141

6.3. Résultats	142
6.3.1. Seuils moteurs	142
6.3.2. La stimulation couplée	142
6.3.3. La période de silence	143
6.4. Discussion	144
CHAPITRE 7. Etude en SMT de l'excitabilité des hémisphères, asymptomatique et symptomatique, de patients <i>de novo</i> non traités	147
7.1. Introduction	147
7.2. Méthodologie	147
7.3. Résultats	149
7.3.1. Résultats neurophysiologiques	151
7.3.2. Résultats de la scintigraphie cérébrale	156
7.3.3. Corrélations	160
7.3.3.1. Données cliniques et données d'imagerie	160
7.3.3.2. Données neurophysiologiques et données d'imagerie	161
7.4. Discussion	164
7.4.1. Comparaison des potentiels de liaison de l'ioflupane dans le noyau caudé et putamen	164
7.4.2. Comparaison de l'excitabilité des hémisphères, HA et HS des patients <i>de novo</i>	166
7.4.3. Comparaison témoins-HS des patients <i>de novo</i>	166
7.4.4. Comparaison témoins-HA des patients <i>de novo</i>	170
7.4.5. Hypothèses émises pour expliquer la réduction de l'IIC dans l'HA par rapport aux sujets témoins	170
7.4.6. Conclusions	172
CHAPITRE 8. Evaluation de l'influence du niveau de dénervation à partir de deux sous-groupes de patients <i>de novo</i>	173
8.1. Introduction	173
8.2. Méthodologie	173
8.3. Résultats	176
8.3.1. Données cliniques	176
8.3.2. Dat-SPECT	176
8.3.3. Données neurophysiologiques	178
8.3.4. Corrélations	179
8.4. Discussion	180
CHAPITRE 9. Analyses en SMT de l'effet du traitement dopaminergique sur l'excitabilité corticale motrice de patients parkinsoniens <i>de novo</i>	182
9.1. Introduction	182
9.2. Méthodologie	182
9.3. Résultats	183
9.3.1. Données cliniques	183
9.3.2. Données neurophysiologiques	184
9.4. Discussion	194
9.5. Conclusion	197
CHAPITRE 10. Evaluation en SMT des relations entre les dyskinésies dopa-induites et l'excitabilité corticale motrice	198
10.1. Introduction	198
10.2. Méthodologie	198
10.3. Résultats	201
10.3.1. Données cliniques	201
10.3.2. Données neurophysiologiques	203

10.3.2.1. Le seuil moteur.....	203
10.3.2.2. Inhibition intracorticale IIC.....	203
10.3.2.3. Facilitation intracorticale FIC.....	205
10.3.2.4. La période de silence.....	205
10.3.2.5. Inhibition tardive.....	210
10.3.2.6. Facilitation tardive.....	210
10.4. Discussion.....	212
10.4.1. L'IIC.....	212
10.4.2. La période de silence.....	214
10.4.3. L'inhibition tardive.....	215
10.4.4. La facilitation tardive.....	216
10.4.5. Hypothèses pour expliquer l'efficacité différente de la lévodopa.....	218
10.4.6. Conclusion.....	219
TROISIEME PARTIE – CONCLUSION GENERALE.....	221
BIBLIOGRAPHIE.....	226
ANNEXE- ECHELLE UPDRS.....	260

Abréviations

AMS : aire motrice supplémentaire
CL : corps de Lewy
COMT : catéchol-O-méthyl transférase
DA : dopamine
DOPA : dihydroxyphénylalanine
DOPAC : acide 3, 4 dihydroxyphénylacétique
DDI : dyskinésie dopa-induite
DLT : dépression à long terme
FIC : facilitation intracorticale
Gpe : globus pallidus externe
GPi : globus pallidus interne
HA : hémisphère controlatéral à l'hémicorps asymptomatique (hémisphère asymptomatique)
HD : hémisphère dominant
HND : hémisphère non dominant
HS : hémisphère controlatéral à l'hémicorps symptomatique (hémisphère symptomatique)
HVA : acide homovanillique
IIC : inhibition intracorticale
IIS : intervalle inter-stimulus
IN : interneurone
L-dopa : lévodopa
MAO : monoamine oxydas
MP : maladie de Parkinson
NGC : noyaux gris centraux
NPP : noyau pédoculopontin
NST : noyaux sous thalamique
PLT : potentialisation à long terme
PS : période de silence
SMR : seuil moteur au repos
SMT : stimulation magnétique transcrânienne
STE : stimulation transcrânienne électrique
SNc : substance noire pars compacta
SNr : substance noire réticulée

STR : striatum

TDA : transporteur de la dopamine

TH : tyrosine hydroxylase

VA : ventro-antérieur

VL : ventro-lateral

PROBLEMATIQUE

PROBLEMATIQUE

L'évolution de la maladie de Parkinson présente plusieurs étapes clés dont celle de l'apparition des symptômes qui conduit au diagnostic et plus tard celle du développement des complications motrices.

L'apparition des symptômes constitue un signal d'alerte pour l'organisme et non le début de la maladie. Il existe donc une période à laquelle les scientifiques et les médecins n'ont pas accès, la phase asymptomatique. Durant cette phase, dont la durée réelle reste inconnue, le processus pathologique s'est mis en route et la perte progressive des neurones dopaminergiques a débuté. Cependant les signes moteurs ne sont pas encore présents ou ne sont pas encore gênants pour le patient.

L'agression, c'est à dire la perte des neurones, se faisant progressivement on peut donc supposer que l'organisme ne serait pas brusquement dépassé par celle-ci et que des mécanismes de compensation pourraient s'être mis en place petit à petit durant la phase pré-symptomatique. Durant cette période le cerveau chercherait à compenser la perte progressive des neurones dopaminergiques afin d'assurer le maintien de programmes moteurs efficaces et appropriés.

Chez l'homme, il est en pratique impossible de savoir comment le système moteur s'adapte à la dénervation progressive des terminaisons dopaminergiques car il n'existe pas encore de test, utilisable en routine, dans la population générale pour identifier la phase asymptomatique de la maladie de Parkinson idiopathique. N'ayant pas accès à cette phase pré-symptomatique de la maladie de Parkinson, nous nous sommes intéressés à l'exploration par la stimulation magnétique transcrânienne de la phase clinique précoce de la maladie.

Durant cette période, les signes cliniques sont unilatéraux alors que la dénervation est bilatérale et que le patient n'est pas encore forcément traité. Si des anomalies de l'excitabilité corticale motrice ont été mises en évidence dans la maladie de Parkinson dans un certain nombre d'études, la plupart de ces études portent sur des patients à un stade plus avancé de la maladie.

Il existe peu d'études portant sur les patients « *de novo* » et la plupart d'entre elles se sont principalement intéressées à l'hémisphère le plus atteint (Pierantozzi et al., 2001; Strafella et al., 2000). Les études qui ont effectué des comparaisons d'excitabilité entre les hémisphères cérébraux portaient soit sur des patients à un stade précoce chez qui les signes étaient déjà développés soit sur des patients déjà sous traitement, quel que soit ce traitement, dopaminergique ou non (Bares et al., 2003). Une seule étude porte sur l'hémisphère gérant le côté ne présentant pas de signes moteurs chez des patients « *de novo* » atteint de la maladie de Parkinson mais aucune comparaison avec l'hémisphère controlatéral n'a été réalisée (Shin et al., 2007). Les résultats obtenus dans cette étude seront discutés plus tard. Notre travail s'est donc focalisé sur l'étude de l'excitabilité de l'hémisphère contrôlant l'hémicorps apparemment sain et les différences possibles d'excitabilité entre les deux hémisphères de patients parkinsoniens *de novo*. Ces différences pourraient en effet refléter des mécanismes d'adaptation.

Avec l'évolution de la maladie, les signes cliniques moteurs s'expriment pleinement, la prise en charge thérapeutique médicamenteuse devient indispensable. Après plusieurs années d'une bonne voire d'une très bonne correction motrice, les patients doivent faire face à l'apparition de complications motrices et notamment des mouvements anormaux ou dyskinésies dopa induites (DDI).

Les mouvements anormaux ou dyskinésies ont un impact négatif très important dans la vie des malades. La physiopathologie de la maladie de Parkinson très complexe, reste encore aujourd'hui mal connue. De nombreuses inconnues demeurent et nombre de conjectures se posent sur les causes de la maladie, l'évolution de ses signes cliniques ainsi que sur l'organisation et le fonctionnement des réseaux de neurones pouvant assurer un programme moteur satisfaisant. La physiopathologie des DDI est elle aussi encore mal connue. Les DDI pourraient être entre autre, la conséquence du niveau de dénervation associé à la cinétique du traitement substitutif dopaminergique exogène.

Les travaux en stimulation magnétique transcrânienne développés ici à ce sujet, font écho à ceux réalisés par Morgante et ses collaborateurs sur des patients présentant ou non des dyskinésies (Morgante et al., 2006). Ils ont mis en évidence des anomalies d'un mécanisme assimilé à la potentialisation à long terme (PLT) chez les patients parkinsoniens à jeun de traitement présentant ou non des dyskinésies. Ils ont montré que l'altération de la PLT persistait après la prise d'un traitement dopaminergique, uniquement dans le groupe de patients dyskinétiques. Morgante et son équipe ont alors supposé entre autre que la PLT jouait un rôle dans le développement des dyskinésies et que les mécanismes inhibiteurs pouvaient être altérés chez les patients présentant des dyskinésies.

L'hypothèse qui a engagé ce versant de notre travail est que les DDI reflètent une mise en œuvre de remaniements complexes au sein du cerveau, aboutissant à une sélection de programmes moteurs inappropriés ou non désirés, mettant en évidence des mécanismes d'adaptation non fonctionnels.

Nous nous sommes donc proposé dans ce travail d'étudier l'excitabilité corticale de patients « *de novo* » mais aussi de patients qui à un stade plus avancé de la maladie présentent ou non des mouvements anormaux afin de déterminer de possibles modifications de l'excitabilité susceptibles de refléter des mécanismes de compensation, bénéfiques au début de la maladie et des mécanismes dysfonctionnels au stade des complications motrices.

Dans une première partie de cette thèse, nous rapporterons dans le chapitre 1, les données cliniques, physiopathologiques, de la maladie de Parkinson et des dyskinésies associées. Le concept de la plasticité y sera aussi abordé et fera l'objet du chapitre 2, nous y évoquerons les possibles mécanismes de plasticité qui peuvent prendre place tout au long de la maladie. Enfin la place et les principaux résultats des études de stimulation magnétique transcrânienne seront rappelés au sein du chapitre 3. Dans une seconde partie, après avoir décrit notre méthodologie dans le chapitre 5, nous présenterons notre travail expérimental. Celui-ci comporte 4 études exposées dans les chapitres 6, 7, 8, 9 et 10. Les objectifs de ces différents travaux auront été détaillés dans le chapitre 4. Enfin dans une troisième partie nous présenterons de notre conclusion générale.

PREMIERE PARTIE : INTRODUCTION

CHAPITRE 1. La maladie de Parkinson

1.1. Epidémiologie

La maladie de parkinson que nous désignerons dans le reste du texte par MP, est l'une des atteintes neurologiques les plus communes, c'est la deuxième maladie neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer. La MP constitue la deuxième cause de handicap moteur chez le sujet âgé (après les accidents vasculaires cérébraux). En France, elle touche près de 120 000 personnes. Elle débute en moyenne entre 55 et 65 ans, mais peut survenir à tout âge, 70% des personnes atteintes ont entre 60-80 ans, 25% ont plus de 80 ans et 5% moins de 60 ans. On estime à 10 000 le nombre de nouveaux cas par an. L'incidence de la maladie augmente avec l'âge. Peu fréquente avant 50 ans, moins de 1 cas pour 100 000, on passe à 80/ 100 000 après 80 ans.

Si les causes de la MP ne sont pas connues, de nombreuses hypothèses ont été formulées quant à l'influence de facteurs de risques, environnementaux et génétiques (Broussolle et Thobois, 2002).

1.2. Les facteurs de risques

Le plus important est l'âge, comme nous l'avons vu précédemment, l'incidence de la MP augmente avec l'âge. La MP semble discrètement plus élevée chez les hommes que chez les femmes de même que chez les non-fumeurs.

1.2.1. Les facteurs environnementaux

Si le lien entre MP et la présence d'un agent infectieux ou traumatique semble aujourd'hui écarté, un certain nombre de facteurs ont cependant été suspectés d'augmenter le risque de développer une MP (Tanner et Langston, 1990).

C'est le développement d'un syndrome parkinsonien chez des toxicomanes ayant utilisé comme substitut de l'héroïne le MPTP (1, 2, 3, 6 méthyl-phenyltetrahydropyridine) qui semble constituer la preuve la plus évidente du rôle potentiel d'un agent toxique et donc de l'environnement dans le développement de la MP. L'ion pyridinium MPP⁺, formé à partir du MPTP dans les astrocytes par la monoamine oxydase B (MAO B) est ensuite transporté dans les neurones dopaminergiques où il

perturbe la chaîne respiratoire mitochondriale du Complexe I. Les personnes faisant usage ou exposées au MPTP développent un syndrome parkinsonien très proche de celui de la MP idiopathique, tant d'un point de vue clinique que physiopathologique (Langston et Ballard, 1983). Le complexe mitochondrial de type I, observé après une exposition au MPTP est similaire à celui observé dans la MP (Nicklas et al., 1985).

Les études portant sur des produits similaires au MPTP, comme le roténone ou le paraquat ne sont pas arrivées à des résultats concluants. Les études épidémiologiques ont mis en cause les pesticides, les métaux lourds, les eaux de puits ou encore la vie à la campagne. Une étude menée en 2006 a conclu, sur 143 325 personnes, que l'exposition aux pesticides augmentait le risque de Parkinson de 70% (Ascherio et al., 2006). Ainsi, 5% des personnes exposées aux pesticides risqueraient d'avoir un Parkinson, contre 3% pour la population générale. Les pesticides à eux seuls ne peuvent cependant pas expliquer l'apparition de la maladie.

Bien qu'un certain nombre de toxines, comme le monoxyde de carbone, les métaux, les solvants organiques, aient été associées au développement d'un syndrome parkinsonien, aucune toxine spécifique n'a cependant été observée dans le cerveau de patients atteints de MP. De plus, le syndrome parkinsonien développé suite à l'exposition de ces toxines semble le plus souvent atypique avec notamment une absence de corps de Lewy (CL).

1.2.2. Les facteurs génétiques

Les formes familiales de la maladie de Parkinson représentent 10 à 20 % des cas de MP. Durant ces dix dernières années, plusieurs gènes ont été identifiés comme étant liés à une forme récessive ou dominante de la MP.

L'étude d'une famille *italo-américaine*, présentant un tableau clinique similaire à la MP, a permis, la découverte d'une mutation du gène codant pour l' α -synucléine (Polymeropoulos et al., 1997). Ce gène qui fut le premier à être identifié, est associé à une transmission autosomique dominante. Sa duplication engendre une accumulation de l' α -synucléine dans le cortex et le striatum. Le tableau clinique est similaire à celui de la maladie de parkinson sporadique avec cependant une entrée dans la maladie plus précoce associée à des démences plus fréquentes, de plus les corps de lewy sont rares voire absents.

Une mutation du gène codant pour l' α -synucléine semble suffire pour développer un phénotype de la MP, plusieurs mutations ont été observées dans différentes familles (Polymeropoulos et al., 1997; Kruger et al., 1998 ; Singleton et al., 2003). Une variabilité génétique du gène codant pour cette protéine est un facteur de risque de développer la MP (Farrer et al., 2001). Cette forme de MP autosomique dominante, bien que rare, a ouvert la voie à la découverte d'autres gènes et loci pouvant être impliqués dans les formes familiales de la MP (Tableau 1.1).

Tableau 1.1. Récapitulatifs des caractéristiques des formes héréditaires de la maladie de Parkinson et des gènes impliqués. (d'après Gasser, 2007)

Locus/gene	Inheritance	Onset	Pathology	Map position	Gene
PARK1	Dominant	40s	nigral degeneration with Lewy-bodies	4q21	α -synuclein
PARK2	Recessive	20–40	nigral degeneration without Lewy-bodies,	6q25	Parkin
PARK3	Dominant	60s	nigral degeneration with Lewy-bodies, Plaques and tangles in some	2p13	?
PARK4	Dominant	30s	nigral degeneration with Lewy-bodies, vacuoles in neurons of the hippocampus	4q21	α -synuclein triplikations and duplications
PARK5	Dominant	~50	No pathology reported	4p14	ubiquitin C-terminal hydrolase L1
PARK6	Recessive	30–40	No pathology reported	1p35–37	PINK1
PARK7	Recessive	30–40	No pathology reported	1p38	DJ-1
PARK8	Dominant	~60	Variable α -synuclein and tau pathology	12 cen	LRRK2
PARK9	Recessive	20–40	No pathology reported	1p36	ATP13A2
PARK10	Dominant (?)	50–60	No pathology reported	1p32	?
PARK11	Dominant (?)	late	No pathology reported	2q34	?
PARK12	X-linked	late	No pathology reported	Zq21	?
PARK13	Dominant (?)	late	No pathology reported	2p12	HTRA2

Les mutations du gène parkine, découvert chez une famille japonaise (Kitada et al., 1998), sont les causes principales de la forme juvénile récessive autosomique de la MP. Plusieurs délétions, multiplications de codons ont été identifiées pour le gène de la parkine. Ces mutations (Lim et al., 2002), sont considérées comme l'une des causes principales de la forme familiale de la maladie. Cependant les souris transgéniques n'exprimant pas de parkine, ne développent pas de dégénération nigrostriées, la mutation de la parkine n'est pas suffisante pour développer le phénotype de la MP. Le tableau clinique est similaire à celui de la MP sporadique mais l'âge d'entrée dans la maladie est plus précoce. L'évolution de la maladie est lente et associée à des lésions du locus coeruleus et de la substance noire compacte (SNc) sans CL.

Les études portant sur les jumeaux mono et dizygotes ainsi que sur les descendants de patients atteints de MP apportent une information supplémentaire sur le rôle potentiel de la génétique dans la MP. Ainsi l'influence de la génétique, du moins chez les jumeaux, dépend de l'âge d'entrée dans la maladie. Lorsque l'âge de début est supérieur à 50 ans, le taux de concordance est similaire chez les jumeaux monozygotes et dizygotes alors que pour les formes à début précoce le risque d'être affecté pour un des jumeaux est multiplié par 6 pour les paires monozygotes (Tanner et al., 1999). La composante génétique existerait donc dans le cas de MP déclarée avant 50 ans (Tanner et al., 1999). L'analyse cas-témoin du risque relatif des apparentés du premier degré de patients parkinsoniens montre que celui-ci est 3 à 4 fois supérieur par rapport à des apparentés de sujets témoins (Payami et al., 1994) et 10 à 25% des patients rapportent une atteinte similaire chez au moins un autre membre de leur famille (Duvoisin et Johnson, 1992).

Les formes familiales, comme nous venons de le voir à travers 2 exemples, peuvent différer de la forme sporadique, soit par l'âge d'entrée dans la maladie soit par l'absence de corps de Lewy soit encore par l'absence de réponse au traitement, suggérant non pas une mais plusieurs maladies de Parkinson. Il existe un rôle substantiel de la génétique comme l'indique les études de la transmission au sein d'une même famille de la MP et les études de jumeaux mais ce rôle n'est pas forcément prédominant dans l'étiologie de la MP. Les études portant sur les jumeaux monozygotes ont en effet une concordance inférieure à 100% (Piccini et al., 1999) et la proportion élevée de parents de premier degré ne présentant pas de MP indique que d'autres facteurs qu'une prédisposition génétique jouent un rôle dans la MP. De plus aucune trace spécifique de toxine n'a été retrouvée dans le cerveau de patients atteints de MP et la génétique seule ne saurait apporter une réponse à tous les cas de la MP. La MP serait donc plurifactorielle et serait le résultat d'interactions entre des facteurs environnementaux et génétiques. Un agent toxique ou non, pourrait par exemple être intégré dans un chaînon métabolique ce qui déclencherait chez la personne exposée, une cascade de modifications biochimiques conduisant des années plus tard à la MP.

Dans ce travail nous allons nous intéresser uniquement à la forme sporadique de la MP. Quoi qu'il en soit les formes familiales de la MP et la découverte des gènes associés ainsi que l'étude de facteurs toxiques comme le MPTP ont permis d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie de la MP.

1.3. Ana-pathologie

La maladie de Parkinson idiopathique est une affection dégénérative d'étiologie inconnue touchant les neurones dopaminergiques du locus niger. Le diagnostic est clinique mais le diagnostic de certitude ne peut se baser que sur l'examen anatomo-pathologique. Si la perte progressive des neurones dopaminergiques de la voie nigrostriatale est à l'origine de la symptomatologie caractéristique de cette maladie, d'autres noyaux sous-corticaux, comme le *locus coeruleus*, le noyau dorso-vagal, le *nucleus basalis* de Meynert, le système olfactif mais aussi les cellules nerveuses des ganglions périphériques autonomes présentent des lésions. Ainsi, les systèmes noradrénergiques et acetylcholinergiques sont aussi touchés dans la MP. L'existence de ces lésions non dopaminergiques explique la survenue possible en cours d'évolution de signes résistants au traitement dopaminergique.

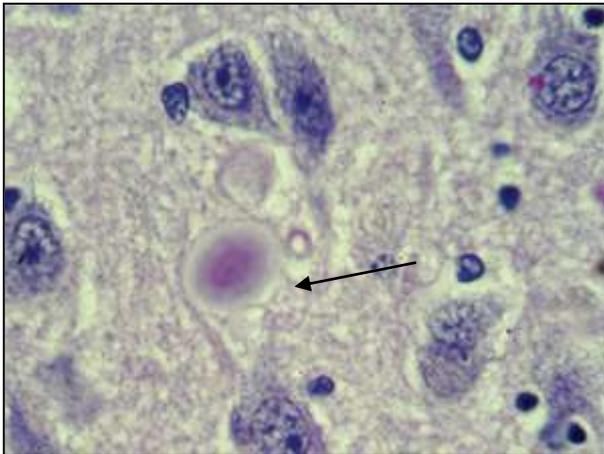


Figure 1.1. Corps de Lewy. Micrographie électronique montrant la composition d'un corps de Lewy (indiqué par une flèche): le coeur dense et granulaire est entouré d'un halo de filaments radiaux.

Il existe un stigmat neuropathologique caractéristique, les corps de Lewy (CL), une inclusion basophile intra-neuronale qui est retrouvée dans les régions affectées par le processus dégénératif (Figure 1.1). Les CL sont formés de plusieurs protéines et sont constitués de fibrilles similaires aux fibrilles amyloïdes de 10 à 14 nm et d' α -synucléine qui peut se polymériser *in vitro* en fibrilles de 10 nm. Les CL et les neurites dystrophiques constituent la signature pathologique de la MP.

Les CL, en premier décrits par Freiderich Lewy en 1912, sont présents dans le tronc cérébral, le cerveau antérieur, l'hypothalamus, l'hippocampe, le tractus gastro-intestinal, les neurones autonomes de l'œsophage, les ganglions autonomes, et à de fortes concentrations dans la substance noire et le *locus coeruleus*. Leur formation débiterait dans le cerveau antérieur. Ainsi les noyaux gris centraux (NGC) ne seraient pas les premières structures touchées par le processus pathologique (Braak et al., 2003). Le bulbe olfactif serait atteint précocement avant même l'apparition des signes moteurs (Sommer et al., 2004; Wolters et al., 2000) et la SNc ne serait touchée que vers le milieu de l'évolution de la MP (Braak et al., 2003).

Les lésions dopaminergiques sont hétérogènes au sein du système mésencéphalique, la SNc subit 80 à 90% de perte, l'aire tegmentale ventrale 40 à 50% (Lu et al., 2006), tandis que la substance grise périaqueducule est épargnée. De même au sein de la SNc, il existe des régions plus vulnérables, comme les neurones du nigrosome qui ont particulièrement tendance à dégénérer (Lu et al., 2006). Les neurones pigmentés contenant la mélanine (Hirsch et al., 1988) seraient plus vulnérables. La perte des neurones commence dans le tiers ventral de la SNc qui se projette sur le putamen latéral, l'innervation du noyau caudé est pendant un temps relativement préservée. La SNc exprime la neuromélanine qui est un marqueur du stress oxydatif et par définition le métabolisme dopaminergique est oxydatif.

Dans la MP, plusieurs facteurs peuvent contribuer à la vulnérabilité sélective des neurones nigraux, ceci inclut l'expression de protéines dans les neurones dopaminergiques contenant la mélanine, la présence de transporteurs de la dopamine pouvant pomper le MPP⁺, voire d'autres toxines, dans les cellules, le manque de Calbindine D28K dans les nigrosomes où la perte en neurones est plus importante et la présence de neuromaline qui peut chélater le fer. Les nigrosomes exprimeraient un gène les rendant plus vulnérable à une attaque extérieure. Ces gènes si ils existent, doivent s'exprimer précocement avant le début de toute agression. Il n'y a pas de preuves révélant l'existence de gènes pouvant expliquer la vulnérabilité des neurones dopaminergiques de la SN qui semble spécifique à l'homme (Lu et al., 2006).

1.4. Clinique : symptômes de la MP

Le diagnostic repose sur la présence d'au moins 2 des 4 signes suivants : le tremblement de repos, la rigidité, la bradykinésie-akinésie et l'instabilité posturale

Lorsque le tremblement est lent (4-6Hz), sensibilisé par un stress (calcul mental), unilatéral (ou très asymétrique), présent au repos et disparaissant lors d'un mouvement, il est quasi pathognomonique d'une MP (Figure 1.2). Il n'est cependant pas révélateur de cette maladie chez la majorité des patients. Certains patients ne présentent jamais de tremblement au cours de leur maladie. Il est préférentiellement observé chez les patients à début de maladie tardif (au-delà de 65-70 ans). Il n'est cependant pas révélateur de cette maladie chez la majorité des patients. Certains patients ne présentent jamais de tremblement au cours de leur



Figure 1.2. Illustration de la posture et du tremblement parkinsonien

maladie. Le syndrome akinéto-rigide peut se révéler par une gêne à l'écriture, lorsqu'il affecte le membre dominant (avec de façon caractéristique une micrographie) ou lors de la réalisation d'autres gestes, en particulier lorsqu'ils sont répétitifs. Les patients peuvent aussi se plaindre d'une « raideur » à la marche. Des troubles de la marche, comme une marche à petits pas, peuvent aussi être présents (plutôt chez les sujets âgés). Chez le sujet jeune (< 40-50 ans), une dystonie focale peut être la première manifestation de la MP.

L'examen clinique recherche donc un tremblement caractéristique, une rigidité de type plastique (sensibilisation par la manoeuvre de Froment qui la renforce ou la fait apparaître) associée ou non au phénomène de « roue dentée ». Des signes d'akinésie et de bradykinésie peuvent prendre de multiples expressions selon leur localisation : une pauvreté des mouvements spontanés comme le clignement des yeux (amimie) au niveau de la face, un ralentissement lors de la réalisation des gestes alternatifs rapides des membres supérieurs (opposition pouce-index, fermeture ouverture de la main, marionnette), une perte du ballant du bras lors de la marche ou encore une gêne éprouvée par les membres inférieurs lors de la réalisation de mouvements alternatifs de type « battre la mesure avec le pied ». La voix peut être moins bien articulée, monocorde et monotone (rarement en début de maladie néanmoins).

Des troubles cognitifs et psychiques ou gastro-intestinaux ainsi qu'une dysautonomie peuvent être associés à ces signes moteurs. Certains signes cliniques confortent le diagnostic : l'asymétrie des symptômes, l'absence de signe atypique, l'absence d'une autre étiologie et une réponse marquée à la L-dopa.

1.5. Etiopathogenèse

La perte annuelle des neurones dopaminergiques de la SN dans le cas de la MP est estimée à 2 fois celle observée au cours du vieillissement normal (Scherman et al., 1989). Les études portant sur le métabolisme cérébral, réalisées en TEP (tomographie émission positon) et utilisant le [18F]-Deoxy-Glucose confirment que la MP ne se résume pas à une simple exagération du vieillissement normal. Il existe une topographie spécifique liée à l'âge qui diffère de celle de la MP (Fearnley et Lees, 1991 ; Moeller et Eidelberg, 1997; Moeller et al., 1996). En effet chez le sujet normal, la perte journalière de neurones aurait lieu dans la partie dorsale tandis que chez les patients elle prédomine dans la partie ventro-latérale (Damier et al., 1999). Maladie de Parkinson et vieillissement, mettraient en jeu des

processus distincts d'un point de vue régional mais aussi temporel, processus qui s'exprimeraient plus fortement au fur et à mesure que la maladie progresse.

Il a été suggéré que la progression des symptômes de la MP serait la conséquence d'une usure linéaire, liée à l'âge des cellules, sur laquelle se superposeraient des dommages occasionnés par un événement extérieur ou l'exposition à une substance (Koller et al., 1991). Un point de vue alternatif est que le déclenchement de la MP et sa progression représentent différents mécanismes dégénératifs (Lee et al., 2004). La MP, processus ou événement, le débat n'est pas clos.

Quoi qu'il en soit, les causes de la perte progressive des neurones dopaminergiques restent inconnues de même que les mécanismes conduisant à la mort cellulaire. Le processus dégénératif mettrait en jeu les mécanismes apoptotiques (Anglade et al., 1997) à la suite d'une cascade d'événements déclencheurs qui restent encore sujets aux hypothèses. Un certain nombre d'études mettent cependant en avant le rôle et l'importance des voies de signalisation impliquant des protéines qui jouent un rôle dans le métabolisme énergétique, la fonction protéasomale, le stress oxydatif. L'étude des formes génétiques de la MP ainsi que l'étude de facteurs toxiques comme le MPTP ont permis de progresser dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie de parkinson et de mieux comprendre les mécanismes pathogènes pouvant conduire à la mort des neurones dopaminergiques.

1.5.1. L'apoptose

L'apoptose est un phénomène physiologique normal de régulation. Ce processus de mort cellulaire programmée peut être activé ou inhibé par des stimuli environnementaux, pathologiques ou physiologiques. Il conduit à l'épuisement de l'ATP(adénosine triphosphate), la peroxydation lipidique, et la formation d'espèces oxygénées actives qui sont souvent incriminées dans la MP (Tatton et al., 2003). L'apoptose est un phénomène lent qui se caractérise par une perte de contact des cellules entre elles, une condensation de la chromatine aboutissant à une fragmentation de l'ADN (acide désoxyribonucléique) par des endonucléases tandis que la membrane cellulaire est préservée puis se modifie et bourgeonne. Le programme suit 3 phases : l'initiation, la régulation et l'exécution que nous ne détaillerons pas dans ce travail. Les enzymes caspases, entre autre, jouent un rôle dans le mécanisme apoptotique. Normalement sous forme inactive, elles peuvent sous leur forme active, agir sur les protéines du noyau et du cytosquelette. Les mitochondries jouent aussi un rôle dans les processus apoptotiques. Elles subissent de nombreuses modifications, comme le relargage du cytochrome C dans

le cytoplasme, la diminution du potentiel de membrane, ou l'adressage sur sa membrane de protéines pro et anti-apoptotiques.

Il existe des preuves du mécanisme d'apoptose dans le cerveau de patients atteints de MP (Agid, 1995 ; Tatton et al., 1998 ; Anglade et al., 1997). L'étude post mortem de patients parkinsoniens menée par Tatton et ses collaborateurs, révèle l'activation de la caspase 3. Cette protéine joue un rôle pivot dans les mécanismes apoptotiques, dans une petite proportion des neurones contenant la neuromélanine au sein de la substance noire (Tatton et al., 2003). Son activation pourrait être responsable de la condensation de la chromatine et de la fragmentation de l'ADN dans le noyau de certains neurones nigraux contenant de la neuromélanine dans le cerveau de patients atteints de la MP.

Comme dans la maladie d'Alzheimer, les phénomènes inflammatoires participeraient aussi à la perte neuronale et à la progression de la maladie de parkinson (McGeer et al., 2001). Les études *post mortem* et les modèles animaux suggèrent une activation de la microglie proportionnelle au niveau de dénervation dans le putamen (Ouchi et al., 2005). La glie semble jouer un rôle dans les processus de neurodégénérescence. Les astrocytes protègent des effets néfastes du stress oxydatif, le glutathion (GSH), un antioxydant, est synthétisé dans les astrocytes avant d'être transporté dans les neurones. Une augmentation des interleukines 1 β , du TNF α , de l'interféron gamma est aussi observée (pour revue (Hirsch et al., 1998).

1.5.2. Stress oxydatif

Le métabolisme dopaminergique est potentiellement oxydatif de part la formation de substances oxygénées actives et d'H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène). L'augmentation du turnover de la dopamine (DA), suite à la formation excessive de peroxyde ou à un déficit en glutathion (GSH) entraîne une diminution de la capacité du cerveau à se débarrasser de H₂O₂ et une augmentation du fer réactif pouvant faciliter la formation de OH. Les études post mortem indiquent que les espèces oxygénées réactives (Jenner et Olanow, 1998 ; Zhang et al., 2000) et la diminution de l'activité du complexe I (Sherer et al., 2002 ; Orth et Schapira, 2002) sont importantes dans la MP.

Chez les patients parkinsoniens, une augmentation de fer (Dexter et al., 1989 ; Olanow et Youdim, 1996) non spécifique à la maladie est observée *post mortem* (Jenner et Olanow, 1996). Une diminution de GSH spécifique à la MP, localisée dans la SNc (Sofic et al., 1992) est aussi observée. Cette baisse du taux de GSH n'endommagerait pas directement les cellules dopaminergiques mais les

fragiliserait en les rendant plus vulnérables à l'action d'autres toxines. Elle modifierait la capacité d'élimination des radicaux libres et de H₂O₂, aussi influencée par l'augmentation de fer (Dexter et al., 1994).

Une augmentation des produits issus de la peroxydation des lipides est observée chez les patients parkinsoniens et des dégâts oxydatifs existent au niveau de l'ADN. Les lésions dopaminergiques facilitent les dommages excitotoxiques d'origine glutamatergique. De plus, l'oxyde nitrique (NO) interagit avec les superoxydes et les radicaux libres qui sont des agents oxydatifs, et pourrait être un agent toxique. L'augmentation de la formation du NO et de peroxonitrique contribue aux dommages cellulaires dans la MP. Il existerait aussi une diminution de la capacité à réguler les facteurs neurotrophiques tel que le GDNF (Glial cell line- derived neurotrophic factor), indétectable dans la MP (Hunot et al., 1996). En réponse à une agression, les défenses seraient ainsi diminuées et la perte des neurones facilitée. Ces résultats confirment l'existence d'un stress oxydatif dans la SNc (pour revue Jenner et Olanow, 1996). Un déficit dans une ou plusieurs défenses naturelles anti-oxydantes pourrait donc conduire à la neurodégénération.

1.5.3. Le complexe I

Une altération du complexe I, conduit à la production de radicaux libres et au stress oxydatif et rend les neurones plus vulnérables à l'excitotoxicité du glutamate (Sherer et al., 2002). Des études épidémiologiques suggèrent que les pesticides ainsi que d'autres toxines environnementales pouvant inhiber le complexe I, tel que le MPTP (Vila et Przedborski, 2003), pourraient être impliqués dans la pathogenèse de la MP (Sherer et al., 2002). Le paraquat inhibiteur du complexe I conduit quant à lui à une agrégation de l' α -synucléine (Manning-Bog et al., 2002).

Une diminution de 30 à 40% de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale est observée dans la SNc de patients parkinsoniens (Schapira et al., 1990). Cette altération peut contribuer à la dégénérescence cellulaire via une diminution de la synthèse en ATP. Il y aurait donc un déficit du complexe I, associé à un déficit de l'activité enzymatique. L'altération de la pompe à protons et la modification du potentiel de membrane qui en résulte peuvent entraîner la libération de protéines signales, déclencheurs de l'apoptose. Ces études rendent compte de l'importance du complexe I dans la MP.

1.5.4. Le rôle du système Ubiquitine protéasome

Dans les conditions normales, les cellules maintiennent un équilibre entre la fabrication et la dégradation des protéines. La rupture de cet équilibre conduit à un stress protéolytique. La protéolyse assure l'élimination des protéines anormales ou surnuméraires, ainsi que la destruction nécessaire et réglée de nombreuses protéines contrôlant des processus biologiques comme la prolifération, la différenciation, l'apoptose et la réponse aux stimuli extracellulaires. L'un des acteurs majeurs de la protéolyse intracellulaire est un système multienzymatique sophistiqué, le système ubiquitine/protéasome (Hershko et Ciechanover, 1998). La dégradation des protéines par ce système s'effectue en plusieurs étapes que nous ne décrivons pas ici. Globalement, toutes les protéines qui ne trouvent pas leurs partenaires vont subir l'ubiquitinylation. Marquées par plusieurs protéines ubiquitine, les protéines sont alors la cible de la sous unité 26S du protéasome. Les protéines polyubiquitinylées sont ainsi reconnues par le protéasome 26S et adressées pour la dégradation (Pickart, 2000).

Reposant sur les propriétés biochimiques et moléculaires du produit des gènes impliqués dans les formes familiales de la MP, un mécanisme pathogène a émergé. La parkine qui possède une structure *ubiquitin like* sur sa terminaison N terminale et un domaine « RING finger », fonctionne comme une E3 ligase (Enzyme qui reconnaît la protéine cible) (Zhang et al., 2000). Elle se lie à E2 (Enzyme catalysant la conjugaison de l'ubiquitine) et intervient dans l'ubiquitinylation des protéines en interagissant avec la sous-unité 26 S du protéasome. La plupart des familles présentant une mutation du gène Parkine ont un défaut dans la fonction E3 ligase. Les mutations altéreraient l'ubiquitinylation et donc la dégradation des protéines. Les protéines non dégradées s'accumulent et s'agrègent participant ainsi à la mort cellulaire.

La mutation de l' α -synucléine quant à elle, n'a pas été identifiée chez des patients atteints de maladie de parkinson idiopathique. Cette protéine dont le rôle reste inconnu, est une protéine prédominante dans les neurones. Les études en immunohistochimie ont démontré que l' α -synucléine est un composant abondant des CL (Spillantini et al., 1997) que ce soit chez des patients atteints de MP sporadique ou familiale. Les caractéristiques structurelles de cette protéine et son rôle apparent dans la constitution des CL en font un acteur de la physiopathologie de la MP (Goedert, 2001). Naturellement dépliée, dans sa forme soluble et pour de faibles concentrations, elle se présente sous forme monomérique (Mouradian, 2002). Lorsque sa concentration augmente, elle a tendance à l'oligomérisation et adopte une structure en feuillets β , typique des fibrilles amyloïdes. La mutation augmente cette tendance (Bennett et al., 1999). Les protofibrilles issues de l'oligomérisation forment

une structure en anneau avec des propriétés de pores perméabilisant la membrane et semblent être plus particulièrement pathogènes (Lansbury et Brice, 2002). Les catécholamines et plus particulièrement la DA favorisent la formation des protofibrilles (Conway et al., 2001).

De même les autres mutations observées dans le cas de MP familiale concernent des protéines impliquées dans le traitement et la dégradation des protéines. Ainsi, UCHL1 participe au recyclage de l'ubiquitine, permettant la dissociation de l'ubiquitine des autres protéines avant leur entrée dans le protéasome. DJ-1 possède une fonction protéine chaperon et aurait un rôle de défense face au stress oxydatif et sa forme sauvage inhibe l'agrégation de l' α -synucléine. PINK₁ localisée dans la mitochondrie, jouerait un rôle dans les voies de transduction et sa mutation engendrerait une vulnérabilité des neurones aux toxines inhibitrices du protéasome. Sous sa forme sauvage, elle empêche l'inhibition du protéasome, induit par un dysfonctionnement mitochondrial.

La neurodégénération semble être associée à une accumulation anormale de la forme insoluble de l' α -synucléine (Giasson et al., 2003), et à un traitement protéolytique anormal de la protéine (Lee et al., 2002), la perte de neurones dopaminergiques a en effet été observée chez des souris transgéniques en présence d'inclusions d' α -synucléine (Masliah et al., 2000). La mutation est absente dans le cas d'une maladie de Parkinson sporadique (Higuchi et al., 1998). Si la mutation de l' α -synucléine n'est pas nécessaire au phénotype de la MP, une forte concentration de cette protéine est délétère pour les neurones dopaminergiques en raison de sa tendance à l'agrégation et de la formation de ROS (reactive oxygen species).

D'autres facteurs, comme l'altération du complexe I qui conduit à l'agrégation de l' α -synucléine (Betarbet et al., 2000 ; Kowall et al., 2000 ; Manning-Bog et al., 2002), de même que le stress oxydatif (Ischiropoulos et Beckman, 2003), favoriseraient son accumulation. De façon alternative dans le cas d'une MP sporadique, une altération des protéasomes impliqués dans la dégradation des protéines endommagées ou surnuméraires ou encore le stress oxydatif pourraient empêcher leur élimination et être ainsi responsable de l'accumulation de la protéine (Jenner et Olanow, 1998).

L' α -synucléine agrégée se lie directement au protéasome et inhibe les fonctions protéosomales ubiquitine dépendante (Mezey et al., 1998a; Mezey et al., 1998b). L' α -synucléine n'interagit jamais naturellement avec le protéasome et ses partenaires sauf dans le cadre de son renouvellement. Elle agirait comme un spectateur passif et serait incorporée dans le complexe protéique en croissance et pourrait y jouer le rôle de glue.

Les travaux de Mc Naught sont en faveur du rôle d'une inhibition du système ubiquitine protéasome. Mc Naught et ses collaborateurs ont en effet réalisé un modèle de la MP, en injectant un inhibiteur de ce système les neurones dopaminergiques sembleraient particulièrement sensibles à l'inhibition du protéasome (McNaught et Jenner, 2001). Les conséquences de cette inhibition seraient une altération de la dégradation des protéines endommagées par le système Ubiquitine/protéasome conduisant à la disparition des neurones dopaminergiques. La protéine Parkine participerait à la détoxification des protéines accumulées et ainsi au rétablissement de la fonction du protéasome. Cependant ce travail n'a pu être confirmé par d'autres, Bove et ses collaborateurs n'ont en effet pas pu répliquer ces résultats chez le singe (Bove et al., 2006).

L'ensemble de ces données met en exergue le rôle d'un dysfonctionnement de la protéolyse dans les processus pathogènes de la MP. En plus d'une baisse sélective de l'activité du complexe I et du stress oxydatif dans la MP, un défaut du système Ubiquitine/protéasome ainsi que le stress protéolytique contribueraient aussi à la pathogenèse de la SNc (Chung et al., 2001 ; McNaught et Olanow, 2003). Les protéines indésirables s'agrègent entre elles mais aussi avec des protéines normales et interfèrent avec le système ubiquitine/protéasome. Certains mécanismes intracellulaires comme la neurotransmission, le transport ou la potentialisation à long terme peuvent alors être altérés et les protéines heat shock sont inactivées ce qui produit une cytotoxicité.

1.6. Les noyaux gris centraux

Au début du 20ème siècle, après la découverte chez l'homme des conséquences fonctionnelles occasionnées par des lésions, l'intérêt porté aux noyaux gris centraux (NGC) prend de l'importance et les recherches anatomo-fonctionnelles se multiplient. Dans la deuxième partie du 20ème siècle, le striatum (STR) devient un composant majeur du système moteur extrapyramidal responsable de la coordination et de l'intégration des différents aspects du comportement moteur. Les NGC représenteraient une interface entre les systèmes, moteur et limbique (Nauta et Domesick, 1984). Les NGC travaillent en collaboration avec le cortex pour orchestrer, exécuter, planifier les comportements motivés nécessitant les circuits, moteur, limbique, et cognitif. Les NGC ne s'expriment en effet pas uniquement au travers du contrôle moteur mais participeraient au traitement de l'information conduisant au mouvement ce qui inclut les éléments pouvant ou non conduire à la réalisation d'une action comme les émotions, mais aussi la cognition. Les aires corticales se projettent sur le STR en respectant une topographie. Les projections corticales semblent imposer au STR un pattern d'organisation fonctionnelle qui se maintient dans le circuit des NGC.

Les NGC sont un ensemble de structures anatomiques sous corticales diencéphaliques et mésencéphaliques. Les principaux composants des NGC sont le noyau caudé et le putamen qui forment le striatum (STR), le globus pallidus externe (Gpe) et interne (GPI), la substance noire (*pars compacta* et *pars reticula*), le noyau sous thalamique (NST), le thalamus moteur par ses noyaux, ventral antérieur (VA) et ventral latéral (VL) et le noyau pédonculo-pontin NPP. Les NGC, organisés en boucles fonctionnelles, forment un système complexe dont les composants sont étroitement connectés entre eux et qui communiquent avec le néocortex, les aires motrices, sensorielles et cognitives.

Les connaissances sur l'anatomie, la neurochimie, la physiologie et l'organisation des NGC évoluent et sont parfois source de débats. Dans la suite de ce paragraphe nous évoquerons l'anatomie des NGC, les relations étroites existant entre les structures qui les composent. Le fonctionnement des NGC et le dysfonctionnement occasionné par la perte des neurones dopaminergiques seront ensuite abordés.

1.6.1. Anatomie descriptive

1.6.1.1. Le striatum

Le STR se divise en 3 territoires fonctionnels : sensorimoteur, associatif et limbique (Joel et Weiner, 1994; Parent, 1990) reposant sur l'organisation topographique des projections cortico-striatales. Cette organisation se prolonge tout le long des NGC. Dans ce travail nous nous focaliserons sur les territoires sensorimoteurs.

L'association du noyau caudé et du putamen, représente la partie dorsale du striatum. La partie ventrale du striatum est formée du noyau accumbens et une partie du tubercule olfactif. Nous nous intéresserons dans ce paragraphe plus particulièrement au striatum dorsal qui sera désigné dans le reste du texte par le terme striatum (STR). Le noyau caudé s'étend le long du ventricule latéral. Il a la forme d'un fer à cheval, ouvert en avant et en bas qui s'enroule autour du bord supérieur latéral du thalamus (Figure.1.3). Le putamen est situé en dedans de l'insula. Il forme une structure conique avec le globus pallidus, séparée du thalamus par le bras postérieur de la capsule interne. Noyau caudé et Putamen sont séparés par le bras antérieur de la capsule interne sauf dans leurs parties antérieures (Figure 1.4).

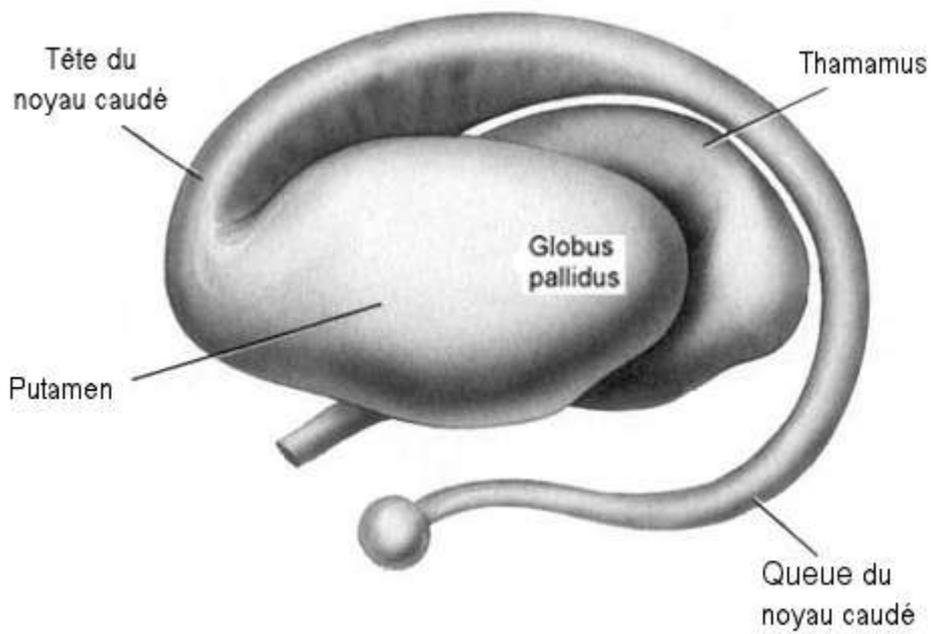


Figure 1.3. Vue latérale du corps strié gauche.

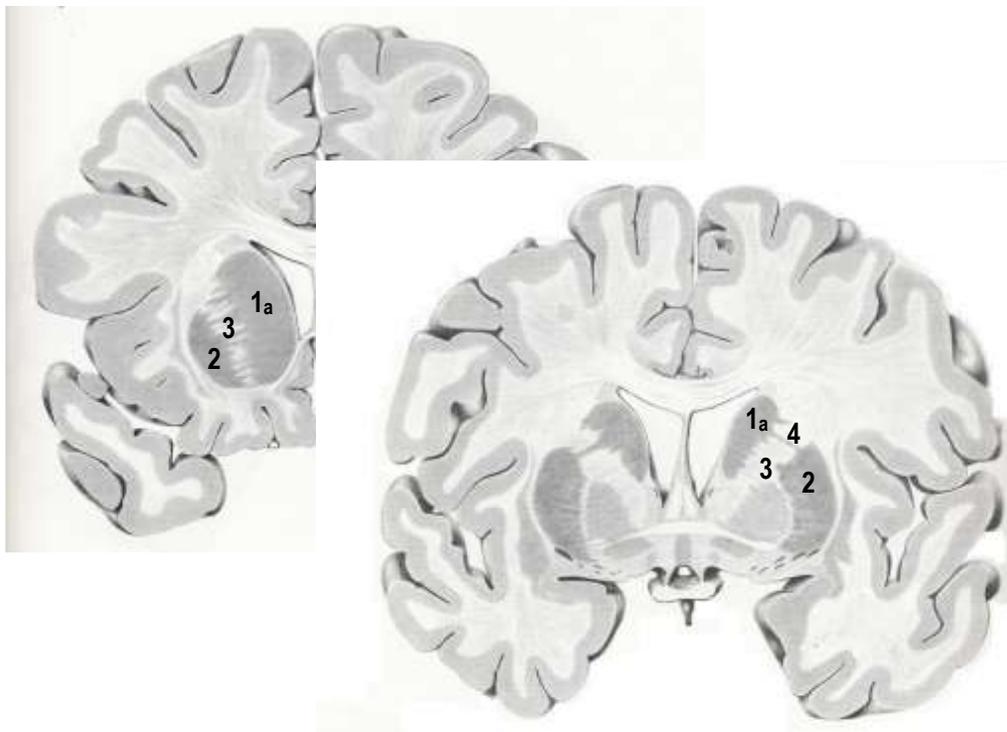


Figure 1.4. Coupes coronales du cerveau passant par la tête du noyau caudé et le putamen. 1a. Tête du noyau caudé ; 2. Putamen ; 3. Capsule interne ; 4. Pont putamino-caudé

-Histologie : Les neurones du Striatum

Noyau caudé et Putamen ont la même structure histologique. Les neurones striataux peuvent se différencier selon leur contenu et leur fonction (Tableau 1.2).

Le STR contient essentiellement des neurones de taille moyenne (12-20 μm) dont les dendrites sont couvertes d'épines très denses. Les neurones de projections ou neurones épineux moyens « medium-sized spiny neurons » décrits en premier par Cajal en 1911 donnent naissance à 3 ou 5 embranchements dendritiques primaires couverts de nombreuses épines (Kemp et Powell, 1971). Leur axone entre en contact avec d'autres neurones épineux et ont une arborisation importante (Kawaguchi, 1997). Ces neurones GABAergiques (Smith et al., 1987), expriment aussi en fonction de leur cible et localisation, la substance P, l'enképhaline (Enk) et la dynorphine.

Le potentiel de membrane des neurones de projections fluctue entre 2 valeurs, - 77 mV et - 55 mV (Wilson et Groves, 1981) représentant respectivement « l'état down », état quiescent hyperpolarisé principalement dû aux conductances intrinsèques non linéaires et « l'état up » plus dépolarisé, dû aux entrées synaptiques synchrones d'un grand nombre d'afférents corticostriataux (Stern et al., 1998).

Les neurones épineux ont un seuil d'activation élevé, en absence d'influence venue de l'extérieur, les neurones sont quiescents et nécessitent une importante stimulation et une synchronisation pour décharger. Une forte entrée excitatrice permet le passage de l'état down à l'état up proche du seuil de décharge, une excitation supplémentaire permet alors aux neurones de décharger. La DA via D1 facilite la transition des neurones de projection de l'état down à la décharge.

A cette population de neurones de projection s'ajoutent des interneurones (IN) (Gravelet et al., 1985). Deux types d'interneurones ont été identifiés en fonction de leur taille, moyen ou géant. Le STR contient des neurones ne présentant pas d'épines et exprimant GABA (acide gamma-aminobutyrique) ou l'acétylcholine (ACh), les axones de ces interneurones restent au sein du STR. Les interneurones moyens non épineux contiennent la parvalbulmine, le GABA et pour certaines sous catégories la somatostatine et l'acide nitrique oxydase (NOS). Leur axone émette de nombreuses collatéralisations.

Tableau 1.2. Les cellules du striatum (d'après Beal et Martin, 1986)

Taille	Type	Pourcentage de la population		Contenu	Fction
Moyenne	Spiny I	90	70-80	SP GABA (\pm Enk)	De projection
	Spiny II		10	SP Dyn	De projection
	Aspiny I			GABA CCK VIP Somatostatine NPY	Intrinsèques
Grande	Spiny II		10	SP Dyn	De projection
	Aspiny 2			Ach	Intrinsèques

Abréviations: SP=substance P ; Enk=enképhaline ; Dyn=dynorphine ; CCK=cholécystokinine ; VIP=vasoactive intestinal peptide ; NPY=neuropeptide Y ; Ach=acétylcholine.

Les interneurons forment des jonctions GAP et déchargent phasiquement à une haute fréquence en réponse à une stimulation corticale. Les interneurons géants contiennent l'acétylcholine déchargent de façon tonique à 2-10 Hz (les neurones TANs) et leur potentiel de repos est proche de leur seuil de décharge. Les IN GABAergiques (Koos et Tepper, 1999) exercent un puissant contrôle sur l'activité des neurones de projection. Les IN à décharge rapide innervent des centaines de neurones de projection, la décharge de tels IN bloque ou retarde la décharge d'une population importante de neurones.

Le STR présente aussi des neurones dopaminergiques (Betarbet et al., 1997), qui comme nous le verrons plus tard, peuvent être influencés par la dénervation dopaminergique.

-Organisation du striatum : Compartimentation striatale

Le striatum est hétérogène d'un point de vue histochimique. Il est formé de 2 compartiments, le striosome, constitué d'îlots cellulaires denses et la matrice dont la densité cellulaire est plus faible (Goldman-Rakic, 1982). Cette compartimentation se retrouve dans le STR ventral et dorsal. Le striosome est riche en récepteurs opioïdes μ , neurotensine et AMPA et forme un ensemble discret aux limites bien dessinées. Les striosomes sont entourés de larges régions ou matrices, riches en

acétylcholinestérase (Graybiel et Ragsdale, 1978), somatostatine et Calbindine. Au sein de la matrice, il existe des groupements cellulaires ou matrisomes recevant des projections de régions différentes du cortex et interagissant entre eux (Graybiel et Illing, 1994). Les striosomes correspondent aux cellules recevant le plus précocement une innervation dopaminergique au cours du développement tandis que l'ensemble du STR reçoit plus tardivement cette innervation (Olson et al., 1972).

Les neurones GABAergiques sont répartis également dans les deux compartiments striataux. De même, l'enképhaline et la substance P sont dans des proportions équivalentes, présentes dans les 2 compartiments (Graybiel et Chesselet, 1984). Les récepteurs D1 sont plus nombreux dans le striosome alors que les D2 sont plus nombreux dans la matrice (Graybiel, 1990). Les deux compartiments semblent connectés (Chesselet et Graybiel, 1986). Les limites sont bien définies entre le striosome et la matrice. Les IN sont localisés à la limite des deux compartiments et assurent les interactions entre les projections striatales des 2 compartiments.

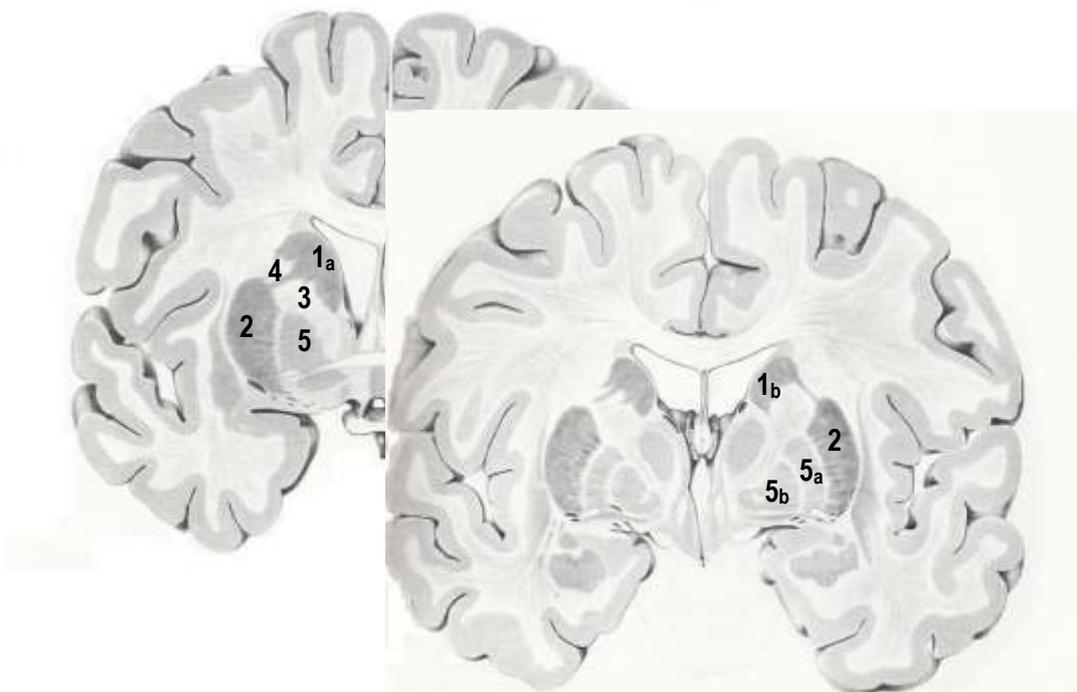
Le striosome et la matrice ne se différencient pas que sur des bases anatomiques et neurochimiques mais représentent des sous divisions qui diffèrent par leur connectivité. Ainsi les neurones corticostriés de la couche infragranulaire se projettent principalement sur le striosome et ceux de la couche supragranulaire sur la matrice (Gerfen, 1992). Les striosomes reçoivent principalement des afférences corticales préfrontales et limbiques (cortex orbitofrontal, cortex cingulaire) alors que la matrice reçoit des afférences corticales du cortex moteur primaire, somatosensoriel mais aussi du cortex frontal pariétal et occipital.

L'innervation dopaminergique du STR est aussi hétérogène, les striosomes sont la cible de la SNc alors que la matrice celle du GP et de la SNr. Ces différences suggèrent que les compartiments participent à des circuits fonctionnels différents, limbique pour le striosome, et moteur et associatif pour la matrice. Cette compartimentation coexiste avec l'organisation fonctionnelle du STR qui dépend du type de projection corticale. Les neurones des couches les plus superficielles du cortex projettent préférentiellement sur la matrice tandis que les couches les plus profondes projettent sur le striosome (Gerfen, 1989; Gerfen, 1992).

1.6.1.2. Le Globus Pallidus

Le Globus Pallidus (GP) forme avec le putamen le noyau lenticulaire (Figure 1.5). Le GP se divise en segment latéral ou externe (GPe) qui constitue 70% du volume total du GP et en segment médial ou interne (GPi) (Figure 1.5). Les 2 segments sont séparés par la lame médullaire. Le GP est traversé de fibres myélinisées. Tous les neurones du GP sont GABAergiques et la majorité de ces neurones ont des gros corps cellulaires et de longues dendrites. Le GP est traversé par de nombreuses fibres issues du STR. La densité cellulaire du pallidum est faible. On distingue une partie associative dorsomédiane en relation avec le noyau caudé et une partie sensorimotrice ventro-latérale répondant à la stimulation du putamen (DeLong et al., 1985 ; Filion et al., 1988).

Les neurones du GPe et du GPi ont un pattern de décharge tonique régulier à haute fréquence. Ils ont un haut niveau d'activité au repos maintenant ainsi leur cible sous une inhibition tonique. Il existe notamment dans le pallidum une activité tonique inhibitrice (GABAergique) dirigée vers le thalamus moteur, qui freine l'action de neurones thalamo-corticaux se projetant sur l'aire motrice supplémentaire (AMS), et entrave donc l'expression motrice.



Figures 1.5. Coupes coronales du cerveau par la commissure antérieure et le chiasme optique. 1a. Tête du noyau caudé ; 1b. Corps du noyau caudé ; 2. Putamen ; 3. Capsule interne ; 4. Pont putamino-caudé ; 5 Globus Pallidus : 5a. Globus pallidus *pars lateralis* (GPe) ; 5b. Globus pallidus *pars medialis* (GPi).

1.6.1.3. La Substance noire

La substance noire (SN) est mésencéphalique, située entre le tegmentum et le pédoncule cérébral (Figure 1.6). Elle se divise en 2 structures, la substance noire compacte (SNc), et la substance noire réticulée (SNr) qui se distinguent par leurs connexions et les neurotransmetteurs exprimés.



Figure 1.6. Coupe coronale de cerveau par l'hippocampe et les corps mamillaires. 7. Thalamus : 7a. Noyau antérieur, 7b. Noyau ventro-latéral, 7c. Noyau médian, 7d. Noyau réticulaire; 8. Substance noire; 9. Noyau sous thalamique ; 10. Capsule interne bras postérieur.

La SNr constitue la partie la plus ventrale de la SN et possède une faible densité cellulaire. La SNc située dorsalement a une forte densité cellulaire et ses neurones sont pigmentés et de tailles importantes. La partie dorsale de la SNc, possède un fort marquage Calbidine et un faible marquage au TH. La partie ventrale de la SNc possède une partie dense et une région où les cellules sont en colonnes et qui pénètrent dans la substance noire réticulée.

La SNc est formée de cellules dopaminergiques formant l'aire A9, la SNr est formée principalement de neurones de projection GABAergiques. Les deux populations interagissent (Deniau et al., 1982 ; Nieoullon et Kerkerian-Le Goff, 1992). D'un point de vue électrophysiologique, les neurones GABAergiques de la SNr ont une activité spontanée élevée similaire à celle du GPi alors que l'activité des neurones de la SNc est faible (Kita et al., 1986 ; Yung et al., 1991).

La libération de la DA est régulée de façon complexe (Chesselet, 1984). La DA par le biais de ces autorécepteurs limite sa propre libération. A l'inverse le glutamate lié aux influx cortico-striataux majore la libération de la DA (Cheramy et al., 1986 ; Leviel et al., 1990). L'acétylcholine facilite également la libération de la DA par l'intermédiaire des collatérales, les opiacés quant à eux peuvent soit faciliter soit inhiber la libération de la DA.

1.6.1.4. Le noyau sous thalamique

Le noyau sous thalamique (NST) ou corps de Luys est situé sur la face inférieure du thalamus, entre le bras postérieur de la capsule interne et le faisceau lenticulaire (Figure 1.6). Il est formé de neurones de grande taille qui sont glutamatergiques.

1.6.1.5. Le noyau pédonculopontin

Le noyau pédonculopontin (NPP) a été décrit comme un agrégat de grands neurones qui s'étendent de la limite caudale du noyau rouge au noyau péribrachial, en étroite association avec le pédoncule cérébelleux supérieur. Il peut être subdivisé en deux sous-noyaux selon la densité cellulaire : la *pars compacta* (NPPc) et la *pars dissipata* (NPPd). Le NPP contient des neurones cholinergiques et non cholinergiques (Spann et Grofova, 1992). Les neurones cholinergiques sont les plus nombreux du NPPc 90%, et représentent 25 à 75% du NPPd (Mesulam et al., 1989). Le NPPd contient aussi des neurones dopaminergiques, glutamatergiques, noradrénergiques et GABAergiques (Jones, 1991 ; Lavoie et Parent, 1994). Les fonctions du NPP sont variées. Il participe à l'activité motrice, au comportement émotionnel et au contrôle du cycle sommeil-éveil.

1.6.1.6. Le thalamus moteur

Le « thalamus moteur » comporte le noyau ventral latéral (VL), cible du cervelet et du pallidum (GPi), et le noyau ventral antérieur (VA) cible du pallidum (Figure 1.7). Le VL se projette sur le cortex moteur primaire et le VA sur le reste du cortex moteur. Les autres noyaux sont impliqués dans les circuits limbiques (noyau antérieur, médial dorsal, latéral dorsal) et associatifs (noyau latéral postérieur, pulvinar) des NGC et certains sont dits non spécifiques (noyaux de la ligne médiane, noyaux intralaminaires dont CMPF).

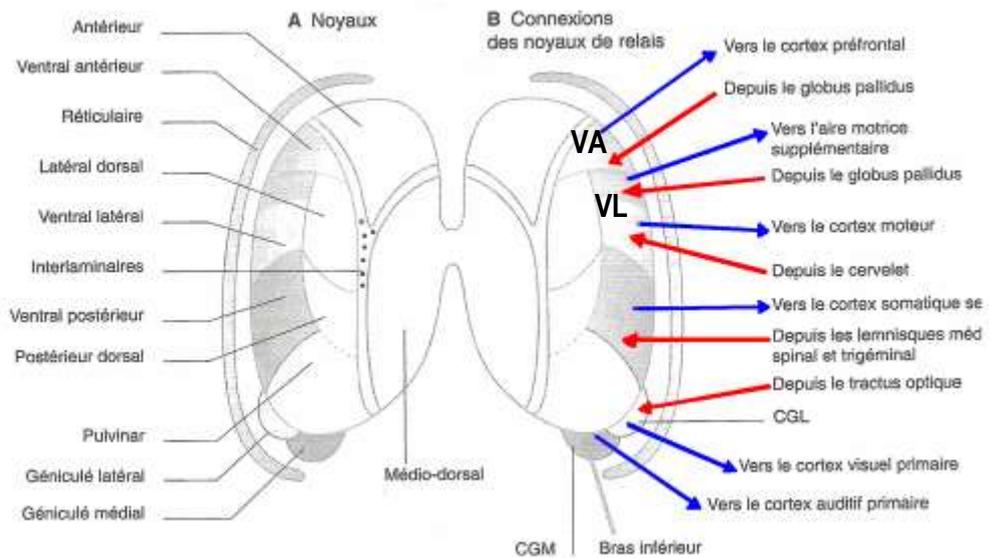


Figure 1.7. Noyaux thalamiques vue du dessus (A) et connexions des noyaux spécifiques (B). Rouge afférences, Bleu Efférences. **CGL, CGM** : corps géniculés latéral et médial ; **VA** : noyau ventral antérieur **VL** : noyau ventral latéral.

1.6.2. Les Connexions des noyaux gris centraux

1.6.2.1. Connexions du striatum (Figure 1.8).

-Afférences cortico-striées

Le striatum constitue l'entrée principale des NGC, et reçoit des afférences de l'ensemble du cortex ainsi que de nombreuses aires sous corticales. Les projections issues du cortex sont les plus importantes. Selon leurs cibles, elles sont issues des couches supragranulaires ou infragranulaires. Les afférences corticales respectent une régionalisation fonctionnelle et sont glutamatergiques.

-Afférences thalamo-striées

Le thalamus via le centre médian parafasciculaire (CMPF), les noyaux intralaminaires, ventraux et les noyaux de la ligne médiane envoie de nombreuses projections au STR (Beckstead, 1984 ; Royce, 1985 ; Sadikot et al., 1992) (Figure 1.7). Chaque région thalamique se projette sur une région définie du STR. Le centre médian se projette sur le putamen tandis que les noyaux de la ligne médiane se projettent sur le STR limbique. Ces connexions sont excitatrices et utilisent le glutamate (Ragsdale et

Graybiel, 1988). Elles s'effectuent sur la matrice via les neurones épineux (Sadikot et al., 1992). Chaque noyau thalamique reçoit des projections corticales (Figure 1.7).

-Afférences nigro-striées

L'innervation dopaminergique du STR est assurée par la substance noire compacte (A9), l'aire tegmentale ventrale (A10) et l'aire rétro-rubrique (A8). Il existerait une distribution préférentielle des projections dopaminergiques, celle-ci est cependant moins évidente chez le primate non humain comparé aux rongeurs. Nous nous intéresserons ici qu'au circuit moteur. Le STR moteur reçoit la DA des colonnes de cellules de la partie ventrale de la substance noire compacte (SNc). Les projections sont excitatrices ou inhibitrices selon le type de récepteurs avec lequel elles interagissent (Langer et Graybiel, 1989).

Au moins 5 types de récepteurs dopaminergiques ont été décrits. La dopamine conduit à l'excitation des récepteurs *D1 like* (D1 et D5) et à l'inhibition des récepteurs *D2 like* (D2/D3/D4). D3 se limite au STR ventral lié au système limbique. Il existe une ségrégation de l'ARNm de D1 et D2 en fonction de leur cible et des neurotransmetteurs exprimés. Les neurones striato-pallidaux ont un faible niveau de D1, les neurones striatonigraux ont un faible niveau de D2 mais il existe aussi une coexpression de ces 2 récepteurs. Les IN cholinergiques expriment D2 et D5.

La libération extrasynaptique de DA est modulée par les afférences glutamatergiques, GABAergiques et cholinergiques tandis que la libération synaptique dépend de l'activité électrique des neurones nigro-striataux (Grace, 1991). Les fibres nigrostriées présentent des varicosités et se propagent sur de longues distances à travers le STR.

-Autres afférences (non représentées)

Enfin le STR reçoit des afférences sérotoninergiques, inhibitrices issues du noyau dorsal du raphé et du noyau raphé médian (Parent et al., 1983) ainsi que des afférences noradrénergiques excitatrices issues du locus coeruleus, des afférences GABAergiques, glutamatergiques et cholinergiques issues du pallidum, NST et du NPP.

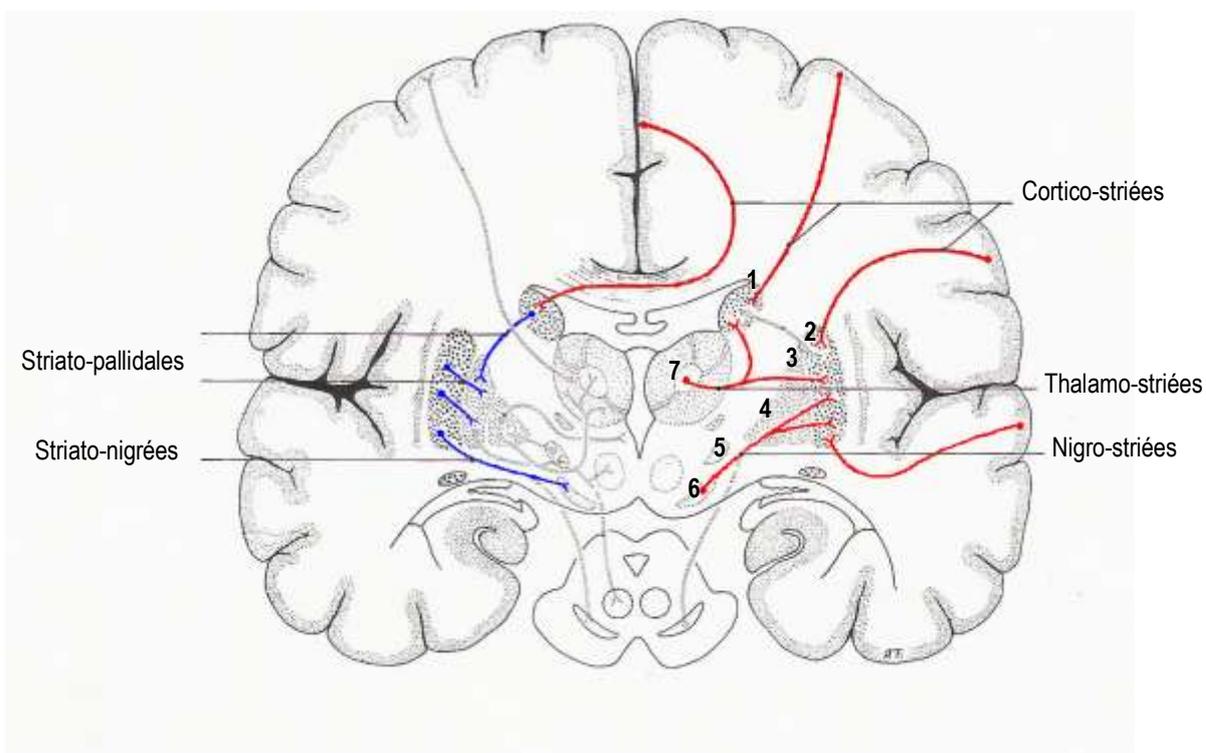


Figure 1.8. Afférences (rouge) et Efférences (bleu) du striatum.

1a. Tête du noyau caudé ; 1. Noyau caudé ; 2. Putamen ; 3. Globus Pallidus *pars lateralis* (GPe) ; 4. Globus Pallidus *pars medialis* (GPi) ; 5. Noyau sous thalamique ; 6. Substance noire ; 7. Thalamus.

-Organisation des afférences au niveau des neurones de projection (Figure 1.9)

Les neurones épineux de type I reçoivent au moins 4 types de connexions dendritiques (Smith et Bolam, 1990). Ils sont en contact avec des boutons glutamatergiques d'origine corticale qui forment des synapses asymétriques avec les épines dendritiques. Ils reçoivent des connexions cholinergiques et dopaminergiques (Freund et al., 1984 ; Lapper et Bolam, 1992). Au niveau des corps cellulaires on trouve des connexions GABAergiques, de la substance P ou de l'enképhaline provenant de collatérales d'axone d'autres neurones de projection (Bolam et al., 1985; Bolam et al., 1983). Les neurones de projections du STR sont de plus les destinataires principaux d'autres afférences, sérotoninergiques du raphé, mais aussi thalamiques mais ils sont aussi la cible des terminaisons dérivées des IN locaux exprimant GABA, l'acétylcholine et la somatostatine.

Chacune de ces afférences donne naissance à un pattern d'innervation spécifique et participe à la modulation de l'entrée excitatrice corticale. Il existe donc probablement une régulation des influx d'origine corticale par les afférences dopaminergiques et cholinergiques. Les neurones de projections ont leur activité régulée par des afférences dopaminergiques qui globalement inhibent les signaux de sortie du STR entraînant une hypoactivité GABAergique (Nieoullon et Kerkerian-Le Goff, 1992).

Un trait caractéristique des afférences dopaminergiques dans le STR est leur convergence avec la terminaison hypothétique corticale sur les épines de neurones du STR. Cette localisation supporte la théorie que la principale fonction de la DA intrastriatale est de réguler les événements transmis par les terminaisons corticales au niveau des épines des neurones striataux.

Les IN GABAergiques et cholinergiques reçoivent des afférences corticales et thalamiques (Lapper et Bolam, 1992). Ils sont également connectés avec les neurones épineux via des collatérales d'axones et reçoivent des terminaisons dopaminergiques. Au total, les influx d'origine corticale ou thalamique se distribuent à la fois aux IN et aux neurones épineux de type 1 et 2. Les IN peuvent aussi recevoir des afférences corticales directes.

La DA a un effet excitateur sur les IN GABAergiques, et inhibiteur sur les IN cholinergiques (Lehmann et Langer, 1983). Elle régule également la communication entre les neurones striataux par le biais de jonctions gap (Onn et Grace, 1994). Une lésion dopaminergique induit une augmentation du nombre de jonctions gap entre les cellules striatales.

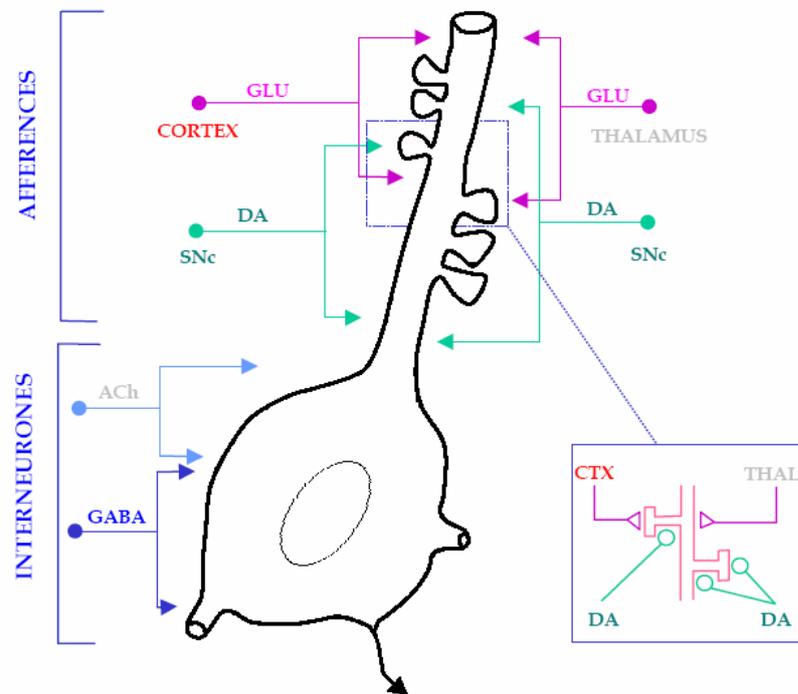


Figure 1.9 Représentation topographique des connexions sur les neurones épineux moyens du striatum (d'après Bolam et Smith, 1990). La tête des épines des neurones GABAergiques du STR reçoit des afférences glutamatergiques issues du cortex tandis que le cou des épines reçoit des afférences dopaminergiques de la SNc.

-Efférences

L'organisation fonctionnelle, en territoires et compartiments, des projections cortico-striatales se retrouve au niveau des projections striato-nigriques et striato-pallidales (Smith et Parent, 1986). Nous nous intéresserons principalement dans ce paragraphe du circuit sensorimoteur. Le putamen postcommissural se projette sur les 2/3 ventraux du pallidum interne et externe et sur le tiers caudolatéral de la SN. Ainsi le pallidum sensorimoteur comprend les 2/3 ventro-latéraux du pallidum postérieur et la somatotopie est la même que dans le STR (DeLong et al., 1985 ; Parent et al., 1984 ; Smith et Parent, 1986). Le Noyau caudé se projette sur le tiers dorsal des 2 segments pallidaux et sur les 2/3 rostro-médians de la SN (Nauta et Mehler, 1966 ; Parent et al., 1984 ; Smith et Parent, 1986). Ce territoire représente le territoire associatif du pallidum externe et interne.

On distingue 3 types de projections vers le pallidum externe, interne et la SN. Ces fibres sont GABAergiques. Les fibres striato-nigriques se projetant sur la SNr ont leurs neurones situés dans la matrice. (Gimenez-Amaya et Graybiel, 1990; Gimenez-Amaya et Graybiel, 1991). Les fibres striato-pallidales ont leurs neurones aussi situés dans la matrice (Flaherty et Graybiel, 1993). Les mêmes neurones peuvent être connectés à la fois au pallidum externe et interne par le biais de collatérales d'axones (Gimenez-Amaya et Graybiel, 1991 ; Parent et al., 2000) voire également à la SN (Parent et al., 1995). Les efférences striatales sont GABAergiques et celles qui innervent le GPi et la SN contiennent la substance P et la dynorphine tandis que celles qui se projettent sur le GPe contiennent l'enképhaline.

1.6.2.2. Connexions du Globus Pallidus (Figure 1.10)

-Afférences

Les afférences striatales sont inhibitrices et GABAergiques. Les afférences issues du NST sont excitatrices et glutamatergiques (Robledo et Feger, 1990; Smith et Parent, 1988). Les mêmes neurones du GPi (Kita, 1992) reçoivent à la fois des projections du STR, du NST et du GPe. Les afférences du GPe et du NST sont en contact avec le corps cellulaire et les dendrites proximales tandis que celles du STR font contact avec les dendrites distales (Hazrati et Parent, 1992 ; Hazrati et al., 1990). Le GPi reçoit des afférences dopaminergiques (Lavoie et Parent, 1990; Lavoie et al., 1989; Parent et Smith, 1987). Ces afférences issues de la SNc et de l'aire A8 existent en réalité sur les 2

segments chez le primate et dégénèrent dans la MP (Jan et al., 2000). D1 s'exprime dans le GPi et D2 dans le GPe (Beckstead et al., 1988).

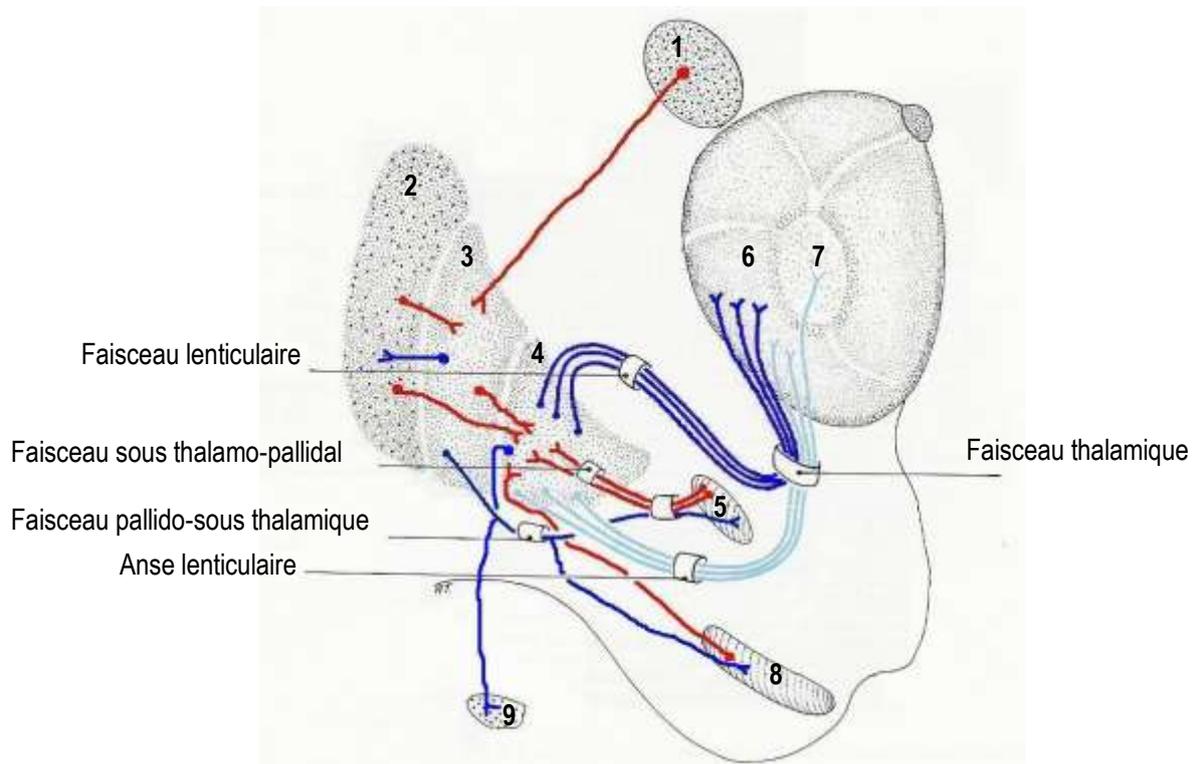


Figure 1.10 Afférences (rouge) et Efférences (bleu) du Globus Pallidus. 1. Noyau caudé ; 2. Putamen ; 3. GPe ; 4. GPi ; 5. NST ; 6. Noyau ventral antérieur du thalamus ; 7. Noyau centro-médian du thalamus ; 8. Substance noire ; 9. Noyau pédonculopontin

-Efférences

Au niveau du GPe, les fibres efférentes les plus nombreuses expriment GABA et projettent sur le NST (Smith et al., 1990). Il existe aussi des projections sur le STR, la SNr et le GPi par l'intermédiaire de collatérales d'axones (Sato et al., 2000a).

Au niveau du GPi, la plupart des projections se font sur le thalamus (noyaux ventraux, centre médian noyau parafasciculaire) soit par l'intermédiaire de l'anse lenticulaire (efférence limbique) soit par le faisceau lenticulaire (efférence motrice) (Hazrati et Parent, 1991; Ilinsky et al., 1985). Ces connexions sont GABAergiques et respectent une certaine topographie, motrice, limbique et associative. On distingue des projections vers le NPP et SN (Parent et al., 1999). Il existe des connexions réciproques entre le GPe et le GPi (Hazrati et Parent, 1991) et notamment des connexions réciproques inhibitrices.

1.6.2.3. Connexions de la substance noire

-Afférences

Les fibres striatonigrées et pallidonigriques se terminent dans les 2 structures et principalement dans la SNr (Smith et Bolam, 1989; Smith et Bolam, 1990). La partie ventro-médiane de la SNr reçoit des projections du NST, ces neurones reçoivent donc à la fois des projections du STR, du NST et du pallidum. Au niveau de la SNr, l'organisation en territoires fonctionnels limbiques, moteurs, associatifs (Francois et al., 1994; Hedreen et DeLong, 1991) est maintenue. Les projections du STR dorsal se terminent dans le mésencéphale ventro-latéral et dans la SNr et les colonnes cellulaires présentes dans cette région. L'ATV et la SN médiale sont associés au système limbique et la SN ventrale et latérale sont liées aux régions associatives et motrices

Le STR ventral influence une grande quantité de neurones dopaminergiques mais n'est influencé en retour que par un petit nombre de neurones. A l'inverse, le STR dorsal influence une zone limitée du système mésencéphalique dopaminergique mais est influencé par une large région du mésencéphale. Pour chaque région striatale, il existe une connexion réciproque avec le mésencéphale et 2 connexions non réciproques (Haber, 2003).

La substance noire et principalement la SNc reçoit des afférences sérotoninergiques issues du raphé (Corvaja et al., 1993). La SNr reçoit des projections glutamatergiques issues du NST et la SNc reçoit des afférences cholinergiques issues du NPP.

-Efférences

Les neurones dopaminergiques de la SNc se projettent sur le STR. Il existerait, du moins chez le rongeur (Gauthier et al., 1999), soit une projection directe sur le STR sans collatéralisation soit une projection avec de multiples arborisations vers le GPe, GPi, NST et STR (Gauthier et al., 1999). Les neurones GABAergiques de sortie de la SNr projettent vers le thalamus (VA, VL), le colliculus supérieur le NPP et la SNc.

1.6.2.4. Connexions du noyau sous thalamique (Figure 1.11)

-Afférences

Le NST reçoit des afférences GABAergiques inhibitrices du GPi (Carpenter et al., 1981 ; Smith et al., 1990), des projections corticales glutamatergiques (Feger et al., 1994; Kunzle, 1978). Le cortex moteur primaire projette sur la partie latérale du NST. Au sein du NST, une somatotopie existe dans la partie dorsolatérale. Cette région se projette sur le GPi et il existe une région associative ventrale se projetant sur la SNr. Les 2/3 de la partie ventro-latérale postcommissurale du GPi sont connectés à la partie dorsolatérale du NST. La partie pré-commissurale et le tiers dorso-médial post-commissural du GPi sont connectés à la partie ventro-médiale du NST et la partie rostrale est connectée à la partie rostro-médiale du NST. Le thalamus envoie des projections sur le NST. Il existe des connexions réciproques avec le NPP. De plus le NST reçoit des afférences du colliculus supérieur de la SNc mis en évidence chez le primate et qui dégénère dans la MP (Francois et al., 2000).

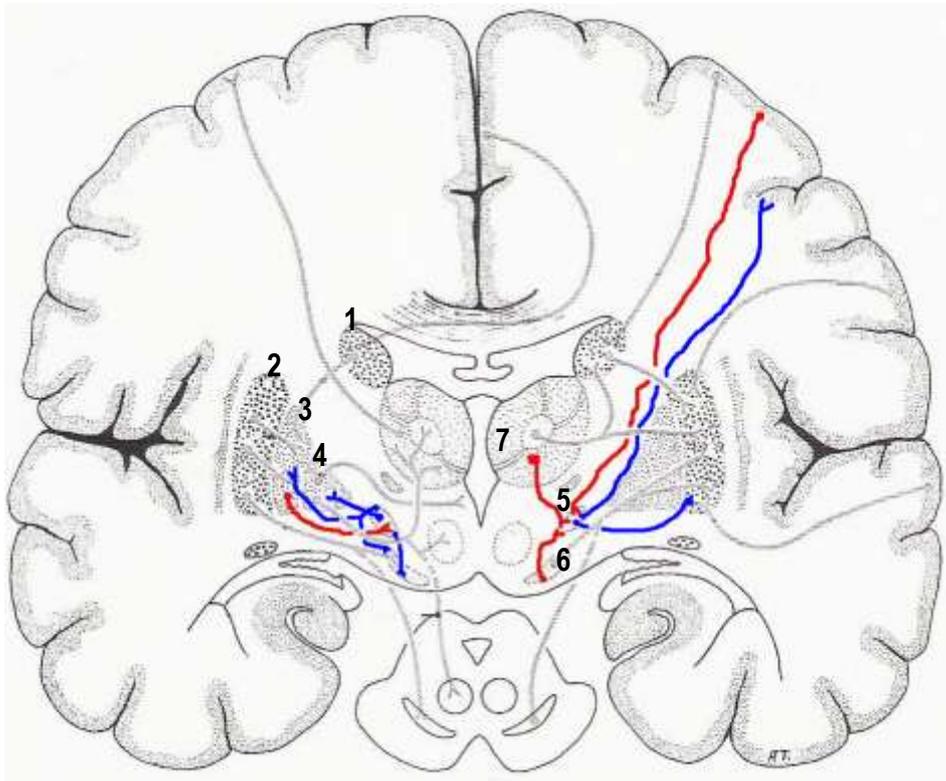


Figure 1.11 Afférences (rouge) et Efférence (bleu) du noyau sous-thalamique.
1. Noyau caudé ; 2. Putamen ; 3. GPe ; 4. GPi ; 5. NST ; 6. Substance noire ; 7. Thalamus

-Efférences

Le NST envoie des projections sur les deux segments du pallidum, le STR, la SNr et le NPP (Nauta et Cole, 1978; Sato et al., 2000b; Smith et al., 1990). Ces différentes projections sont le plus souvent issues d'un même axone qui émet de nombreuses collatérales, vers par exemple le GPi et la SNr (Sato et al., 2000b). Les projections sur le complexe GPi/SNr sont excitatrices glutamatergiques. Le GPe et le NST envoient des projections sur les mêmes cellules du GPi. La partie du NST projetant sur le GPi est distincte de celle recevant les afférences du GPi. Les neurones des 2/3 dorsaux du NST projettent des informations sensorimotrices sur le putamen et les parties ventro-latérales du GPi et du GPe. Les neurones du NST ont une activité tonique au repos.

1.6.2.5. Connexions du noyau pédonculo-pontin

-Afférences

Le NPP reçoit principalement des projections du GPi et de la SNr. Elles sont GABAergiques et se projettent sur les neurones non cholinergiques du NPP. Le noyau pédonculo-pontin tegmental possède une grande variété de projections grâce à ses nombreuses collatérales. Il reçoit de nombreuses afférences des neurones sérotoninergiques du noyau de raphé (Steininger et al., 1997), des projections catécholaminergiques du *locus caeruleus* (LC) et les projections cholinergiques du NPP controlatéral et du noyau latéro-dorsal tegmental ipsilatéral (Semba et Fibiger, 1992). Étant donné que la majorité des influx que reçoivent les neurones du NPP sont inhibiteurs, il est possible que seule la désinhibition des neurones du NPP permette son activation (Winn et al., 1997).

-Efférences

Le NPP possède des efférences divisées en voies descendantes et ascendantes. Les projections ascendantes du NPP sont situées dans la portion centrale du mésencéphale tegmental et elles se divisent en deux : une portion ventromédiale et une autre dorsolatérale, et elles se dirigent vers les structures du mésencéphale et du diencéphale et vers le cortex préfrontal médial. Les projections ascendantes du NPP atteignent massivement les noyaux intralaminaires de la ligne médiane du thalamus, bien que le NPP projette également vers le noyau réticulaire et les noyaux de relais majoritairement moteurs et sensoriels du thalamus.

Des projections cholinergiques sont dirigées sur les noyaux associatifs du thalamus. Les neurones de la SNc reçoivent une innervation cholinergique, glutamatergique et GABAergique issue du NPP (Charara et al., 1996). Le NPP projette de façon bilatérale sur le NST. Le pallidum (essentiellement GPi) et le STR reçoivent des projections du NPP dont la nature n'est pas encore clairement établie. Il existe des projections descendantes vers le tronc cérébral, la formation réticulée bulbaire et pontique et la moelle épinière et le cervelet (Inglis et Winn, 1995). Les neurones du NPPc dégénèrent dans la MP (Hirsch et al., 1987). Le NPPd se retrouve anormalement inhibé par les projections GABAergiques du GPi, il en résulte une inhibition des projections descendantes vers la moelle d'où les difficultés de marche et d'initiation chez le parkinsonien (Kojima et al., 1997).

1.6.3. Organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux

Plusieurs modèles ont été établis suggérant la convergence ainsi que la séparation des informations traitées au niveau des NGC. Les fibres corticostriées constituent des projections massives organisées de façon topographique avec un certain degré de chevauchement. Elles suivent la règle de proximité, chaque région striatale reçoit des projections venant des aires corticales les plus proches (Parent et Hazrati, 1995). De part l'organisation topographique, les régions non voisines mais liées d'un point de vue fonctionnel, projettent à proximité et parfois se chevauchent sur certains secteurs du STR (Flaherty et Graybiel, 1993; Selemon et Goldman-Rakic, 1985). Au début des années 80, DeLong et ses collaborateurs suggèrent que la cartographie des entrées corticales aboutit à des sous régions striatales qui à leur tour projettent sur des régions restreintes, les structures de sorties Gpi/SNr préservant l'organisation jusqu'au lobe frontal.

1.6.3.1. Le modèle convergent

Kemp et Powell proposent que les NGC intègrent les entrées venant de l'ensemble du cortex et canalisent ces influences sur les structures de sorties des NGC (GPi/SNr) et le cortex moteur. Les NGC fournissent une voie par laquelle les voies sensorielles, les aires associatives du cortex, le lobe frontal et les aires pariéto-temporales peuvent influencer le cortex moteur autorisant la convergence de l'information pertinente pour l'initiation et le contrôle du mouvement. Le volume tissulaire décroît progressivement le long du circuit des NGC, du cortex cérébral aux régions les plus profondes. Le volume du STR est, 12X plus grand que le Gpe, 20X plus grand que le GPi et 60X plus que le NST. Ces données laissent sous-entendre qu'il existe une convergence de l'information (Percheron et Filion, 1991).

1.6.3.2. Le modèle parallèle

La notion de traitement parallèle de l'information est aussi introduite (DeLong, 1983). Il existerait 2 boucles différentes. Une boucle motrice liant les cortex sensorimoteur et moteur passant par le putamen et une boucle complexe associative passant par le noyau caudé qui reçoit des informations des aires associatives et retourne au lobe frontal.

En 1986, Alexander va plus loin en suggérant l'existence d'au moins 5 boucles parallèles définies par leur origine corticales (Figure 1.12). Cette organisation est appuyée par les travaux de Hoover et Stricks en 1993 et l'utilisation de traceur de la connectivité (Hoover et Strick, 1993). Chaque circuit a une spécificité fonctionnelle à savoir motrice, oculomotrice associative et limbique.

Le cortex sensorimoteur primaire, l'aire motrice supplémentaire, le cortex prémoteur se projettent principalement sur le putamen dorsolatéral et de façon moindre sur la partie dorsolatérale du noyau caudé (Alexander et Crutcher, 1990 ; Alexander et al., 1986; Hedreen et DeLong, 1991; Kunzle, 1975). Cette projection est bilatérale du moins chez le primate (Kunzle, 1975) et respecte une somatotopie. Les cortex, associatif frontal, préfrontal, oculomoteur, temporal, pariétal inférieur se projettent principalement sur le noyau caudé et sur le putamen ventro-médian, ipsilatéralement principalement (Kunzle, 1977 ; Parent et al., 1990). Le cortex limbique, paralimbique, l'hippocampe et l'amygdale se projettent sur le STR ventral ou noyau accumbens (Berendse et al., 1992; Haber et al., 1990). Ces projections sont principalement ipsilatérales.

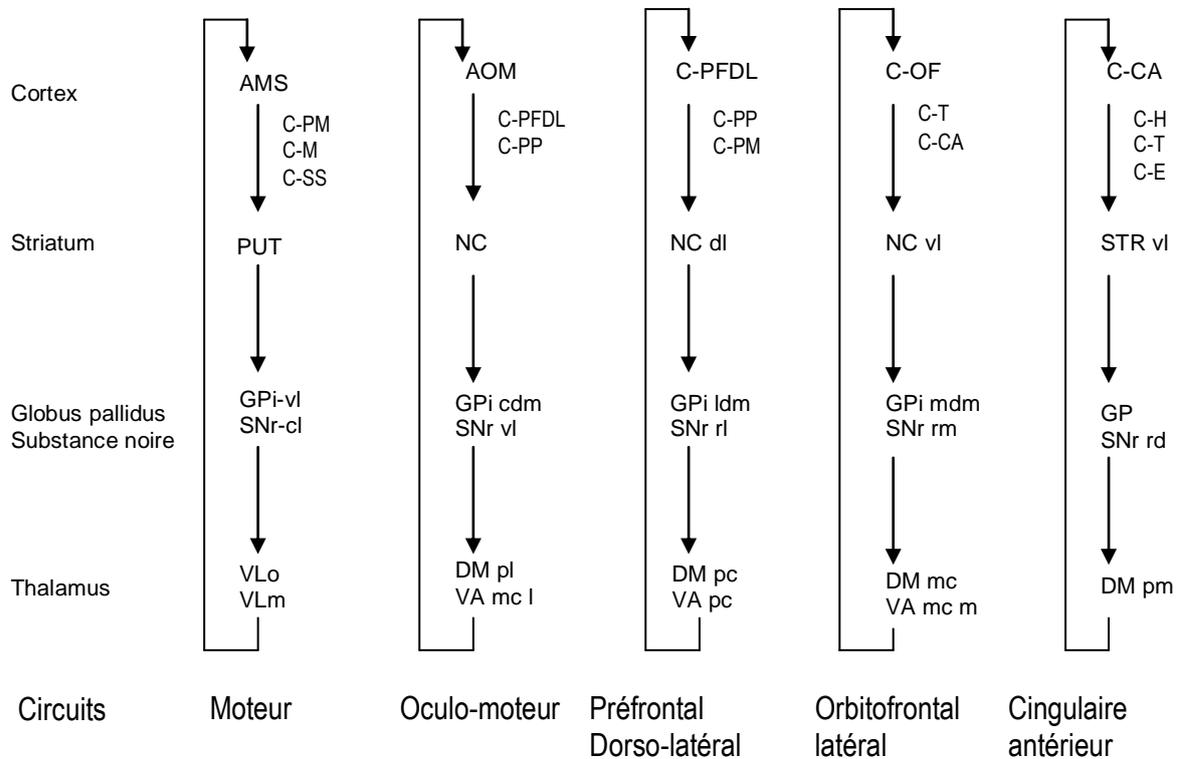


Figure 1.12. Les 5 circuits parallèles NGC-thalamus-cortex (d'après Alexander et al., 1990; Alexander et al., 1986).

Le circuit moteur a pour origine le cortex moteur primaire, l'aire motrice supplémentaire et le cortex prémoteur. **Le circuit oculomoteur** a pour origine l'aire oculomotrice, le cortex préfrontal dorso-latéral CPFDL et le cortex pariéto-temporal. **Les circuits associatifs** comprend d'une part le circuit préfrontal dorso-latéral ayant pour origine le CPFDL, le cortex prémoteur et pariétal postérieur et d'autre part le circuit orbito-frontal latéral ayant pour origine le cortex orbitofrontal, le gyrus cingulaire antérieur (CA) et les gyri temporaux supérieur et inférieur.

Enfin **le circuit limbique** ayant pour origine le gyrus CA, le cortex entorhinal, l'hippocampe et les gyri, temporal supérieur et inférieur.

Les abréviations : AMS aire motrice supplémentaire ; AOM : aire oculo-motrice ; C-CA : cortex cingulaire antérieur ; C-E : cortex entorhinal ; C-H : cortex hippocampique ; C-M : cortex moteur ; C-OF : cortex orbitofrontal ; C-PFDL : cortex préfrontal dorsolatéral ; C-PM : cortex prémoteur ; C-PP : cortex pariétal postérieur ; C-T : cortex temporal ; C-SS : cortex somatosensoriel ; DM noyau dorsomédian du thalamus, NC : noyau caudé ; GPi : globus pallidus interne ; P : putamen ; SNr : substance noire réticulée ; VA mc, pc : noyau ventral antérieur du thalamus, pars magno-et parvocellularis ; VL m, o : noyau ventral latéral du thalamus, pars medialis et oralis.

cl : caudolatéral ; cdm : caudal dorsomédian ; dl : dorsolatéral, ldm : latéral dorsomédian ; m : médian ; mdm : médian dorsomédian ; pm : postéro-médian, rd : rostro-dorsal ; rl : rostro-latéral ; rm : rostro-médian ; vl : ventro-latéral ; vm : ventro-médian.

1.6.3.3. Modèle classique

Sur la base des données anatomiques de l'époque, Albin et ses collaborateurs proposent en 1989, un modèle d'organisation antomo-fonctionnelle des NGC. Selon ce modèle, adapté par d'autres (Alexander et Crutcher 1990 ; DeLong 1990), le STR qui reçoit des projections glutamatergiques de l'ensemble des aires corticales, est la principale voie d'entrée des NGC. L'information est ensuite véhiculée par deux voies parallèles, la voie directe monosynaptique et la voie indirecte polysynaptique, jusqu'aux structures de sorties des NGC, GPi/SNr.

La voie directe, constituée de fibres striatales GABAergiques co-exprimant la substance P et la dynorphine projettent sur le complexe GPi/SNr. Les fibres issues du complexe se projettent sur le noyau ventral du thalamus.

La voie indirecte, composée de 2 connexions inhibitrices et une excitatrice, est globalement excitatrice. La première connexion est constituée de neurones striataux GABAergiques exprimant l'enképhaline se projetant sur le GPe. La seconde connexion correspond à la connexion des neurones GABAergiques pallidiaux sur le NST. La dernière connexion se fait par la projection des neurones glutamatergiques du NST sur le complexe GPi/SNr. Ce dernier envoie ensuite des projections GABAergiques sur le thalamus qui émet des fibres excitatrices sur le cortex cérébral, activant les sorties motrices (Figure 13 A).

Le mode de fonctionnement des NGC proposé par ce modèle, repose donc sur les influences opposées des 2 voies parallèles sur les structures de sortie des NGC.

Au repos, l'activité des neurones épineux est faible, comparée à l'activité tonique du pallidum et du NST. L'inhibition de l'expression motrice réalisée par l'activité tonique GABAergique du pallidum sur les neurones thalamo-corticaux peut être levée par le striatum. Cette désinhibition est obtenue sous l'influence d'afférences corticales excitatrices se projetant sur le striatum. La transmission ne se fait que si l'excitation corticale est importante et si la DA est suffisante pour permettre la transition des neurones du STR. L'activation de la voie cortico-striée conduit à une augmentation de la décharge des neurones du STR, ce qui active la voie directe et conduit à l'inhibition des neurones des structures de sortie. Une diminution de l'activité tonique des neurones de sortie, conduit à une désinhibition de la voie thalamo-corticale. Cette désinhibition participerait à l'initiation du mouvement.

L'activation des neurones épineux qui se projettent sur le GPe conduit à un effet fonctionnel opposé. L'activation des fibres cortico-striées conduit à augmenter l'activité des neurones striataux qui à

leur tour inhibent les neurones toniques dans le pallidum. L'inhibition de ces neurones désinhibe les neurones dans le NST. L'augmentation de leur activité, conduit à une augmentation de la décharge des neurones dans les structures de sortie ce qui conduit à une inhibition importante des neurones de la voie thalamo-corticale. L'augmentation de l'inhibition des neurones dans les structures cibles semble associée à l'arrêt du mouvement sélectionné et peut être la suppression de mouvements non désirés.

La DA permet aux 2 voies de se contrebalancer. D'un point de vue électrophysiologique, la DA exerce soit un effet excitateur soit un effet inhibiteur sur les neurones de projection du STR (Surmeier et al., 1992; Williams et Millar, 1990). Les études histochimiques montrent que les récepteurs D1 transmettent des effets excitateurs tandis que les récepteurs D2 transmettent des effets inhibiteurs. Le modèle classique repose sur la ségrégation des récepteurs dopaminergiques. L'ARNm codant pour les récepteurs D1 ne semble s'exprimer que par les neurones contenant de la substance P et projetant sur le GPi (voie directe) tandis que l'ARN m codant pour les récepteurs D2 ne semble s'exprimer que par les neurones exprimant l'enképhaline et projetant sur le GPe (voie indirecte) (Gerfen et al., 1990).

Dans des conditions physiologiques normales, un équilibre existe entre la voie directe et la voie indirecte. Ce modèle sert aussi de base à la compréhension des phénomènes pathologiques comme la MP ou Huntington. La perte progressive des neurones dopaminergiques, entraîne, selon le modèle classique un déséquilibre entre les voies, directe et indirecte, en faveur de la voie indirecte. Il en résulte une hyperactivité du NST et du GPi d'où une inhibition de la voie de sortie thalamo-corticale et un défaut d'activation corticale (Figure 13 B).

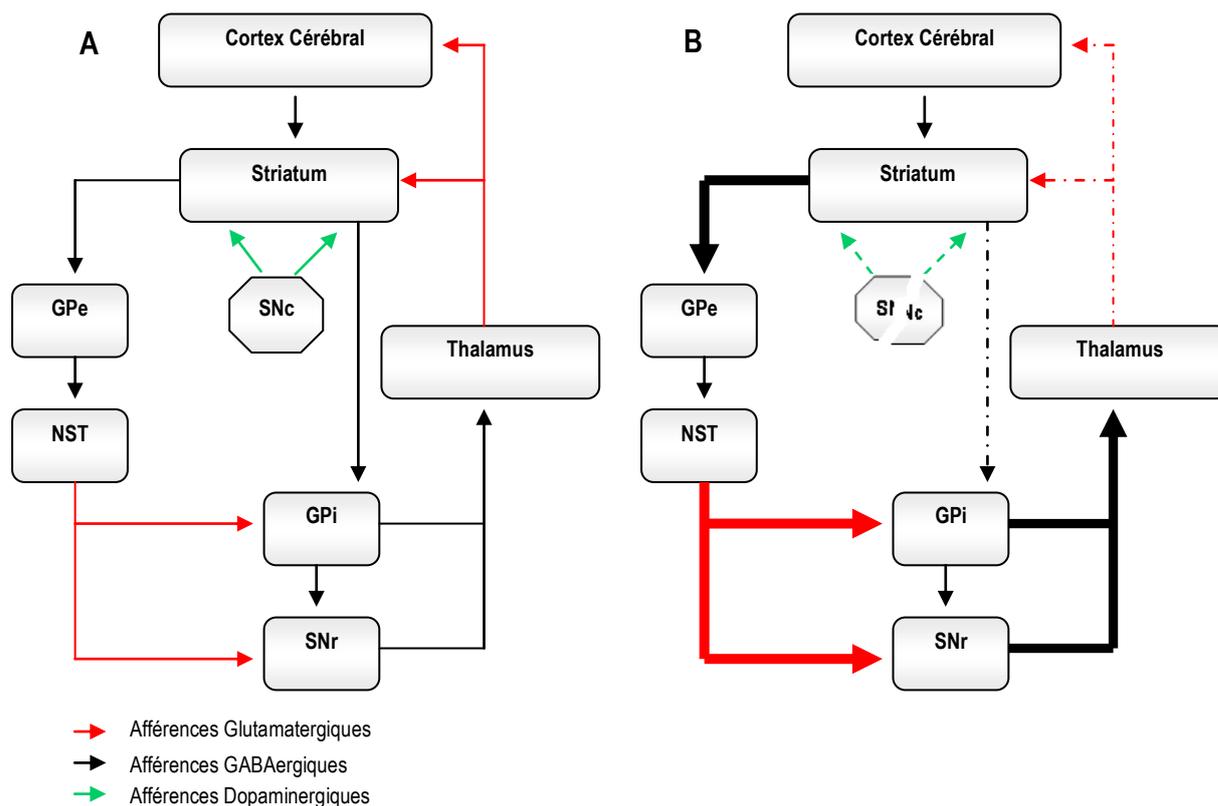


Figure 1.13. Représentation schématique de l'organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux, basée sur le modèle classique, chez un individu sain (A) et chez un sujet parkinsonien (B). Les flèches épaisses et en pointillées représentent respectivement l'hyperactivité ou l'hypoactivité des voies suite à la dénervation dopaminergique (D'après Albin et al., 1989).

1.6.3.4. Le modèle classique remis en cause.

Le modèle décrit dans le paragraphe précédent ne rend pas compte de la complexité des connexions entre les structures des NGC (Parent et al., 2001; Parent et al., 2000). Certaines découvertes récentes semblent incompatibles avec le modèle classique et remettent en cause le fonctionnement « simpliste » des NGC qu'il propose. Nous n'allons pas ici faire une liste exhaustive de ces découvertes mais juste en évoquer certaines qui ont conduit à l'établissement de nouveaux schémas d'organisation anatomo-fonctionnelle.

L'administration d'un agoniste de D2 à des rats normaux n'augmente pas l'activité du GPe (Carlson et al., 1987). L'apomorphine entraîne une augmentation du NST chez le rat sain (Kreiss et al., 1996) ce qui va à l'encontre de ce que prédirait le modèle.

Le principe d'une ségrégation des deux récepteurs dopaminergiques est remis en cause. Les études physiologiques et anatomiques indiquent que les neurones de projections expriment les 2 récepteurs D1 et D2 (Aizman et al., 2000; Surmeier et al., 1992). Le niveau d'expression reste cependant différent selon les neurones étudiés, striato-pallidaux ou striato-nigraux (Gerfen et al., 1990). La colocalisation de D2 et de D1 sur les neurones striataux suggère que tous les neurones qui se projettent sur le GPi peuvent aussi se projeter sur le GPe. Wu et Parent ont montré que tous les axones striatofuges envoient des collatérales sur le GPe, aucun ne se projette exclusivement sur le complexe GPi/SNr. Ils ont divisé les neurones épineux en 3 sous types (Wu et al., 2000). Les neurones de type I se projettent sur le GPe, les neurones de type II sur le GPe et la SNr et les neurones de type III sur le GPe, le GPi et la SNr.

Dans le modèle classique, le GPe n'est considéré que comme un simple relais. Ses nombreuses connexions font cependant de lui une structure intégrative pouvant affecter l'ensemble des composants des NGC. Le GPe est réciproquement connecté avec le STR et le NST. Le STR est lui aussi réciproquement connecté avec la SNc et certains noyaux thalamiques le complexe CMPF (centromédian parafasciculaire).

Les neurones striataux émettent des collatérales ce qui permet d'envoyer des copies de la même information à quasiment toutes les cibles du STR (Parent et al., 2000).

De plus les entrées dopaminergiques n'influencent pas seulement le STR mais aussi d'autres structures comme le GPi et le NST. L'innervation dopaminergique n'est pas uniquement localisée au niveau du STR mais intéresse de nombreuses structures au sein des NGC (Joel et Weiner, 2000). Le GPi, la SNr et le NST expriment D1. Le GPe, GPi, la SNr et le NST reçoivent des innervations dopaminergiques. L'action même de la DA est complexe et correspond plus à une modulation des afférences corticales et à une régulation des neurones de projections glutamatergiques plutôt qu'à un simple effet modulateur excitateur/ inhibiteur des neurones du STR (Kotter, 1994).

Le tronc cérébral reçoit des projections directes du STR réciproquement connecté à la SN, au GP et au NST. Il a été suggéré que le STR pourrait désinhiber l'influence descendante du NPP sur les cibles médullaires et spinales. Le rôle du NPP ainsi que celui du noyau thalamique CMPF sont ignorés dans le modèle classique.

Le développement des techniques chirurgicales dans le traitement de la MP a permis d'apporter de nouvelles données quant au fonctionnement du circuit des NGC dans la MP. Le STR ainsi que le NST reçoivent des projections directes des aires motrices, prémotrices et préfrontales. Chez les primates, les projections issues du cortex moteur sont les plus importantes. Certains neurones corticaux en particulier ceux du cortex préfrontal innervent les 2 structures. Les afférences corticales se projettent de façon topographique sur le NST. Le NST peut être considéré comme une autre entrée possible dans les NGC. Bien que le complexe GPi/SNr soit la sortie principale des NGC, des projections directes venant du GPe sur le thalamus et le NPP ont été décrites. Les lésions du GPi améliorent l'akinésie et soulagent l'hyperkinésie, de plus des lésions du thalamus ne conduisent pas à un syndrome parkinsonien contrairement à ce que prédit le modèle.

L'ensemble de ces données suggère que le système de fonctionnement des NGC ne peut plus être considéré comme un système de projection fonctionnant sur la dualité des 2 voies, l'organisation des NGC est bien plus complexe que celle prédite par le modèle courant.

1.6.3.5. Réévaluation du modèle

Les études de marquage ont permis de réévaluer le modèle courant. Le GPe se projette sur quasiment l'ensemble des structures des NGC et il peut influencer l'état fonctionnel des structures de sortie (Parent et al., 2000). Le GPe ferait partie d'une nouvelle voie disynaptique indirecte (STR- GPe- GPi/SNr) dont l'activation renforcerait l'effet de la voie indirecte (STR-GPe-NST-GPi/SNr) sur les structures de sortie. L'influence excitatrice du NST est bien établie mais cet effet se ferait en fonction du niveau d'activité du GPe.

Le NST se projette sur l'ensemble des structures des NGC, dont le STR et le GPe auquel il est lié réciproquement. Il reçoit de nombreuses afférences corticales, du raphé, de la SNc, du NPP, et du complexe centromédian parafasciculaire thalamique. L'état fonctionnel du NST résulte d'interactions complexes entre toutes ces influences excitatrices et inhibitrices. Le NST n'est pas une entité monolithique. Il possède différents sous types de neurones de projection et de nombreuses collatérales. Ces caractéristiques anatomiques l'autorisent à exercer des effets sur le GPe, avec lequel il est réciproquement connecté. Le NST tout comme le STR et le CMPF reçoivent, comme nous l'évoquions dans le paragraphe précédent des projections directes du cortex, ce qui suggère que leur fonction ne se limite pas à une modulation de l'activité des structures de sortie des NGC

Il existe une projection pallidale sur le segment mesopontin qui arborise faiblement sur le NPP. Le NPP reçoit des entrées excitatrices et inhibitrices du NST et du GPi, il fournit des innervations excitatrices au CMPF, au NST et à la SNc. La lésion du NPP peut induire un syndrome parkinsonien avec des troubles de l'équilibre et de la marche.

Les neurones du NPP reçoivent les informations du GPi avant le thalamus. En raison du faible taux de connexion, l'information arrive plus rapidement le long de l'axone pallido-tegmental par rapport à la fibre pallido-thalamique qui possède de nombreuses connexions. Cette variation spatio-temporelle de l'information doit avoir une importance fonctionnelle. Le NPP projette en retour sur le GPi, le NST et la SNc. Il exercerait un effet excitateur soit glutamatergique soit acétylcholinergique ou les 2.

Les NGC ne peuvent plus être considérés comme un système de transmission de l'information unidirectionnelle. Il existe un système parallèle du traitement de l'information mais aussi une convergence de l'information avec la présence d'une ségrégation anatomique et de nombreuses collatérales, régulés par plusieurs circuits internes. Le système dopaminergique et les circuits internes des NGC joueraient un rôle dans la stabilisation du réseau impliqué dans le contrôle moteur. La perte des neurones dopaminergiques déstabilise ce réseau et conduit à une importante augmentation de la synchronisation des neurones et de l'activité oscillatoire dans plusieurs boucles des NGC.

Le split circuit ou circuit dédoublé développé par Joel Wiener dans lequel les projections issues d'une aire corticale se divise en 2 circuits. Un circuit qui se termine dans l'aire d'origine (boucle fermée) et un autre qui se termine dans une aire différente (boucle ouverte). Ce modèle réconcilie le traitement parallèle et le traitement convergent de l'information (Joel et Weiner, 1994).

1.7. Les dyskinesies dopa-induites : de la lune de miel aux complications motrices

La Lévodopa (L-dopa) introduite à la fin des années soixante a été le premier traitement symptomatologique, et reste encore aujourd'hui le traitement le plus efficace. On peut en effet considérer que tous les patients atteints de la maladie de Parkinson auront besoin à un stade ou à un autre de leur maladie de la L-dopa, son bénéfice sur la symptomatologie persistant avec l'évolution de la maladie. Cependant la réponse au traitement se modifie au cours de l'évolution de la maladie et varie en fonction du stade de celle-ci.

1.7.1. Evolution de la réponse à la L-dopa

Chez un sujet normal, les projections nigrostriées délivrent de la dopamine sur le striatum à un taux relativement constant. La stimulation des récepteurs dopaminergiques garantissant une sortie motrice normale est tonique avec peu de variations. Les signes de la maladie ne se manifestent qu'à partir d'un niveau de dénervation relativement élevé (Anglade et al., 1996). Ceci semble suggérer qu'il suffit de rehausser le taux de dopamine de quelques pourcents pour corriger les symptômes moteurs de la maladie.

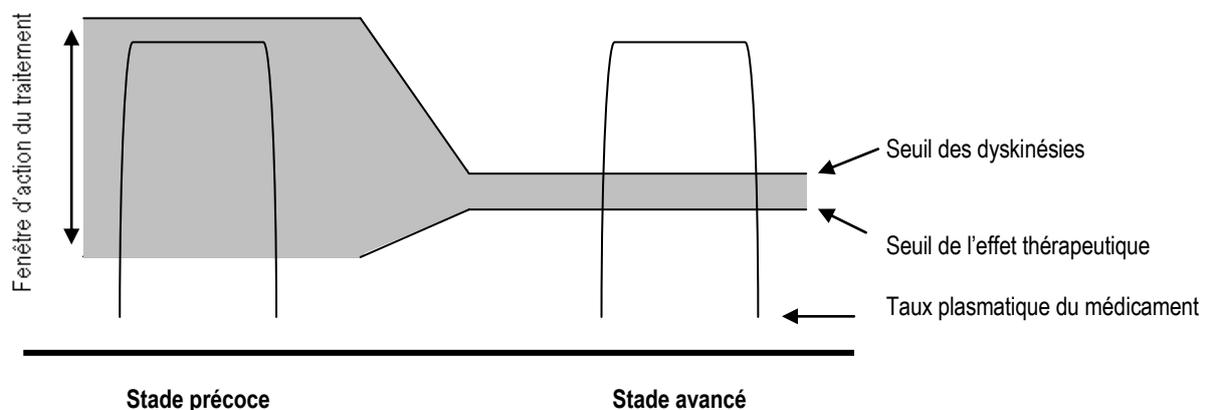


Figure 1.14. Effet du traitement avec l'évolution de la maladie. Au début de la maladie, le traitement a une longue durée d'action, les prises peuvent être espacées. Avec l'évolution de la maladie la fenêtre thérapeutique est raccourcie, une plus forte dose est nécessaire pour avoir une correction et le seuil des dyskinésies diminue.

Au début de la maladie de Parkinson, le patient bénéficie en effet d'une bonne voire d'une excellente réponse thérapeutique. Le traitement dopaminergique provoque une réponse de latence longue et de faible amplitude avec cependant pour une dose unique, une longue durée de l'effet. Le traitement est administré deux à trois fois par jour et après l'arrêt du traitement, l'effet perdure encore un certain temps (Figure 1.14). Avec l'évolution de la maladie, la latence diminue, l'amplitude de la réponse augmente mais la durée se raccourcit. Les fluctuations d'efficacité se développent avec des périodes de bonnes corrections de la symptomatologie motrice (ON) et des périodes de non correction (OFF).

A ces fluctuations d'efficacité viennent se rajouter chez un grand nombre de patients, des dyskinésies que l'on désignera dans le reste du texte par DDI (dyskinésie dopa-induite). Elles

correspondent à des mouvements anormaux involontaires. Lorsqu'elles apparaissent, elles sont généralement peu intenses et le patient peut ne pas en avoir conscience. Elles se présentent le plus souvent sous la forme d'une dystonie mobile du pied. A un stade plus évolué, les DDI se présentent de manière typique par un mélange idiosyncratique de mouvements dystoniques et choréiformes (Fahn, 2000; Nutt et al., 1992).

Les dyskinésies peuvent être catégorisées par rapport à la chronologie de leur apparition suite à la prise de L-dopa. Elles sont habituellement divisées en dystonie OFF, dyskinésies de début et de fin de dose, observées quand le handicap du patient croît ou décroît et en dyskinésies de milieu de dose habituellement choréiques plus sévères 40-80 minutes après l'administration de L-dopa durant la période d'amélioration maximale des symptômes parkinsoniens (Figure 1.15).

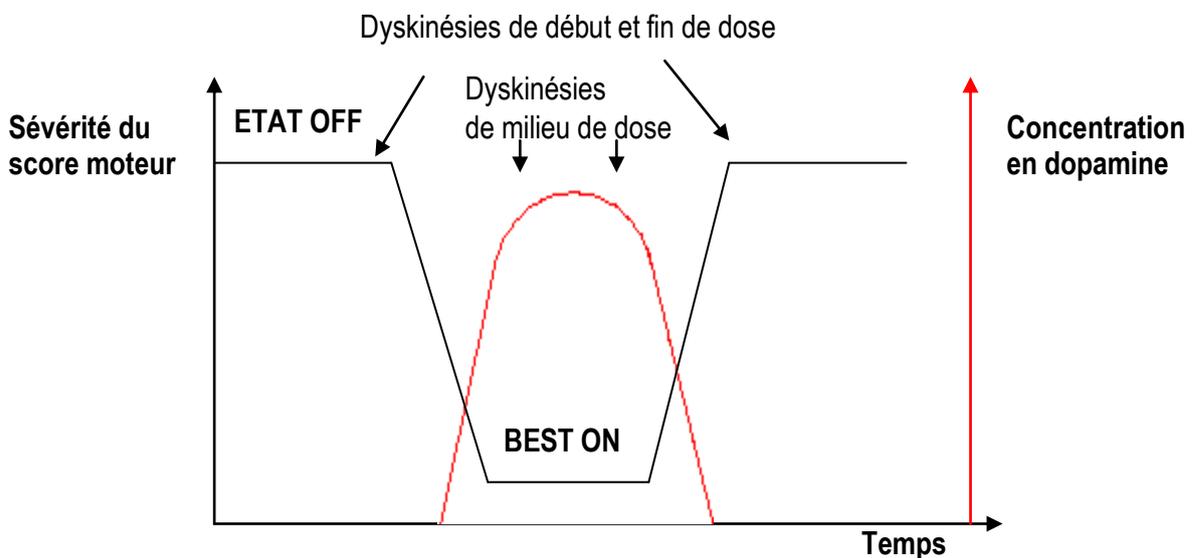


Figure 1.15. Evolution parallèle du score moteur et de la concentration en dopamine suite à la prise de L-dopa au stade des complications motrices : Chronologie des dyskinésies dopa-induites

Environ un tiers des patients parkinsoniens présentent des dyskinésies après 4-6 ans de traitement (Ahlskog et Muenter, 2001), ce chiffre étant majoré chez le sujet jeune. Ce taux augmente avec la durée de la maladie (Ahlskog et Muenter, 2001). Après 10 ans, la plupart des patients traités souffriront de complications motrices. Le délai moyen d'apparition est de 6-7 ans après l'apparition des symptômes (Schrag et Quinn, 2000).

1.7.2. Les facteurs de risque des dyskinésies

Les études épidémiologiques indiquent qu'un début précoce, la sévérité, la durée de la MP ainsi que de fortes doses initiales de L-dopa et la durée de traitement sont des facteurs de risque de développement des dyskinésies (Blanchet et al., 1996a; Grandas et al., 1999; Peppe et al., 1993) (Schrag et Quinn, 2000). Certains de ces facteurs sont liés à l'étendue de la déplétion en DA, d'autres aux changements occasionnés par le traitement. La conjonction de ces facteurs principaux, semble privilégier l'apparition des mouvements anormaux.

1.7.2.1. Pureté de la lésion.

La préservation des voies de sortie du striatum semble être un facteur important dans l'apparition des dyskinésies. Elles sont moins fréquentes chez des patients présentant un autre syndrome parkinsonien (atrophie multi systématisée). Aucune dyskinésie n'a été observée après administration de L-dopa chez des sujets contrôles (Mena et al., 1970). De même, des patients présentant un tremblement essentiel et traités par erreur pendant de longs mois ou années par la L-dopa sont restés indemnes de dyskinésie (Rajput et al., 1997). La dénervation semble donc être une condition nécessaire au développement des dyskinésies.

Ce caractère indispensable doit cependant être nuancé. En effet habituellement les dyskinésies ne sont pas observées chez le singe normal recevant de la L-dopa. Cependant, l'étude réalisée par Pearce a montré que des singes normaux pouvaient développer des mouvements anormaux, après l'administration à des doses massives, de L-dopa pendant plusieurs mois (Pearce, 1999). Des patients atteints de dystonie dopasensible, due à un défaut de synthèse de la L-dopa endogène, peuvent développer au début de leur traitement des dyskinésies alors que l'innervation striatale est préservée. Ces mouvements disparaissent en réduisant les doses de L-dopa (Nygaard, 1993).

Cette étude laisserait sous entendre que les dyskinésies seraient un effet indésirable de la L-dopa, suggérant qu'en l'absence de dénervation nigrostriatale l'usage d'une dose massive pourrait favoriser l'émergence de dyskinésies. La dénervation dopaminergique abaisserait alors le seuil de susceptibilité à développer des mouvements anormaux.

1.7.2.2. Sévérité de la lésion

Il semble exister une corrélation entre l'apparition des dyskinésies et l'intensité de la dénervation. Le risque de développer des dyskinésies augmenterait avec le degré d'évolution de la MP. De plus, les dyskinésies tendent à apparaître sur l'hémicorps où la maladie de Parkinson a débuté, c'est-à-dire le côté le plus sévèrement atteint. Elles sont observées après des mois voire des années de traitement chez des patients dont la dénervation est modérée et estimée entre 40 et 60% (Nutt, 1990), alors qu'elles surviennent en quelques jours ou semaines lorsque la dénervation est plus sévère (forme avancée de la maladie ou intoxication au MPTP qui engendre une dénervation brutale et sévère). Chez le rat lésé par 6-OHDA, la dose thérapeutique de L-dopa ne déclenche des DDI que si la perte des cellules dopaminergiques dépasse 80% (Winkler et al., 2002). De même chez le singe traité par MPTP, les dyskinésies apparaissent rapidement sous traitement par L-dopa (quelques jours ou semaines) lorsque la dénervation est sévère (95%) (Bedard et al., 1986 ; Pearce et al., 1998). La sévérité de la maladie aurait donc une influence sur le délai d'apparition des mouvements anormaux.

1.7.2.3. Age de début de la maladie

Les dyskinésies sont plus fréquentes et surviennent plus tôt chez les patients dont la maladie débute précocement (Kostic et al., 1991). Bien que l'âge d'entrée dans la maladie et la durée de la maladie soient des facteurs importants, la survenue des mouvements anormaux semble aussi fortement corrélée à la durée et la posologie du traitement.

1.7.2.4. Durée et dose du traitement

Il existe une corrélation évidente entre la durée de la MP et la dose de traitement nécessaire pour corriger la symptomatologie parkinsonienne. La dissociation des effets de l'un ou l'autre de ces facteurs est difficile. Quoi qu'il en soit la fréquence des dyskinésies augmenterait avec la durée du traitement (Rinne et al., 1998). La présence des mouvements anormaux, lors de l'étude de patients présentant ou non des dyskinésies, est associée à une durée de traitement plus longue (Blanchet et al., 1996a ; Schrag et Quinn, 2000). La prévalence des dyskinésies diminuerait en utilisant des doses moins importantes de L-dopa, suggérant un lien entre la dose cumulée de L-dopa et la survenue des DDI (Rascol, 2000). De plus fortes doses de L-dopa raccourcissent le début de l'apparition des mouvements et augmentent l'incidence et la sévérité des dyskinésies (Lindgren et al., 2007).

L'association d'agonistes dopaminergiques à la L-dopa a permis de réduire la dose cumulée et la fréquence des mouvements anormaux (Rascol, 2000; Rinne et al., 1998). Il existerait une interaction entre dénervation et effet du traitement. La dénervation diminue le seuil pour lequel une dose de lévodopa induit des dyskinésies (Jenner, 2000; Lundblad et al., 2004). L'administration d'une dose unique de L-dopa engendre des dyskinésies si la dose est suffisamment importante et/ou si la dénervation est importante. L'effet à long terme du traitement tient compte de l'augmentation de la probabilité de développer des dyskinésies (dénervation plus importante) et de la sévérité des dyskinésies après l'administration répétée de L-dopa (Lundblad et al., 2002 ; Winkler et al., 2002). Le traitement répété diminue la dose seuil de déclenchement de dyskinésies, on a alors une aggravation progressive du phénomène ainsi qu'une augmentation de la probabilité de déclenchement des mouvements anormaux avec la même dose.

1.7.3. La physiopathologie des dyskinésies : Des mécanismes encore mal connus.

1.7.3.1. Métabolisme de la dopamine

Afin de mieux comprendre la neurochimie et le rôle potentiel des traitements antiparkinsoniens dans les dyskinésies dopa-induites, il nous faut réaliser un bref rappel du fonctionnement de la synapse dopaminergique (Figure 1.16) et du métabolisme de la dopamine (Figure 1.17). La synthèse de la dopamine s'effectue principalement dans les terminaisons et repose sur plusieurs réactions enzymatiques (Figure 1.17). La transformation de la L-tyrosine en DOPA par la tyrosine hydroxylase constitue l'étape limitante de la synthèse en dopamine : l'augmentation de la disponibilité de la L-tyrosine n'augmente pas la quantité de dopamine tandis que l'inhibition de l'enzyme catalysant cette réaction diminue la formation. La Dopa décarboxylase permet ensuite la formation de dopamine à partir de la L-dopa. Une partie de la dopamine ainsi formée est stockée et déplacée dans les nombreuses vésicules synaptiques (VAMT2). La dopamine cytoplasmique libre, présente en faible quantité est contrôlée par la monoamine oxydase (MAO).

La dopamine est ensuite libérée par exocytose dans la fente synaptique suite à une stimulation physiologique (Figure 1.16). Les cellules dopaminergiques libèrent préférentiellement la dopamine nouvellement synthétisée. La dopamine libérée se fixe sur les récepteurs pré et post synaptiques. La DA ne reste pas dans la fente, 80% est récupéré par le transporteur de la DA (TDA) dans la membrane plasmique des neurones nigrostriés (Miller et Abercrombie, 1999). La dopamine recaptée est alors soit restockée soit dégradée par la MAO en DOPAC au sein du neurone. La dopamine restant dans la

fente peut être dégradée en 3 méthoxytyramine (3-MT) par la COMT présente dans les membranes des neurones du striatum ou être prise en charge par les cellules gliales et transformée en DOPAC par la MAO (Figure 1.16). La MAO permet le maintien du neurotransmetteur à des concentrations relativement stables en dépit d'une libération permanente. DOPAC et 3-MT sont ensuite transformés en acide homovanillique par respectivement la COMT et la MAO (Figure 1.17).

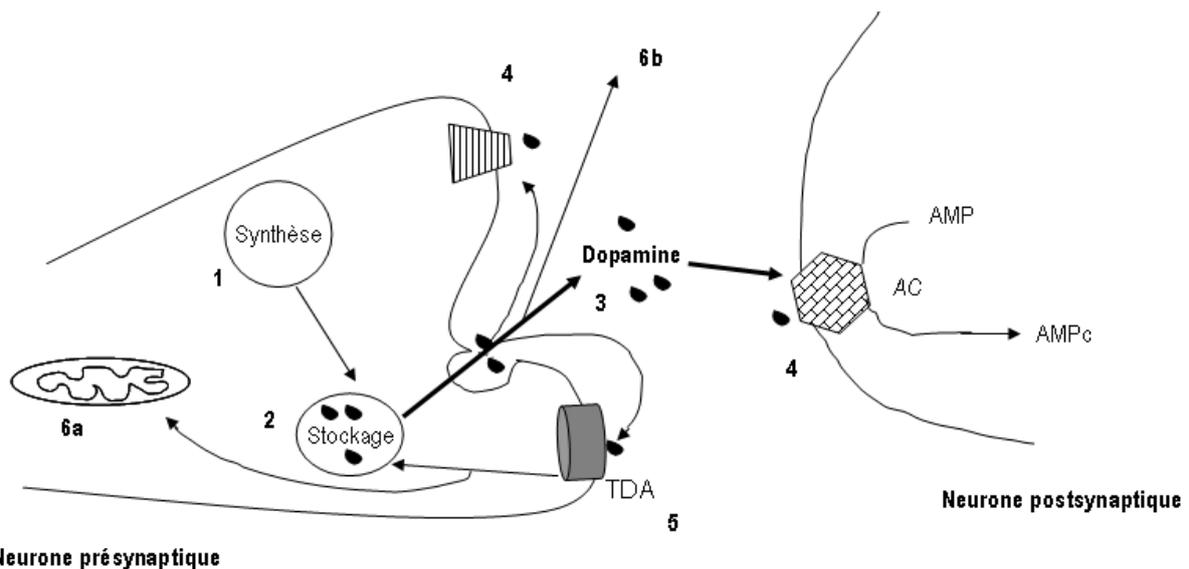


Figure 1.16. Schéma du fonctionnement d'une synapse dopaminergique.

1. Synthèse de la dopamine.
2. Stockage de la dopamine.
3. Libération du neurotransmetteur.
4. Fixation de la dopamine sur les récepteurs, présynaptiques et postsynaptiques.
5. Recapture de la dopamine par les transporteurs de la dopamine.
6. Dégradation de la dopamine : a- au sein du neurones par la MAO, b- extracellulaire par la COMT.

AC : adényl cyclase; AMP : adénosyl monophosphate; AMP_c : adénosyl monophosphate cyclique; COMT : catéchol-O-méthyl transférase; MAO : monoamine oxydase; TDA : transporteur de la dopamine.

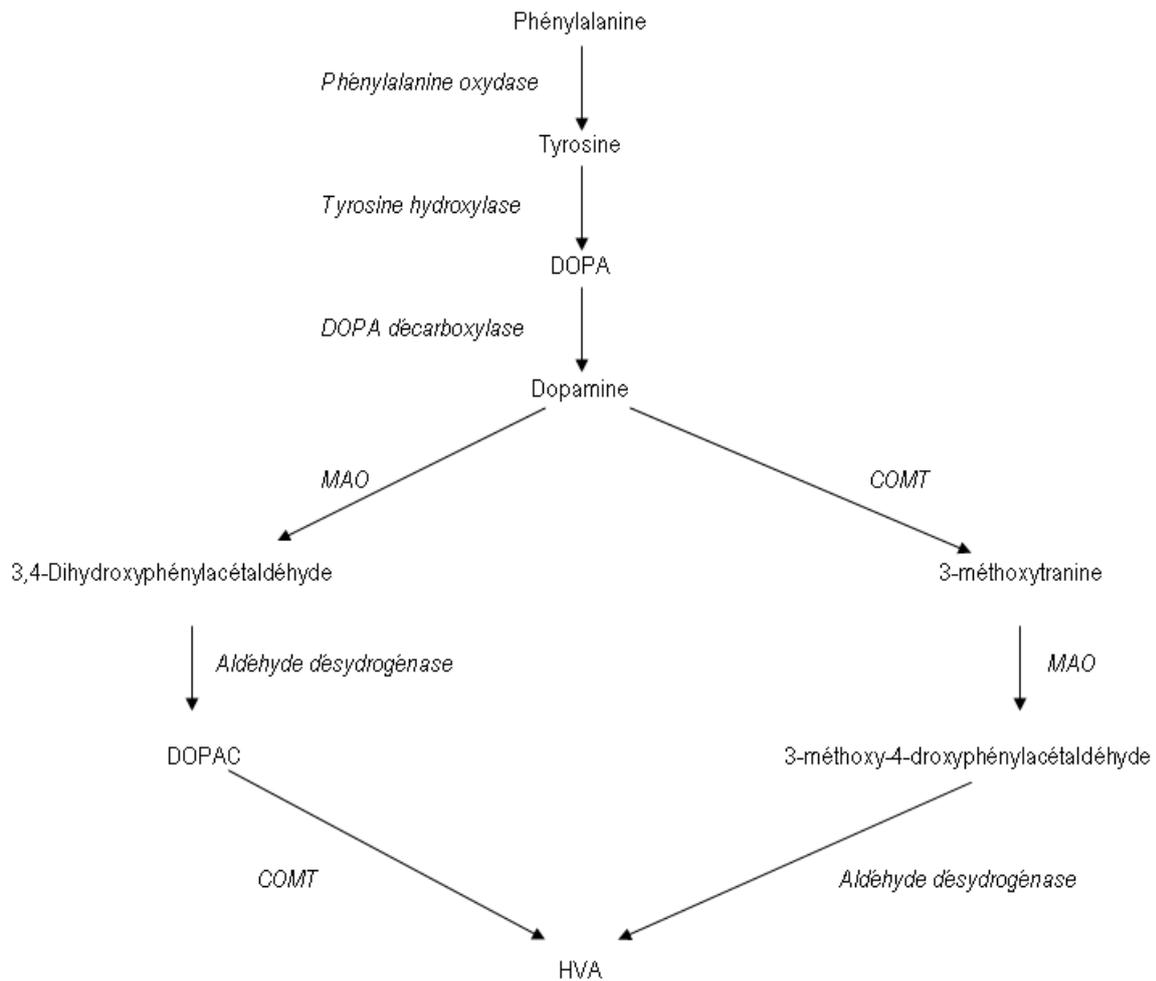


Figure 1.17. Métabolisme de la dopamine.

COMT : catéchol-O-méthyl transférase ; DOPA : dihydroxyphénylalanine ; DOPAC : acide 3, 4 dihydroxyphénylacétique ; HVA : acide homovanillique ; MAO : monoamine oxydase.

1.7.3.2. Hypothèses physiopathologiques

Suppléer la dopamine endogène par l'administration orale du précurseur de la dopamine n'est pas sans obstacle (transformation périphérique et effets indésirables associés, barrière hématoencéphalique, pénétration dans les neurones dopaminergiques nigrostriés, modifications pharmacocinétiques engendrées par la dénervation....). A long terme, la stratégie de remplacement de la L-dopa intermittente fournit une concentration non physiologique très importante dans la synapse, le pattern de stimulation des récepteurs dopaminergiques change et ces derniers doivent s'adapter à cette activation non physiologique et ceci est d'autant plus vrai que le nombre de neurones dopaminergiques survivant est faible. Le développement de substances agissant à la place de la lévodopa, les agonistes des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques ont permis de contourner certains de ces obstacles.

-Nature et propriété du traitement dopaminergique

La pharmacocinétique (transformation métabolique, demi-vie), la durée de liaison, le pattern de libération de la dopamine synthétisée à partir de la dopamine exogène ainsi que la spécificité d'action sont altérés avec la progression de la MP.

Les caractéristiques pharmacologiques et les modalités d'administration du traitement dopaminergique jouent probablement un rôle dans la survenue des dyskinésies. Lorsque la maladie est évoluée, les taux de dopamine ne sont plus constants et reflètent les changements du taux plasmatique de la L-dopa dont la demi-vie est courte.

L'administration d'un agoniste dopaminergique des récepteurs D1 ou D2, à demi-vie courte favorise l'émergence des dyskinésies (Blanchet et al., 1996b) alors que l'administration d'un agoniste à demi-vie plus longue ou l'administration en continu d'un agoniste dopaminergique à demi-vie longue n'entraîne que peu ou pas de dyskinésies (Blanchet et al., 1996b ; Pearce et al., 1998). Les agonistes dopaminergiques permettraient de retarder les dyskinésies en comparaison à un traitement initial par la L-dopa (Rascol et al., 2000).

Même si la L-dopa majore le risque de dyskinésies en comparaison avec les agonistes, lévodopa et agonistes dopaminergiques, peuvent engendrer des mouvements anormaux, plus que la nature du traitement, ce sont les propriétés pharmacocinétiques (demi-vie courte) qui semblent participer à la survenue des dyskinésies.

Les modalités d'administration semblent aussi jouer un rôle. L'administration intermittente d'un agoniste dopaminergique à demi-vie courte favorise les dyskinésies alors que l'administration en continue de ce même agoniste n'engendre pas de dyskinésie (Blanchet et al., 1995). Ainsi pour une dénervation nigrostriatale donnée, les complications motrices se développent d'autant plus que le traitement est administré de façon pulsatile ou intermittente et que le produit possède une demi-vie courte.

Le trait commun entre les traitements engendrant des dyskinésies est leur courte durée d'action suggérant qu'ils sont plus enclins d'exercer une stimulation pulsatile des récepteurs dopaminergiques. Chez les singes intoxiqués au MPTP, aussi bien les agonistes des récepteurs D1 que les agonistes des récepteurs D2 peuvent provoquer des dyskinésies, si ils ont une demi-vie courte, alors que ces mêmes agonistes administrés en continu ne produisent pas de dyskinésie. Cette expérience souligne l'importance du mode de stimulation (pulsatile vs continue) des récepteurs dopaminergiques dans la genèse des dyskinésies (Destee et Bordet, 2002).

-Hypothèse présynaptique

Les autorécepteurs, essentiellement de type D2, assurent le contrôle de la tonicité de l'activité synaptique en inhibant, la synthèse et le re-lagage de la dopamine (Wolf et Roth, 1987). La stimulation de ces récepteurs par les agonistes D2 ou par la lévodopa suite à une augmentation de la dopamine dans la fente synaptique diminuerait la capture présynaptique de la L-dopa. L'activité de la décarboxylase qui assure la transformation de la L-dopa en DA, serait diminuée.

Selon le stade évolutif de la MP, la capture striatale de la L-dopa marquée (^{11}C L-dopa) (Ekesbo et al., 1999; Torstenson et al., 1997) diffère chez les patients traités par L-dopa. L'administration de lévodopa diminue la capture de [^{11}C] L-dopa à un stade précoce de la MP, tandis qu'elle l'augmente chez les patients avancés (Torstenson et al., 1997). L'apomorphine réduit la capture de la lévodopa marquée chez les patients au début de la maladie, mais ne semble pas avoir d'effet à un stade avancé de la MP associé à des DDI (Ekesbo et al., 1999).

Au début de la MP, il existerait une hypersensibilité des autorécepteurs, responsable de la baisse de la recapture suite à la stimulation par la L-dopa ou l'apomorphine. A un stade plus avancé, la lévodopa ne parviendrait plus à déclencher le rétrocontrôle inhibiteur et aurait un effet inverse alors que l'apomorphine n'aurait aucun effet. La stimulation pulsatile des récepteurs évoquée précédemment

pourrait être à l'origine d'un excédent transitoire de dopamine dans la fente synaptique des neurones restants, ce qui aurait pour conséquence une désensibilisation des autorécepteurs. Les DDI pourraient refléter cette perte d'autocontrôle.

Les complications motrices seraient le reflet de la perte progressive de la capacité des neurones nigrostriés à sécréter et stocker la dopamine (storage hypothesis). Cette perte diminuerait les capacités des neurones striataux à répondre aux variations des concentrations plasmatiques de L-dopa.

La sévérité des DDI augmente avec la co-administration de la L-dopa et d'un inhibiteur des TDA (méthylphenidate) (Camicioli et al., 2001). De plus, le traitement diminue le nombre de sites de récupération dans le striatum de patients parkinsoniens (Guttman et al., 2001) et les terminaisons dopaminergiques avec la plus forte densité de sites de récupération sont préférentiellement perdues. Ces études suggèrent qu'une récupération insuffisante de la DA dérivée de la L-dopa exogène, pourrait conduire au DDI (Miller et al., 1997).

Quand la capacité de stockage est compromise, la réponse motrice à la L-dopa est dictée par la biodisponibilité de l'acide aminé dans le fluide extracellulaire qui change au cours du temps en fonction de la dose de traitement (Metman et al., 2000). La capacité de stockage ne suffit cependant pas pour expliquer la différence entre les patients au stade avancé et précoce.

La réponse à la L-dopa change comme nous l'avons vu précédemment avec la progression de la MP, la dose seuil des dyskinésies n'est pas la même suivant le stade de la maladie (Fabbrini et al., 1988 ; Mouradian et al., 1989; Mouradian et al., 1988). La fenêtre thérapeutique de la L-dopa est perdue chez les patients avancés, même avec la plus faible dose permettant de soulager les symptômes, les patients présentent des DDI. Le profil pharmacologique des agonistes dopaminergiques change avec la progression de la MP. Des études ont montré que la durée de réponse, après la prise d'apomorphine, est raccourcie et la fenêtre thérapeutique est étroite chez les patients avancés (Bravi et al., 1994). L'apomorphine, qui possède une demi-vie courte, agit directement sur les récepteurs dopaminergiques, ne nécessite pas de traitement métabolique ni de stockage mais présente les mêmes variations de réponse que la L-dopa. Ceci remet en cause « storage hypothesis » et semble indiquer que des modifications postsynaptiques peuvent jouer dans l'apparition des complications motrices associées au traitement.

-Hypothèses post synaptique

Si le niveau de dénervation semble bien corrélée avec les fluctuations, le lien est moins évident pour les DDI (de la Fuente-Fernandez, 2007). Les modèles expérimentaux ont en effet montré que des rats ayant dans l'ensemble le même niveau de dénervation pouvaient ou non développer des DDI (Guigoni et al., 2005; Picconi et al., 2003). De même les études post mortem ont révélé des niveaux similaires de dénervation chez des patients avec ou non des DDI (Calon et al., 2004).

De façon similaire à ce qui est observé chez l'homme (Nutt, 1992), les rats lésés à l'aide 6-OHDA ont des dispositions variables pour le développement des DDI. Certains rats recevant des doses similaires de L-dopa à celles administrées chez les patients, développent des mouvement anormaux alors que d'autres ne développent pas de mouvements anormaux (Cenci et al., 1998).

Le niveau et l'étendu de la dénervation ne semblerait pas, pour certains, le facteur déterminant des différences inter-individuelles observées (Andersson et al., 1999). Les facteurs déterminants chez le rat, seraient les modifications postsynaptiques dans les neurones du STR, induit par le niveau de dénervation et le traitement

Voie dopaminergique

La pathogenèse des DDI pourrait être liée à des modifications postsynaptiques en aval des neurones dopaminergiques (Mouradian et al., 1989). La dénervation conduit à une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques ce qui sous entend qu'une exposition, pulsatile et à de fortes doses, à la l-dopa exogène conduit aux DDI (Mouradian et al., 1989 ; Boyce et al., 1990). Cette hypersensibilité n'est cependant pas forcément l'explication des DDI, ainsi chez le singe intact, l'administration d'une forte dose de lévodopa peut induire des DDI (Pearce et al., 1995). Les résultats des études concernant les récepteurs dopaminergiques ne sont pas homogènes.

Des études post mortem réalisées chez des patients parkinsoniens ont montré une augmentation des sites de liaison des récepteurs D2 au niveau du striatum. Des résultats similaires ont pu être observés chez les singes MPTP (Bedard et al., 1986). Mais la corrélation entre traitement chronique par la L-dopa, survenue des dyskinésies et hypersensibilité de D2 n'a pu être démontrée. Ces études suggèrent qu'une hypersensibilisation des récepteurs dopaminergiques pourrait expliquer la survenue des dyskinésies.

L'existence d'une sur-régulation des récepteurs dopaminergiques (Nutt, 1990), n'a pu être confirmée par les études en imagerie qui se sont intéressées à la capacité de fixation des récepteurs dopaminergiques reflétée par l'étude du rapport [densité des récepteurs / affinité des récepteurs]. Une diminution de la densité de ces récepteurs a en effet été montrée chez un petit effectif de patients dyskinétiques (Nadeau et al., 1995). D'autres études réalisées en TEP chez des patients dyskinétiques et non dyskinétiques appariés sur la durée de la MP n'ont révélé aucune différence entre les 2 groupes concernant D2 ou D1 (de la Fuente-Fernandez et al., 2004; Turjanski et al., 1997). La sur-régulation de D2 semble transitoire et une diminution ainsi que des niveaux normaux de D1 ont pu être observés. Il est possible que les conditions de réalisation des études en imagerie (sans traitement et au repos) ne permettent pas d'étudier les interactions réelles entre la lévodopa et les récepteurs D1 et D2 lors des DDI.

La transduction liée à D1 jouerait un rôle dans le développement DDI, comme nous le verrons dans le chapitre 2. La conjonction du traitement et l'hyperactivité des voies cortico et /ou thalamostriée sur stimuleraient D1 de façon transitoire ce qui pourrait conduire aux dyskinésies

Autres systèmes mis en jeu

Les DDI pourraient être dues à des changements pharmacologiques en aval des NGC, qui résulteraient de l'exposition des récepteurs à des niveaux non physiologiques de DA, plutôt qu'à des changements de disponibilité des récepteurs (Olanow et al., 2000). Plusieurs neurotransmetteurs pourraient ainsi être impliqués sans qu'aucun ne puisse être blâmé en particulier (Kumar et al., 2003).

Des anomalies de la neurotransmission des opioïdes ont été mises en évidence chez les patients dyskinétiques (Piccini et al., 1997). La fixation d'un antagoniste non sélectif des récepteurs opioïdes diminue chez les patients dyskinétiques dans le striatum, le thalamus et le gyrus cingulaire, et est corrélée au niveau de sévérité des dyskinésies. Tandis que chez les patients non dyskinétiques, le niveau de fixation reste inchangé (Piccini et al., 1997).

Dans le modèle singe de la MP, intoxiqué au MPTP, la présence de mouvements anormaux s'accompagne d'une augmentation de l'expression du gène de l'enképhaline. De forts niveaux d'enképhaline et de dynorphine ainsi qu'une augmentation de l'ARNm de la pré-proenképhaline (P-PEA) ont ainsi été rapportés dans le STR (Engber et al., 1991 ; Lavoie et al., 1991). La dynorphine a une forte affinité pour le récepteur κ et inhibe la libération de glutamate dans le GPi (Maneuf et al.,

1995). L'enképhaline quant à elle, possède une forte affinité pour le récepteur δ et inhibe la libération de GABA dans le GPe (Maneuf et al., 1994 ; Henry et Brotchie, 1996). L'augmentation de l'enképhaline et de la dynorphine réduirait l'inhibition GABAergique normale du Gpi sur le thalamus et faciliterait les mouvements anormaux (Henry et Brotchie, 1996).

Les neurones du Gpi et GPe expriment des récepteurs GABAergiques et reçoivent de nombreuses afférences des neurones épineux GABAergiques du striatum. La dénervation induite par le MPTP chez le singe, modifie le nombre de sites de liaison au GABA dans pallidum. Ce nombre augmente dans le GPi et diminue au niveau du GPe. Un traitement pulsatile par un agoniste de D2 accentue ce déséquilibre entre GPe et Gpi (Calon et al., 1995). Chez les patients présentant des DDI, il existerait une surrégulation des récepteurs GABAergiques limitée à la partie ventrale du GPi (Calon et al., 2003a) et l'augmentation des récepteurs GABAergiques est corrélée à la survenue des dyskinésies (Bedard et al., 1999).

La désinhibition qui s'en suit des neurones thalamiques, améliore la production de signaux amplifiés vers le cortex moteur et contribue au développement des mouvements anormaux. Les études électrophysiologiques suggèrent une sous activation du GPi durant les DDI (Boraud et al., 2001), ce qui semble paradoxal. Il pourrait y avoir une modification de la décharge plutôt qu'une diminution globale de l'activité (Boraud et al., 2001; Matsumura et al., 1995 ; Obeso et al., 2000). Quoi qu'il en soit, une hypersensibilisation des récepteurs GABAergiques de la voie directe lors d'un traitement dopaminergique pulsatile pourrait jouer un rôle dans la survenue des dyskinésies.

L'administration de lévodopa de manière intermittente et à de fortes concentrations induit des modifications neurochimiques non retrouvées en cas de stimulation continue. Comme nous venons de le voir, la concentration des neuropeptides cotransmetteurs du GABA dans la voie striato-pallidale directe et indirecte, est modifiée concomitamment à la présence de dyskinésies.

De même chez les patients manifestant des complications motrices, fluctuations et dyskinésies il existerait une supersensibilité des récepteurs glutamatergiques dans le putamen (Calon et al., 2003b).. Ainsi une augmentation importante des sous unités NR1/BR2B et AMPA chez les patients présentant des complications motrices a pu être observée. Cette augmentation pourrait être impliquée dans la supersensibilité postsynaptique aux entrées corticostriées glutamatergiques. L'administration intermittente du traitement modifierait aussi le niveau de phosphorylation des récepteurs

glutamatergiques NMDA (N methyl D aspartate), pouvant provoquer une altération du message cortical (afférence cortico-striatale).

Les récepteurs glutamatergiques pourraient donc eux aussi jouer un rôle dans la physiopathologie des dyskinésies. Des études portant sur l'amantadine, un antagoniste des récepteurs NMDA, menées sur des hommes et des singes intoxiqués au MPTP ont montré que ce dernier diminuait les dyskinésies (Papa et Chase, 1996), confirmant le rôle possible des récepteurs glutamatergiques. L'altération fonctionnelle de ces récepteurs pourrait être la conséquence d'une modulation non physiologique par la dopamine (Chase et al., 2000) et pourrait être une des causes des complications motrices induites par la L-dopa, dans un modèle de rat parkinsonien (Chase et al., 2000; Metman et al., 2000).

1.7.4. Modèle anatomo-fonctionnel des DDI.

Les mouvements anormaux pourraient résulter d'un dysfonctionnement de la voie striato-pallidale ou encore des voies cortico-striées. Des modèles expérimentaux de troubles hyperkinétiques chez le singe, suggèrent qu'une stimulation excessive des aires motrices corticales par une décharge striato-nigro-thalamo-corticale pourrait être la cause des mouvements involontaires, comme les dyskinésies (Crossman, 1990 ; DeLong, 1990). Sur le plan physiopathologique, l'une des principales anomalies associées aux complications motrices est cependant l'altération du message issu du GPi et de la substance noire réticulée vers le cortex. Pour maintenir une sortie motrice normale, la préservation fonctionnelle des structures de sortie des noyaux gris centraux ainsi que des régions spécifiques du thalamus sont en effet nécessaires.

La stimulation pallidale et la pallidotomie médiale restaurent les niveaux d'activation préfrontaux et diminuent les dyskinésies (Samuel et al., 1997b). Les agents dopaminergiques diminuent l'activité du GPi et NST et augmentent l'activité du Gpe soulageant l'akinésie (Lozano et al., 2000). L'induction de DDI sous agoniste est associée à une diminution de la décharge du GPi (Lozano et al., 2000). L'augmentation du flux sanguin dans le pallidum en présence de DDI, suggère une augmentation du niveau des entrées inhibitrices striatales et va dans le sens d'une diminution de la décharge du GPi observée suite à la prise d'apomorphine.

Les travaux menés par Boraud en 2001 sur un modèle singe de la maladie de Parkinson, ont confirmé l'existence d'une corrélation entre l'amélioration clinique et la diminution de la fréquence de

décharge des neurones du GPi (Boraud et al., 2001). Ces travaux semblent indiquer que la genèse des dyskinésies est corrélée avec une modification du pattern de décharge de cette structure. En effet des lésions ou la stimulation cérébrale profonde de cette structure diminuent les dyskinésies (Gross et al, 1997). Les effets de la stimulation pallidale ne sont cependant pas stables (volkaman, 2004), ils peuvent, suivant le site de stimulation conduire soit à l'aggravation de l'akinésie (zone postéro-ventrale) soit à l'apparition de mouvements anormaux (partie dorale et médiane) (Bejjani et al, 1997).

Le modèle courant prédit que la chorée et le ballisme résulte d'une réduction de l'activité du NST et complexe GPi /SNr (Crossman, 1987; Crossman et al., 1984). Ceci pourrait être la conséquence d'une lésion du putamen responsable d'une diminution de l'inhibition du GPe et donc d'une surinhibition du NST ou une lésion du NST (Mitchell et al., 1989). Les DDI pourraient apparaître de la même façon (Crossman, 1990). Le modèle prédit que la Lévodopa induit des dyskinésies chez l'animal et les patients en augmentant l'inhibition des neurones de projection sur le GPe. Le GPe serait alors désinhibé tandis qu'il existerait une surinhibition du NST diminuant son influence excitatrice et conduisant à une hypoactivité des structures GPi/SNr. L'influence inhibitrice des structures de sortie sur les neurones thalamo-corticaux serait alors diminuée et l'excitation du cortex augmentée. Les études électrophysiologiques supportent ces résultats. L'activité des neurones du Gpe augmente tandis que le taux de décharge du GPi diminue après l'administration d'apomorphine induisant des dyskinésies chez l'homme (Lozano et al., 2000) (Figure 1.18).

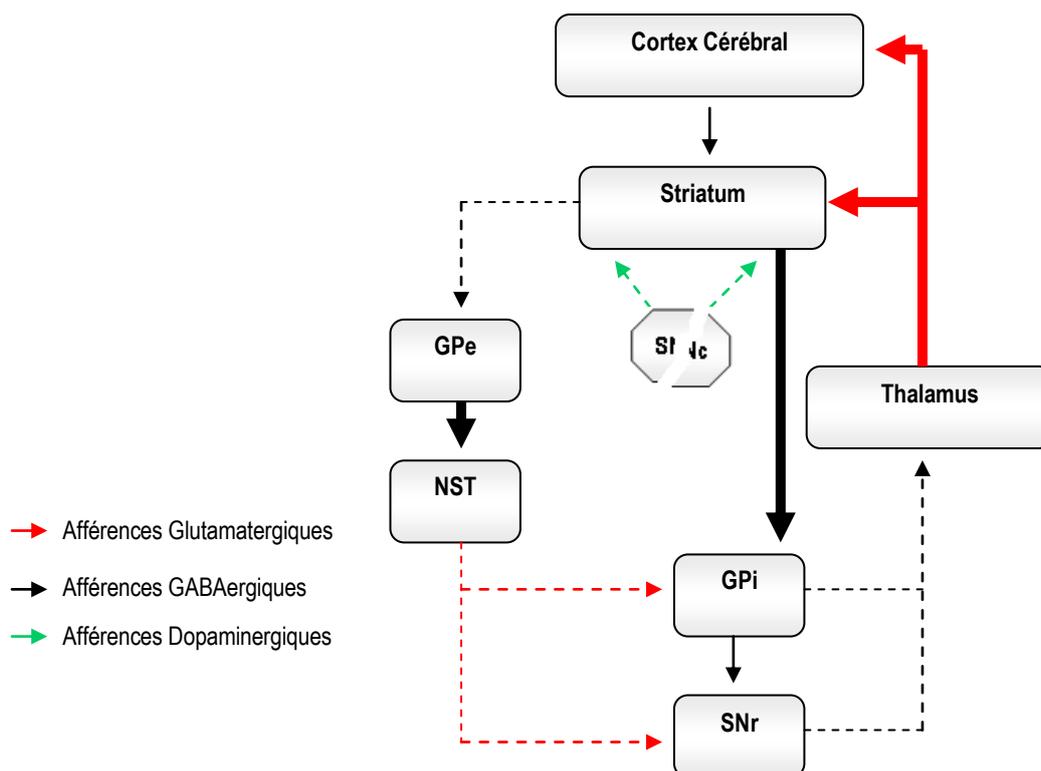


Figure 1.18. Représentation schématique de l'organisation fonctionnelle des noyaux gris centraux, basée sur le modèle classique, chez un sujet parkinsonien dyskinétique. Les flèches épaisses et en pointillées représentent respectivement l'hyperactivité ou l'hypoactivité des voies suite à la dénervation dopaminergique. Dans des conditions physiologiques normales, un équilibre existe entre la voie directe et la voie indirecte, il existerait ici un déséquilibre de l'activité entre les 2 voies en faveur de voie directe.

1.7.5. Conclusion

L'apparition de ces complications motrices, intervenant après plusieurs années de traitement, suggère qu'elles sont un effet indésirable de la dopathérapie. Il semblerait cependant que la dopathérapie ne soit pas le facteur unique de la survenue des dyskinésies. Celles-ci résulteraient de la conjonction de plusieurs facteurs, allant du mode d'administration du traitement au niveau de dénervation ainsi qu'aux types de lésions présentes. Elles pourraient être associées à des modifications adaptatives cellulaires et moléculaires à l'intérieur et à l'extérieur des noyaux gris centraux. Comme nous allons le voir dans le chapitre 2, les DDI sont associées à une plasticité inadaptée. Cependant elles pourraient aussi être associées à l'existence de possibles remaniements intracorticaux dysfonctionnels se mettant en place à un stade plus avancé de la maladie de Parkinson et cherchant à compenser les conséquences de la dénervation devenue de plus en plus importante à ce stade de la maladie. Le rôle de la dopathérapie dans cet éventuel processus reste à préciser.

CHAPITRE 2. La plasticité cérébrale et la Maladie de Parkinson

2.1. Le concept de plasticité

2.1.1. Généralité-définition

Le terme de plasticité admet de nombreuses définitions et peut entre autre se concevoir comme la capacité d'adaptation d'un organisme. La malléabilité de l'organisme se manifeste au cours de son développement, en fonction des contraintes externes. Une fois son développement achevé, l'organisme conserve au-delà de la période critique post-natale, la capacité d'enrichir son répertoire d'actions et de compétences et de remanier, dans une moindre mesure, sa propre structure. L'apprentissage ou encore la récupération post-traumatique sont le reflet de cette plasticité. Dans ce paragraphe, nous allons nous intéresser à la capacité d'adaptation qui peut exister à l'âge adulte et plus particulièrement aux modifications qui peuvent prendre place au sein du système nerveux central, suite à un traumatisme ou une lésion, afin de permettre la restauration fonctionnelle.

Une atteinte du système nerveux, suite à un traumatisme ou à une pathologie, entraîne des déficits fonctionnels plus ou moins sévères qui peuvent régresser avec le temps pour aboutir à une compensation partielle ou totale du syndrome initial. Ainsi, la neuroplasticité peut se définir comme la capacité du système nerveux à se modifier lui même par l'intermédiaire de mécanismes lui permettant d'approcher un fonctionnement normal, du moins dans l'expression d'un comportement donné. Cependant, comme nous allons le voir, les mécanismes mis en œuvre peuvent parfois engendrer des comportements inadaptés. En effet, un système capable d'une telle flexibilité peut provoquer des modifications non désirées, suite à une mauvaise pratique ou encore à une demande excessive associée à une certaine prédisposition. Ainsi les dystonies focales de la main observées chez certains musiciens pourraient représenter une telle plasticité (Chamagne, 2003).

Dans ce chapitre, nous résumerons dans un premier temps les modèles de la restauration de fonction et les bases anatomo-fonctionnelles et cellulaires sur lesquelles ils reposent. Nous évoquerons les arguments en faveur de l'existence de mécanismes de compensation au début de la MP. Nous discuterons de la nature de ces mécanismes présents durant la phase présymptomatique de la maladie. Enfin nous évoquerons l'existence de modifications structurelles ou fonctionnelles pouvant exister au cours de l'évolution de la MP, et plus particulièrement lors de l'apparition des mouvements anormaux

afin de souligner l'existence de possibles mécanismes d'adaptation dysfonctionnels liés au développement des DDI.

2.1.2. Les modèles de la restauration de fonction

La restauration des fonctions nerveuses pourrait reposer sur deux modèles, le modèle structural et le modèle substitutionniste, qui se différencient par les mécanismes qu'ils privilégient (Lacour, 1988).

Le modèle structural de la restauration de fonction met l'accent sur les processus de remodelage neuroanatomique (densité de l'arborisation dendritique, nombre épines, activité métabolique.....) des réseaux de neurones. Ces processus s'exprimeraient plus facilement chez les individus jeunes. Il conduit à une véritable restitution fonctionnelle par rétablissement des modes opératoires initiaux. Après une lésion du nerf moteur chez le rat, une régénérescence des axones est observée, associée à une étape transitoire de multi-réinnervation, suivie d'une phase de régression et de stabilisation (Benoit et Changeux, 1978) dépendant de l'état d'activité du système, en accord avec la théorie épigénétique proposée par Changeux (Changeux et al., 1973; Changeux et Danchin, 1976). Plus récemment, chez le rat adulte, une lésion partielle de la moelle a entraîné un remodelage spontané, reposant sur des bourgeonnements dont certains se sont stabilisés alors que d'autres ont disparu. Ces bourgeonnements étaient associés à des modifications de la représentation corticale et les circuits néoformés étaient fonctionnels (Bareyre et al., 2004).

Le modèle substitutionniste repose sur 3 types de substitutions souvent intriquées, la substitution comportementale, fonctionnelle et sensorielle. La substitution comportementale (Sperry 1947, Goldberg 1980) s'appuie sur l'utilisation de stratégies préexistantes (appartenant au répertoire) ou nouvelles, capables de mimer la fonction ou les fonctions préalablement opérées par le système lésé. Ces nouvelles stratégies, reposent sur l'élaboration de nouveau mode opératoire, qui en mimant la fonction perdue seraient à l'origine d'une restauration de fonction, adaptée d'un point de vue comportemental. Ainsi après le croisement du fléchisseur et de l'extenseur chez le chat, l'animal est incapable de marcher. Au bout d'un certain temps, un nouveau pattern d'activation des extenseurs et fléchisseurs se met en place la coordination motrice est modifiée (reprogrammation spatio-temporelle) et il existe une réorganisation musculaire (typologie des muscles change) (Sperry, 1947).

La restauration de la fonction ne sous entend pas la restitution de fonction. En effet, la section d'une racine dorsale du membre postérieur chez le chat, rend dans un premier temps, l'utilisation du membre inutilisable dans le pattern locomoteur, puis la patte est réinsérée progressivement dans le programme moteur et au bout d'un certain temps l'animal remarche (Goldberger, 1977; Goldberger et Murray, 1980). La cinématique a cependant changé (vitesse de déplacement angulation du membre).

La substitution fonctionnelle se définit comme des changements adaptatifs de mécanismes neurophysiologiques existant suppléants la perte d'une entrée au niveau de la structure désafférentée. Elle repose sur la restructuration du mode de traitement des informations restantes et/ou une modification de l'efficacité synaptique des afférents intacts. De 1 à 9 mois après la lésion du nerf cutané innervant la paume de la main chez le singe, la somatotopie des territoires voisins augmente. Une nouvelle représentation cutanée se forme (Merzenich et al., 1983), le tact profond et la proprioception qui n'étaient pas prépondérant chez l'animal normal, le deviennent après la lésion, suggérant le réveil de synapses endormies ou inhibées au cours du développement.

D'autres entrées sensorielles peuvent se substituer aux afférences manquantes, on parle alors de substitution sensorielle (prothèse tactile pour les aveugles (Rita, 1974). L'expression des stratégies de substitution est fonction de la richesse du répertoire de l'espèce donnée, de l'expérience individuelle mais aussi de l'état du SNC au moment de la lésion. Ce type de mécanisme serait prépondérant chez les sujets matures.

Plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre pour compenser un déficit ou des lésions et permettre la restauration fonctionnelle. Ces stratégies sont cependant confrontées à l'existence de facteurs limitant comme l'âge, l'étendue et le type de lésion, l'influence de certaines substances pharmacologiques ou encore la motivation et l'expérience du sujet. Elles peuvent donc varier d'un sujet à l'autre, d'une espèce à l'autre. Les mécanismes de récupération reposent sur des bases anatomo-fonctionnelles comme le bourgeonnement de collatérales, la dérpression synaptique ou encore les modifications de sensibilité et le changement de phénotype des neurones.

2.1.3. Bases anatomo-fonctionnelles de la restauration de fonction

2.1.3.1. La régénérescence nerveuse

Le bourgeonnement homotypique est un processus structural prédominant chez les vertébrés inférieurs, il devient moins fréquent lorsque l'on remonte dans la phylogénèse. Chez les mammifères, la réaction astrocytaire forme un milieu défavorable pour la régénérescence nerveuse (repousse). La réoccupation des sites vacants peut se faire par un bourgeonnement des collatérales d'une cellule voisine saine (hétérotypique) (Liu et Chambers, 1958) (Figure 2.1, I-II). Ce type de bourgeonnement hétérotypique serait plus fréquent chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés et pourrait parfois être inadapté. Le bourgeonnement pourrait s'effectuer suite à une levée d'inhibition (réexpression de potentialité plastique observée au cours du développement) ou à la libération de substance émise par le neurone cible qui pourrait favoriser la croissance.

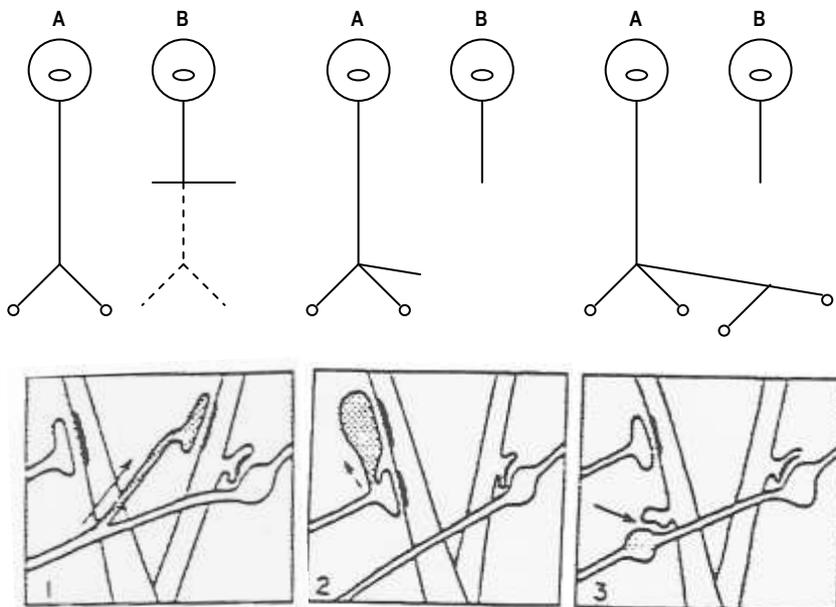


Figure 2.1. Illustration du bourgeonnement hétérotypique.

I. Le neurone « A » sain, bourgeonne pour occuper les sites vacants laissés par le neurone « B » lésé (d'après Will et Stein 1981). II. Différentes formes de bourgeonnement : 1. Bourgeonnement de collatérale ; 2. Bourgeonnement paraterminal ; 3. Synaptogenèse de contact.

2.1.3.2. Dérépression synaptique ou le réveil de synapses silencieuses

Ce phénomène décrit par Wall (Wall, 1977) semble en contradiction avec la théorie épigénétique de la stabilisation sélective des contacts (Changeux et Danchin, 1976), et fait écho au phénomène de vicariance ou de substitution. Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer le silence de ces synapses (Atwood et Wojtowicz, 1999). Une voie dont on ne trouve pas de preuves d'activité antérieure, devient fonctionnelle après une lésion ou une déafférentation (Figure 2.2 A). Les mécanismes conduisant au « réveil » sont toujours à l'étude (Nakayama et al., 2005). Ainsi, les synapses silencieuses ne contenant que les récepteurs NMDA (Figure 2.2 E) seraient rendues fonctionnelles après une dépolarisation simultanée pré et postsynaptique (Isaac et al., 1997) et la mise en place du récepteur AMPA (Voigt et al., 2005). Toutefois, la présence de ces synapses dans le cortex mature fait débat.

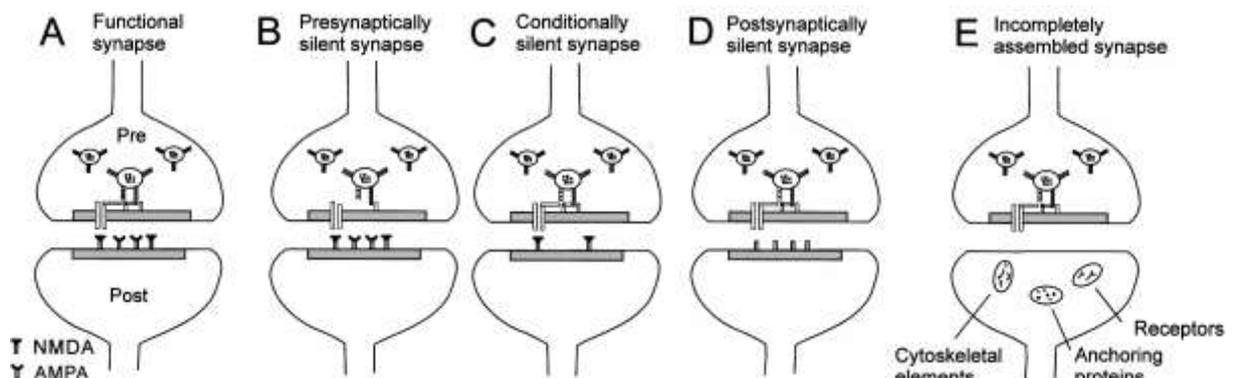


Figure 2.2. Illustration des différents types de synapses silencieuses (d'après Atwood et al. 1999). (A) synapse fonctionnelle, les éléments pré et postsynaptiques sont présents et complets. (B) synapse silencieuse due à un déficit moléculaire présynaptique. (C) synapse conditionnelle (concerne les récepteurs NMDA uniquement). (D) silence dû à un déficit postsynaptique (récepteurs non fonctionnels). (E) Synapse en devenir (étape de transition), les éléments postsynaptiques ne sont pas assemblés)

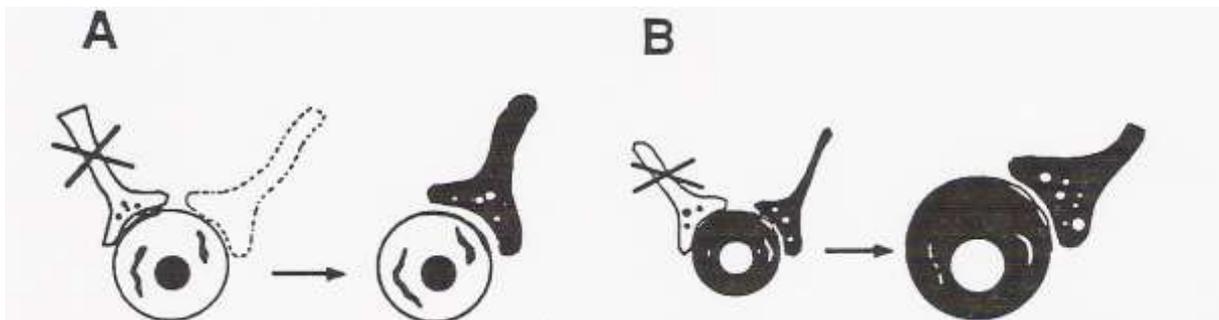


Figure 2.3. Illustration des mécanismes de dérépression synaptique (A) et d'hypersensibilité de désafférentation (B).

2.1.3.3. Hypersensibilité de déafférentation

Suite à la perte d'un afférent, le neurone répond mieux ou plus, à la ou aux voies restantes : l'excitabilité est accrue et la réactivité au neurotransmetteur augmente (Figure 2.3-B). Cette hypersensibilité peut être due à une régulation positive de récepteurs post membranaires, l'augmentation du nombre de récepteurs accroît ainsi la réponse. La libération de neurotransmetteurs ou le poids synaptique de la voie restante, peut devenir plus important. L'hypersensibilité observée, est proportionnelle à la déafférentation et diminue au cours du temps (corrélation au nombre de récepteur). L'hypersensibilité pourrait jouer un rôle dans le démasquage de voie silencieuse ou dans le bourgeonnement

2.1.4. Bases cellulaires de la neuroplasticité

Le changement des propriétés de communication entre les cellules ou entre les réseaux de neurones, joue un rôle important dans la plasticité. Ainsi, le nombre de contact synaptique au niveau d'une structure partiellement déafférentée peut être modifié.

Les mécanismes responsables des changements plastiques, qui peuvent avoir lieu au cours de la vie adulte sont loin d'être compris, le niveau d'activité des contacts synaptiques pourrait y jouer un rôle. Plusieurs modèles ont été proposés pour expliquer les mécanismes gouvernant la modulation de la force d'une synapse, dont la règle de Hebb ¹deux neurones activés ensemble modifient la connexion synaptique qui les relie et facilite leur future activation. Les mécanismes cellulaires qui sous-tendent ces changements d'efficacité synaptique sont des modifications transitoires de la neurotransmission et dans le cas de changements durables, des modifications de l'expression génique.

2.1.4.1. Modification de l'efficacité synaptique

Les travaux de Bliss vérifièrent expérimentalement le postulat de Hebb dans l'hippocampe au niveau des neurones pré et postsynaptiques, suite à une stimulation brève régulière et à haute fréquence présynaptique (Bliss et Lomo, 1973). Les mécanismes de potentialisation à long terme (PLT) et de dépression à long terme (DLT) (Ito, 1989) permettent d'expliquer respectivement, le renforcement

¹ “When an axon of cell A is near enough to excite B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased” (Hebb, 1949).

et la diminution, durables de l'efficacité de la transmission synaptique. PLT et DLT joueraient un rôle majeur dans l'établissement de la mémoire et de l'apprentissage.

Lorsqu'une modification d'efficacité est induite, des mécanismes moléculaires dans les neurones peuvent conduire progressivement à des changements morphologiques durables : changement de forme et de taille des synapses, augmentation des surfaces d'apposition entre les éléments pré- et postsynaptiques, transformation de synapses silencieuses en synapses actives, voire croissance de nouvelles synapses. Ces changements peuvent donc conduire à des remaniements des réseaux de neurones.

L'induction de la PLT dans une structure cérébrale donnée peut conduire à l'activation de gènes précoces et tardifs dans le noyau des neurones activés. L'expression de gènes précoces est déclenchée par l'activation des kinases suite à l'activation du récepteur NMDA (N-Methyl D-Aspartate). L'activation rapide et transitoire de ces "gènes précoces" est une étape clé : ils agissent comme des commutateurs moléculaires contrôlant l'expression de gènes cibles ou gènes tardifs. Ils commandent la synthèse de protéines effectrices et assurent la stabilisation des changements synaptiques et la formation de nouveaux contacts synaptiques: protéines de structure pour la construction de nouvelles synapses, récepteurs membranaires, nouvelles kinases. On observe ainsi sur plusieurs jours des vagues d'expression de différents gènes : l'expression des kinases (CamKII, PKC et ERK) est augmentée dans une fenêtre temporelle de quelques heures à un jour, alors que les récepteurs du glutamate sont surexprimés entre 2 et 4 jours après l'induction de la PLT. L'activation de gènes et la synthèse protéique stabilisent les modifications engendrées par la PLT.

2.1.4.2. Plasticité synaptique au sein du STR

D'autres structures cérébrales sont capables de manifester des modifications d'efficacité synaptique similaires à celles observées dans l'hippocampe, après l'activation répétée d'une voie afférente excitatrice. Ainsi, selon le niveau de dépolarisation membranaire et le type de récepteurs glutamatergiques impliqués, l'activation répétée de la voie cortico-striée peut induire une PLT ou une DLT de la transmission synaptique dans le STR (Calabresi et al., 1992a ; Calabresi et al., 1992b; Charpier et Deniau, 1997).

La PLT nécessite l'activation des récepteurs NMDA et D1 (Centonze et al., 2003a; Centonze et al., 2001). Elle est observée *in vivo* et *in vitro* après l'application de stimuli électriques sur le cortex et en effectuant les enregistrements au niveau des projections striatales ipsilatérales en absence de magnésium (Calabresi et al., 2007). La dépolarisation membranaire des neurones épineux coïncident avec la libération phasique de glutamate (état up). La dépolarisation libère le magnésium et débloque l'accès au récepteur NMDA.

La DLT est induite après une stimulation à haute fréquence du cortex cérébral controlatéral aux projections striatales, où s'effectuent les enregistrements (Reynolds et al., 2001). La DLT indépendante des récepteurs glutamatergiques NMDA, nécessite la dépolarisation de la cellule postsynaptique ainsi que la co-activation des récepteurs D1 et D2 et l'activation des récepteurs métabotropiques glutamatergiques et AMPA (alpha-amino 3 hydroxy 5 methyl 4 isoxazolepropionate) (Calabresi et al., 1994 ; Gubellini et al., 2001 ; Gubellini et al., 2003).

De plus, une augmentation de la concentration en calcium dans le neurone postsynaptique et l'activation de protéines kinases calcium dépendantes sont nécessaires aux changements d'efficacité synaptique (Bonsi et al., 2003; Calabresi et al., 1994). Des augmentations importantes de la concentration en calcium activent préférentiellement la protéine kinase et induit la PLT tandis que de plus faibles concentrations activent la phosphatase et produisent préférentiellement la DLT (Malenka, 1994). Les interneurons du STR participent aussi aux mécanismes de plasticité (Calabresi et al., 2007).

Ces modifications d'efficacité sous-tendent entre autre le stockage et l'apprentissage de comportements moteurs (Calabresi et al., 1996 ; Mahon et al., 2004; Wickens et al., 2003). Comme nous venons de le voir les modifications d'excitabilité synaptique peuvent être étudiées sur des modèles expérimentaux mais aussi chez l'homme. En effet la stimulation magnétique transcrânienne permet à l'aide de différents protocoles de mimer la PLT chez l'homme (Classen et al., 2004 ; Esser et al., 2006; Stefan et al., 2000).

2.1.4.3. Le rôle de la DA et des autres neuromédiateurs dans la PLT striatale.

La DA semble essentielle à la production de la PLT et de la DLT dans le striatum, son rôle central est confirmé par les enregistrements réalisés *in vivo* et *in vitro* (Calabresi et al., 2000d; Calabresi et al., 1992a ; Calabresi et al., 2007). La libération de la DA augmente notamment durant (ou juste après) l'induction de la plasticité (Calabresi et al., 1995). La dépendance à la DA peut s'expliquer entre autre par les relations étroites entre les connexions dopaminergiques et glutamatergiques, comme nous l'avons vu dans le chapitre 1. Une cascade complexe d'évènements est engendrée par l'activation et l'interaction des récepteurs de ces 2 neurotransmetteurs (Calabresi et al., 1994 ; Centonze et al., 2001). L'implication de ces 2 neurotransmetteurs caractérise la plasticité synaptique striatale.

La DA par l'intermédiaire des deux familles de récepteurs D1 (D1, D5) et D2 (D2, D3, D4), influence l'induction de la neuroplasticité mais aussi le retour à la normale au niveau des synapses corticostriées, Les récepteurs dopaminergiques jouent des rôles distincts selon le type de plasticité DLT ou PLT. La formation de la DLT nécessiterait une interaction synergique des 2 récepteurs D1 et D2 (Calabresi et al., 1992a). Ces deux récepteurs auraient une action opposée sur la PLT (Centonze et al., 1999b). L'administration d'un antagoniste de D1 et D5 (Kerr et Wickens, 2001) ou l'absence d'expression de D1 chez des souris knock out (Centonze et al., 2003a) bloque la PLT., alors qu'un antagoniste de D2 la favorise (Calabresi et al., 1997). Le rôle de D2 dans la régulation des mécanismes orientant les changements d'efficacité à long terme est confirmé par les études sur les souris knock out pour D2 (Calabresi et al., 1997). Les souris mutantes D2 *-/-* ne manifestent pas de DLT après la stimulation à haute fréquence des fibres corticostriées mais peuvent engendrer une PLT et ce même en présence de magnésium (Calabresi et al., 1997). L'activation du récepteur D2 exerce un contrôle négatif sur la formation de la PLT chez les souris sauvages dans un milieu exempt de magnésium (Calabresi et al., 1992b), et induit une DLT quand le milieu ne contient pas de magnésium (Calabresi et al., 1997).

Dans le STR, la stimulation des récepteurs D1 et D2 déclenche des effets opposés sur le niveau intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui module l'activité de la protéine kinase A (PKA) AMPC dépendante. Le substrat de la PKA dans ces neurones est la DA et la DARPP32 (Dopamine regulated phospho proteine). Cette protéine fonctionne comme un régulateur pour d'autres molécules de signalisation PP1 (protéine phosphatase 1). La stimulation de D1 phosphoryle et active la PKA et convertit DARPP32 en inhibiteur potentiel de PP1. PP1 régule l'activité fonctionnelle de

plusieurs effecteurs comme NMDA et AMPA. L'activation de la voie D1-PKA-DARPP32-PP1 serait nécessaire pour induire la PLT et la DLT (Calabresi et al., 2000d).

D'autres neurotransmetteurs participent aussi à la plasticité, l'acétylcholine (ACh), NO et les cannabinoïdes endogènes. Les interneurons du STR produisant NO et l'acétylcholine, sont activés par le cortex lors de l'induction de la plasticité et stimulent à leur tour des changements intracellulaires dans les neurones de projections requis pour la PLT et la DLT (Centonze et al., 1999a) (Figure 2.4).

L'acétylcholine serait un médiateur de la plasticité DA dépendante et de l'apprentissage (Calabresi et al., 2000b) La libération de la DA est fortement modulée par l'activation des récepteurs nicotiques sur les terminaisons dopaminergiques dans le STR (Zhou et al., 2001). Les interneurons cholinergiques expriment le récepteur D2. L'activation de ce récepteur diminue la libération de l'ACh, ce qui diminue l'activation du récepteur nicotinique M1 des interneurons GABAergiques. L'induction de la DLT est ainsi favorisée en désinhibant les canaux calciques voltages dépendants (cav 1.3) (Wang et al., 2006) (Figure 2.4). La PLT peut être induite dans les interneurons cholinergiques du STR (Suzuki et al., 2001). L'activation des récepteurs muscariniques stabilise l'état du potentiel de membrane des neurones de projection du STR (Stern et al., 1998) et favorise la PLT dans ces neurones (Calabresi et al., 2000b). Une perturbation de la plasticité synaptique DA dépendante dans les interneurons cholinergiques pourrait constituer un substrat cellulaire du dysfonctionnement observé dans la MP et les démences.

L'activation des récepteurs D2 est liée à la libération et la synthèse d'endocannabinoïdes (Giuffrida et al., 1999). Une augmentation de leur libération semble essentielle pour la DLT (Kreitzer et Malenka, 2005). La stimulation des récepteurs D1 et D5 dans les interneurons produisant NO induit la libération de NO et semble influencer l'induction de la DLT (Centonze et al., 2003b).

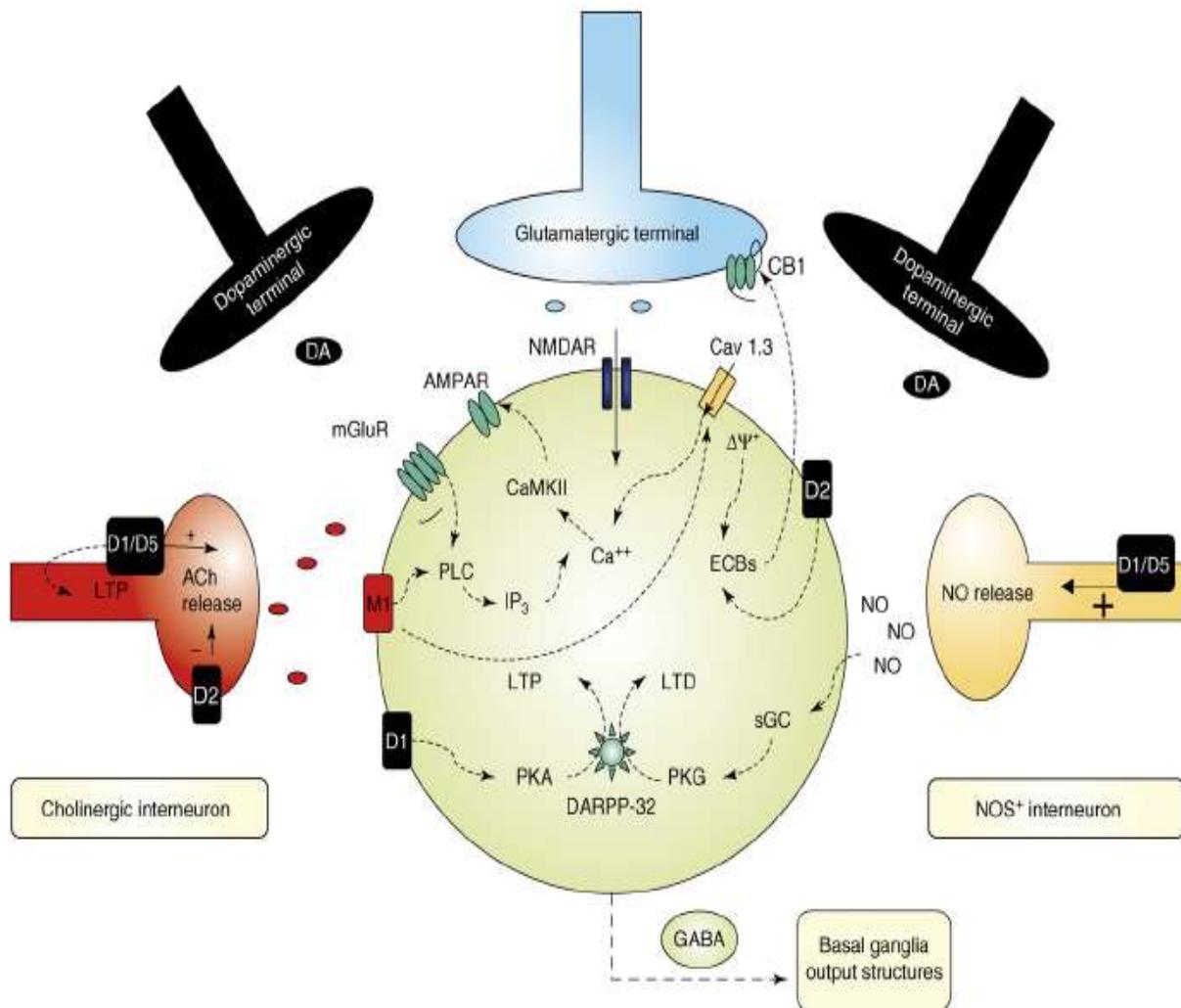


Figure 2.4. Coexistence possible des mécanismes qui sous-tendent les modifications d'efficacité synaptique à long terme dans les neurones de projections du striatum co-exprimant D1 et D2. L'activation des deux récepteurs influence l'état de phosphorylation de DARPP32 à travers la modulation du niveau intracellulaire de l'AMPc. L'activation des récepteurs dopaminergiques sur les interneurons cholinergiques conduit à différents effets selon le type de récepteurs activés. L'activation des récepteurs D1 augmente la libération de l'acétylcholine (ACh) et déclenche la LTP à travers les mécanismes médiés par la phospholipase C (PLC). À l'inverse l'activation de D2 favorise la LTD en désinhibant le canal Cav1.3 Ca²⁺. La dépolarisation membranaire et l'activation de D2 sur les neurones de projections facilite la libération d'endo-cannabinoïdes ECBs et l'induction de la LTD. L'activation de la famille des récepteurs D1-sur les interneurons contenant NOS facilite l'induction de la LTD par l'activation de la voie GMPc. **Abréviations:** CaMKII, Ca²⁺-calmodulin-dependent kinase II; CB1, cannabinoïd receptor 1; IP3, inositol 1,4,5 trisphosphate; PKG, protein kinase G; sGC, soluble guanylyl cyclase (d'après Calabresi et al., 2007)

2.2. Argument en faveur de l'existence de mécanismes de compensation dans la MP.

2.2.1. Etude de la progression de la MP

Les études du système dopaminergique utilisant des techniques d'imagerie comme la tomographie à émission de positons (TEP), ou la tomographie à émission monophotonique (SPECT) à l'aide de différents traceurs apportent des informations sur le processus évolutif de la MP. Le taux annuel de la perte des neurones dopaminergiques est estimé à 6-11% par an (Nurmi et al., 2001; Staffen et al., 2000), il peut cependant varier en fonction de la sensibilité et de la reproductibilité de la méthode utilisée.

Il existerait un rapide déclin de la fonction dopaminergique au début de la MP suivi d'un processus plus lent dans les stades plus tardifs de la MP (Morrish et al., 1998; Morrish et al., 1996). Des études contradictoires portant sur le TDA ont montré d'une part, une chute exponentielle du transporteur durant le stade précoce à modéré (Schwarz et al., 2004), et d'autre part une perte relativement stable du potentiel de liaison au cours des 5 premières années de la MP. (Pirker et al., 2003). Quoi qu'il en soit les études post mortem (Fearnley et Lees, 1991) ont montré une perte exponentielle des neurones dans la SN. Les études cliniques suggèrent une progression plus rapide du déficit moteur au début de la MP en comparaison à des patients à un stade plus avancé (Lee et al., 1994 ; Schrag et al., 2007).

2.2.2. Le tableau clinique initial et la dénervation associée

Le tableau clinique de la MP débute de façon caractéristique par une présentation unilatérale des signes moteurs, comme nous l'avons vu dans le chapitre 1. Les études en TEP et SPECT ont mis en évidence une dénervation bilatérale du STR chez les patients hémiparkinsoniens (Schwarz et al., 2000; Tissingh et al., 1998b) ainsi qu'une diminution bilatérale du TDA, prépondérante dans le STR controlatéral au côté symptomatique (Marek et al., 1996). La dénervation toucherait l'ensemble du striatum dans l'hémisphère controlatéral au côté symptomatique (Marek et al., 2001) et serait surtout confinée à la partie dorso-caudale du putamen (Ito et al., 1999 ; Marek et al., 2001) dans le STR controlatéral au côté asymptomatique. Une perte plus importante dans l'hémisphère controlatéral au côté sur lequel se sont déclarés les premiers signes cliniques (Kempster et al., 1989) a pu être observée post mortem. Le noyau caudé serait quant à lui relativement préservé (Guttman et al., 1997 ; Ito et al., 1999; Tissingh et al., 1998b).

Les études portant sur la progression de la perte des neurones ainsi que celles portant sur le début de la MP, suggèrent l'existence d'une période présymptomatique. Par extrapolation, ces études ont permis d'évaluer la durée de la période asymptomatique. Selon la méthode et le modèle mathématique appliqués (Vingerhoets et al., 1996), la durée de cette période est variable et peut aller du simple au triple. Certaines études estiment la durée supérieure à 30 ans tandis que les études post mortem (Fearnley et Lees, 1991) suggèrent que la diminution de la neuromodulation dopaminergique débute environ 4 à 5 ans avant l'apparition des symptômes. Quoi qu'il en soit pour certains la durée moyenne de la période pré clinique ne serait pas plus longue que 7 ans (Morrish et al., 1998).

Bien que la durée de la période qui précède l'apparition des signes soit toujours en débat, il est admis que les symptômes moteurs n'apparaissent que lorsque la mort des cellules dopaminergiques atteint un seuil critique. La dégénération a donc commencé avant que n'apparaissent les signes. Classiquement, on considère que l'apparition des symptômes requiert une perte de terminaisons striatales de 70 à 80% et une perte de 50 à 60% des corps cellulaires des neurones de la SNc ainsi qu'un déficit en dopamine de 70 à 90% (Anglade et al., 1996; Bernheimer et al., 1973).

Les symptômes sont dans un premier temps unilatéraux puis deviennent bilatéraux avec l'évolution de la MP (Seibyl, 2003). L'intervalle de temps entre le diagnostic de la MP et le développement des symptômes bilatéraux peut être de plusieurs années. Cette asymétrie persiste, l'hémicorps où sont apparus les premiers symptômes restant souvent le plus atteint (Benamer et al., 2000). La détérioration des scores moteurs UPDRS semble progresser de la même façon des deux côtés (progression parallèle des scores), avec probablement un taux plus rapide durant les premières années de la MP puis une réduction linéaire (Lee et al., 1995). Les causes de cette asymétrie motrice sont inconnues et plusieurs hypothèses ont été formulées (Djaldetti et al., 2006). Elle pourrait être due à un nombre différent de neurones dans les deux hémisphères ou à une vulnérabilité différente entre les deux hémisphères.

2.2.3. Conclusion

La maladie de parkinson débute donc de façon insidieuse et progressive. Ainsi comme nous venons de le voir, il existe une période présymptomatique avec une motricité apparemment normale alors qu'existe déjà une dénervation dopaminergique conséquente. L'existence de cette période présymptomatique, pourrait témoigner de l'existence de phénomènes compensateurs assurant un fonctionnement satisfaisant au système des noyaux gris centraux. Cependant des anomalies

existeraient durant cette période et notamment une défection de l'odorat (Becker et al., 2002; Berendse et al., 2001) accompagnée de dépôts de CL au niveau du bulbe olfactif (Braak et al., 2002; Braak et al., 2003).

Nous allons évoquer dans un premier temps, les mécanismes à court et à long terme qui pourraient être mis en jeu durant la phase présymptomatique, impliquant directement ou non les neurones dopaminergiques et les NGC. L'hémisphère controlatéral au côté asymptomatique (nous l'appellerons dans le reste du texte HA ou hémisphère asymptomatique), durant le stade unilatéral de la MP, pourrait refléter cette période inaccessible en clinique, en raison de l'absence de marqueurs précoces de la MP idiopathique. L'apparition progressive des signes, un côté puis l'autre, pourrait aussi être due à l'existence de mécanismes de compensation. Il faut cependant garder à l'esprit que l'HA n'est sans doute pas le parfait reflet de la phase présymptomatique. L'HA influence probablement l'hémisphère controlatéral qui subit lui-même un certain nombre de changements capables à leur tour d'influencer l'HA.

On peut supposer que les mécanismes de compensation, masquent dans un premier temps l'existence de la MP avant l'apparition des premiers signes moteurs de la maladie, puis retardent le début des signes et /ou ralentissent leur aggravation. Ces mécanismes évolueraient donc avec la progression de la MP et la sévérité de la perte dopaminergique. Avec l'apparition des signes moteurs on peut supposer que certains mécanismes bien que dépassés perdurent et/ou que d'autres se mettent en place. La mise en route de traitements dopaminergiques entraîne à son tour de nouveaux changements. Nous évoquerons donc ensuite les changements associés à un stade plus tardif de la MP et plus particulièrement les changements associés aux DDI. Ces changements ne permettraient pas l'invariant fonctionnel et seraient au contraire à l'origine de programmes moteurs inadaptés conduisant aux mouvements anormaux.

2.3. Compensation présymptomatique

Les signes moteurs, comme nous venons de le voir, n'apparaissent qu'après une perte conséquente des neurones dopaminergiques. Les neurones restants pourraient assumer les fonctions dévolues auparavant à l'ensemble de la population neuronale (Hornykiewicz, 1966) sans pour autant, du moins au début, faire appel à des réponses adaptatives actives. Cependant, une fois un seuil critique de perte atteint, il deviendrait essentiel de réguler la fonction dopaminergique.

2.3.1. Modifications de la transmission et de la production dopaminergique

2.3.1.1. La transmission volumique dopaminergique

Un niveau normal de dopamine extracellulaire peut être maintenu dans un striatum partiellement lésé, en absence d'une compensation active (Garris et al., 1997), l'homéostasie est un mécanisme permettant de « tamponner » les variations du milieu et de maintenir un niveau acceptable d'activité des cellules. L'augmentation de la synthèse et de la libération de dopamine interviendrait ensuite pour des lésions plus importantes.

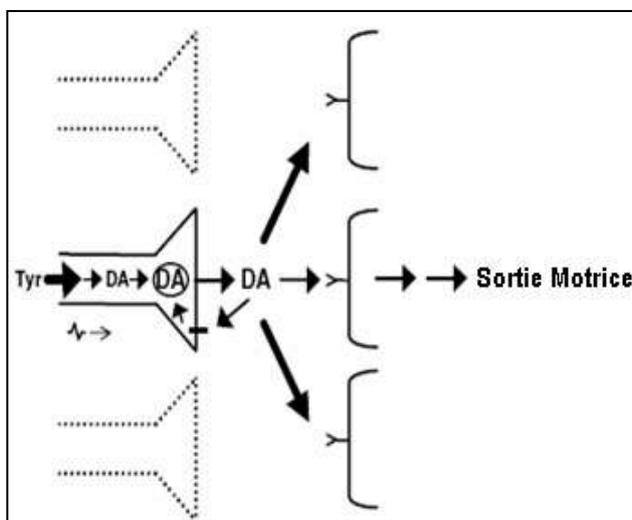


Figure 2.5 Modèle de stabilisation passive durant la phase présymptomatique (d'après (Bergstrom et Garris, 2003)). Les flèches plus épaisses représentent les mécanismes augmentés

La « stabilisation passive » reposant sur l'état d'équilibre et la diffusion, serait suffisante pour compenser dans un premier temps la perte de dopamine (Bergstrom et Garris, 2003) (Figure 2.5). Dans le modèle de stabilisation passive, le tonus dopaminergique est normalisé sans modification de la libération ou de la récupération de la dopamine à l'état d'équilibre. Plutôt que de supporter une sur-régulation de la libération de la DA, l'augmentation de la synthèse de dopamine à partir de la tyrosine remplit les stocks terminaux quand la dopamine est évacuée et dégradée par les cellules non dopaminergiques.

La récupération joue un rôle permissif puisque la perte des transporteurs dans les régions épuisées en DA, accentue la diffusion extrasynaptique de la dopamine. Les changements d'autres mécanismes de la neurotransmission dopaminergique, tels que le taux de décharge et la réponse des récepteurs postsynaptiques, peuvent ne pas se produire après la dénervation partielle.

La diminution de la dopamine pourrait être compensée passivement par la transmission volumique (Zoli et Agnati, 1996). De manière classique, le neurotransmetteur reste dans la fente synaptique mais on peut imaginer une diffusion du message en dehors de cet espace permettant l'activation de sites extrasynaptiques (Fuxe, 1991 ; Herkenham, 1991). La transmission volumique a été montrée au niveau du striatum (Garris et al., 1994 ; Gonon, 1997). Ce mode de transmission atypique

dans les conditions normales serait plus important dans les conditions pathologiques et pourrait jouer un rôle dans les mécanismes de compensation d'origine dopaminergique durant la période présymptomatique. La dopamine pourrait ainsi diffuser de la région atteinte à la région controlatérale chez le rat hémiparkinsonien (Bjelke et al., 1994). Ce mode de transmission est confirmé par une étude portant sur le chat traité au MPTP (Schneider et al., 1994) qui montre que la DA peut diffuser sur une longue distance, de la partie ventrale du STR, la moins atteinte vers la partie dorsale, la plus atteinte. Etant donné que la récupération de la DA limite la diffusion de la DA, la perte des TDA (Schneider et al., 1994; Zigmond et al., 1990) pourrait potentialiser ce type de transmission.

Les mécanismes passifs de compensation ne sont valables que pour des lésions faibles à modérées et lorsque l'homéostasie est maintenue (Bezard et Gross, 1998). D'autres mécanismes se mettraient en place pour des lésions plus importantes mais avant l'apparition de signes moteurs.

2.3.1.2. Modification du métabolisme dopaminergique

Les neurones doivent posséder des propriétés intrinsèques permettant de maintenir un niveau de DA satisfaisant alors que la dénervation est importante (Zigmond et al., 1990). Les mécanismes de compensation pourraient avoir lieu au sein même des neurones dopaminergiques restants dans la SNc en modifiant une ou plusieurs étapes de la transmission dopaminergique, nous renvoyons le lecteur au chapitre 1 pour les détails portant sur la transmission dopaminergique.

Une augmentation du renouvellement dopaminergique caractérisée par une augmentation du rapport [DOPAC et/ou HVA sur DA] a été observée dans les modèles expérimentaux de la MP (Hefti et al., 1985; Zigmond et al., 1984). Cette augmentation du turnover est observée aussi bien dans les modèles expérimentaux (Agid et al., 1973) que chez l'homme (Bernheimer et al., 1973; Bokobza et al., 1984) et la diminution de l'influence inhibitrice des autorécepteurs présynaptiques pourrait la faciliter. Le maintien de la quantité de dopamine tissulaire pourrait être obtenu par une augmentation de la synthèse en dopamine. L'augmentation du rapport [DOPA/DA] observée après une lésion supérieure à 50%, reflèterait l'augmentation de la synthèse dopaminergique (Hefti et al., 1985). De plus, la lésion de la SNc entraîne dans un premier temps, un changement d'activité de la tyrosine hydroxylase restante. La quantité de TH semble diminuée en raison de la dénervation mais chaque protéine est plus active. Une induction supplémentaire de la synthèse de TH existerait dans un deuxième temps. Une augmentation tardive de la transcription du gène TH est ainsi observée (Blanchard et al., 1995), ce qui permet d'accroître le nombre de TH disponible (Dravid et al., 1984). Il existe toutefois des discordances entre

les observations faites sur les modèles expérimentaux de la MP décrivant une augmentation de la protéine TH (Blanchard et al., 1995) et celles réalisées chez l'homme qui semblent indiquer une diminution de l'expression de TH (Javoy-Agid et al., 1990). La prise chronique de traitement pourrait expliquer cette discordance.

Quoi qu'il en soit une augmentation de la synthèse de la DA et du turnover dopaminergique pourrait intervenir conjointement (Zigmond et al., 1984) pour assurer le maintien d'une fonction dopaminergique satisfaisante. Une augmentation de la libération de la DA dans le STR est aussi suggérée par les études portant sur des tranches de cerveau de rats lésés après l'injection de 6-OHDA (Hefti et al., 1985 ; Stachowiak et al., 1987; Zigmond et al., 1984). Ces travaux révèlent une augmentation de la capacité de libération de la dopamine associée à une diminution du taux de récupération de la DA conduisant à une augmentation de la disponibilité de la dopamine dans le fluide extracellulaire chez des animaux dont la perte des neurones est supérieure à 60% (Stachowiak et al., 1987).

L'activité dopadécarboxylase serait « up régulée » tandis que le taux de TDA serait « down régulé » dans les neurones survivants (Lee et al., 2000). L'augmentation de l'efflux de la DA chez les animaux partiellement dénervés, serait due à une diminution de l'auto-inhibition dopaminergique. Elle pourrait aussi être due à une baisse du taux de récupération de la DA du fluide extracellulaire par les neurones restants plutôt qu'à une augmentation de la synthèse de la dopamine (Snyder et al., 1990). La perte des TDA pourrait refléter le degré de perte des terminaisons dopaminergiques et/ou représenter une régulation adaptative des transporteurs dans les neurones survivants. L'ARNm des TDA diminue ce qui supporterait l'idée d'une sous régulation de la récupération dopaminergique (Uhl et al., 1994). La sous régulation n'est cependant pas toujours observée (Bezard et al., 2001b).

Les mécanismes de compensation pourraient donc maintenir une concentration en dopamine fonctionnelle dans le striatum en augmentant la synthèse de la dopamine par les neurones survivants et/ou en diminuant le taux d'inactivation de la dopamine dans les terminaisons présynaptiques ainsi qu'en optimisant l'utilisation de la dopamine postsynaptique. Les études réalisées sur des coupes de striatum suggèrent en effet que la récupération de la DA est down régulée dans le STR dénervé (Snyder et al., 1990).

2.3.1.3. Pattern des neurones dopaminergiques

La normalisation de la concentration dopaminergique pourrait se faire en augmentant la fréquence de décharge des neurones restants ou en augmentant la libération de DA par décharge. La libération fractionnée jouerait un rôle, mais les neurones changeraient aussi leur pattern de décharge. Ainsi le changement du pattern de décharge des neurones dopaminergiques vers une décharge par bouffée stimule la libération de la dopamine dans le striatum en augmentant le taux de dopamine libérée par décharge dans la voie nigrostriée (Grace et Bunney, 1984a; Grace et Bunney, 1984b).

2.3.1.4. Conclusion

Il n'existerait pas forcément de modifications adaptatives de la libération et de la récupération de la DA dans la phase présymptomatique de la MP (Bergstrom et Garris, 2003; Garris et al., 1997) ce qui s'opposerait aux résultats de Zigmond (Zigmond et al., 1990). L'augmentation de la synthèse de DA observée suite à des lésions modérées à sévères permettant une régulation plus importante de la libération de la DA pourrait trouver une autre explication. En raison de la dénervation, la récupération et la dégradation de la DA pourraient être prises en charge par d'autres cellules monoaminergiques ou gliales. La lévodopa pourrait être convertie en dopamine par les neurones sérotoninergiques (Arai et al., 1994; Arai et al., 1996).

L'accélération du renouvellement dopaminergique ainsi que l'augmentation de la synthèse dopaminergique s'observeraient pour des lésions relativement sévères. L'augmentation de la synthèse de TH et les modifications de la sensibilité des neurones striataux sont des changements qui nécessitent plus de temps. Ces mécanismes tardifs se mettraient en place lorsque la perte dépasserait 90%. La densité des sites de recapture diminue en fonction de la sévérité de la déafférentation (van Horne et al., 1992). De même, aucune modification dans le pattern de décharge spontanée des neurones dopaminergiques n'a lieu avant 95% de lésions (Hollerman et Grace, 1990).

De plus, selon Bezard, qui a mis au point un modèle de la phase présymptomatique de la MP, à l'aide d'administrations répétées de faibles doses de MPTP chez le singe (Bezard et al., 2001b), une augmentation du métabolisme dopaminergique ne peut agir tôt dans le processus de la MP comme un mécanisme de compensation efficace (Bezard et al., 2003). Les modifications présynaptiques ne constitueraient pas un mécanisme de compensation actif durant la phase présymptomatique de la MP. D'autres mécanismes, mettant en jeu les NGC, voire des structures plus éloignées, pourraient participer au maintien d'une sortie motrice satisfaisante. Des modifications postsynaptiques permettraient par exemple d'assurer une meilleure utilisation de la DA restante.

2.3.2. Optimisation de la réponse à la dopamine par les neurones striataux

2.3.2.1. Modification du nombre ou de la sensibilité des récepteurs

Il pourrait y avoir une augmentation du nombre ou de la sensibilité des récepteurs postsynaptiques. Les résultats concernant D1 sont contradictoires. Les modèles expérimentaux ont montré une augmentation (Buonamici et al., 1986) ainsi qu'une diminution (Marshall et al., 1989) de la densité des sites de liaison dans le STR pour D1 et une diminution de l'ARNm de D1 a pu être observée chez le rat lésé par la 6-OHDA (Gerfen et al., 1990). Chez l'homme, par contre, plusieurs études ont montré que la densité de D1 restait inchangée (Lee et al., 1978) (Rinne et al., 1985). L'activité adényl-cyclase est quant à elle augmentée aussi bien dans les modèles expérimentaux (Zigmond et Stricker, 1980) que chez l'homme (Lee et al., 1978). Plus que le nombre de récepteurs ce serait le type de transduction qui jouerait un rôle.

Concernant D2, les résultats sont plus homogènes : les modèles expérimentaux et les études chez l'homme montrent qu'une lésion partielle ou totale entraîne une augmentation de la densité et de l'ARNm de D2, tandis que l'affinité de D2 pour la DA semble inchangée. La sur-régulation de D2 pourrait être considérée comme un mécanisme de compensation précoce. Il existerait une régulation biphasique des récepteurs D2 (Bezard et al., 2001b) marquée par une sous régulation précoce chez les animaux présymptomatiques. Une diminution de D2 a pu être observée au niveau du côté non traité par le MPTP dans le modèle singe hémiparkinsonien (Graham et al., 1990a; Graham et al., 1990b). Cette diminution correspondrait à une perte des récepteurs présynaptiques. Cette sous-régulation est suivie d'une sur-régulation du récepteur D2, une fois l'équilibre homéostatique rompu. La rupture de l'équilibre interviendrait avant l'apparition des signes moteurs et la sur-régulation de D2 constituerait un phénomène compensatoire présymptomatique.

La diminution de la dopamine serait compensée passivement et relativement rapidement par la transmission volumique (Zoli et Agnati, 1996). Quand cette compensation serait dépassée une augmentation des récepteurs D2 permettant d'optimiser l'utilisation de la DA se mettrait en place. Cette augmentation de D2 pourrait perdurer après l'apparition du premier symptôme. La plasticité au cours du développement et avant la période critique met en jeu comme nous l'avons vu au début de ce chapitre, des modifications de câblage par bourgeonnement ou par repousse axonale. Il est possible que ce type de mécanisme ne soit pas complètement aboli avec l'âge et puisse donc participer à la plasticité post traumatique ou post lésionnelle.

2.3.2.2. Modifications structurales

Chez le rat nouveau né, une injection unilatérale de 6-OHDA induit du côté lésé des changements morphologiques et biochimiques dans l'innervation dopaminergique et sérotoninergique des NGC (Penit-Soria et al., 1997). Les études portant sur les greffes dans la MP semblent suggérer l'existence possible d'une plasticité à l'âge adulte. L'implantation de cellules fœtales mesencéphaliques neuronales chez le singe traité au MPTP montre que les animaux ont déclenché des bourgeonnements dans des fibres dopaminergiques striatales (Bankiewicz et al., 1990). Des résultats similaires ont pu être observés chez l'homme à l'aide de cellules de la medullosurrénale (Hirsch et al., 1990) qui stimulent le bourgeonnement des fibres dopaminergiques striatales dans la zone limitée du greffon. Cette capacité de repousse pourrait être une caractéristique endogène des tissus dopaminergiques nigrostriés et s'accompagnerait d'une stimulation concomitante de l'activité tyrosine hydroxylase et du turnover dopaminergique.

Les études expérimentales suggèrent que des modifications de structures seraient possibles chez l'individu adulte dénervé. Ainsi une repousse axonale (Blanchard et al., 1996), une augmentation de la taille des varicosités (Finkelstein et al., 2000) ainsi qu'un cône de croissance ont pu être observés dans les terminaisons de rats ayant subi une lésion partielle de la substance noire suite à l'injection de 6-OHDA. Les neurones dopaminergiques seraient responsables de ces repousses. L'augmentation du nombre de fibres marquées TH⁺ observées autour de la lésion chez la souris, sous entend une augmentation de l'activité dopaminergique et une augmentation des fibres striatales dues à un bourgeonnement des fibres issues de la SN (Liberatore et al., 1999). Une ré-innervation des structures dénervées a été observée (Howells et al., 1996 ; Liberatore et al., 1999).

Les études réalisées sur les modèles expérimentaux de la MP aussi bien chez le rat que chez le singe suggèrent la participation de facteurs trophiques dans les phénomènes de repousse, comme le facteur de croissance des fibroblastes FGF (Otto et Unsicker, 1990), BDNF (Wong et al., 1997) GDNF (Gash et al., 1996 ; Martin et al., 1996) ou leur inducteur GM1 (ganglioside) (Jonsson et al., 1984; Kojima et al., 1984). Les repousses observées dans le cas de lésions modérées suggèrent que pour qu'elles se mettent en place un certain nombre de neurones DA doivent être encore présents.

D'autres systèmes que le système dopaminergique, pourraient être le siège d'une certaine plasticité : ainsi des bourgeonnements des fibres sérotoninergiques ont été rapportés dans les aires dépourvues en dopamine aussi bien chez le singe (Gaspar et al., 1993) que chez le rat (Zhou et al.,

1991). La destruction du système dopaminergique nigrostrié néonatal conduit à une hyper-innervation sérotoninergique dans le striatum (Snyder et al., 1986; Stachowiak et al., 1984). Ce phénomène peut aussi s'observer chez les individus adultes (Rozas et al., 1998), cependant la repousse ne correspond pas à une meilleure récupération fonctionnelle, au contraire. Ces phénomènes sont aussi observés au sein du système enképhalinergique (Ingham et al., 1991) et glutamatergique (Ingham et al., 1993). Ils peuvent donc avoir lieu au sein de la SNc mais aussi dans le striatum.

Chez le singe traité par MPTP, développant un syndrome parkinsonien léger à modéré, une récupération fonctionnelle a pu être observée (Elsworth et al., 2000). Le bourgeonnement ou la régénération des neurones restants se produiraient en même temps que des augmentations d'activité métabolique dans ces neurones. Quand la toxicité initiale est relativement faible, le rétablissement s'accompagne d'augmentations relativement grandes de concentration striatale en DA et de petites augmentations de l'activité métabolique. Ces changements peuvent refléter une capacité substantielle pour la régénération ou le bourgeonnement des terminaisons dopaminergiques chez ces animaux. Avec une plus grande toxicité initiale, le rétablissement s'accompagne d'augmentations relativement faibles de la concentration en DA mais d'importantes augmentations de l'activité métabolique. La capacité d'augmenter la densité des terminaisons chez ces animaux diminue peu à peu.

2.3.2.3. La question des neurones dopaminergiques striataux

L'existence de neurones dopaminergiques au sein du striatum a été rapportée chez le singe ainsi que chez l'homme (Betarbet et al., 1997 ; Prensa et al., 2000). Le nombre de ces neurones augmenterait chez les sujets parkinsoniens (Betarbet et al., 1997 ; Porritt et al., 2000) ce qui pourrait servir de compensation à la perte des neurones dopaminergiques de la SN. Le dénombrement post mortem de ces neurones dopaminergiques au sein du STR a été effectué dans 3 groupes de patients à différents stades (durée de la maladie) de la MP (Porritt et al., 2006). Ces neurones seraient plus nombreux au début de la maladie et leur nombre diminuerait avec l'évolution de la maladie tout en restant cependant plus nombreux que chez des témoins de même âge (Porritt et al., 2006). Les neurones dopaminergiques du striatum succombent donc au processus pathologique. Ces neurones pourraient refléter l'expression d'un nouveau phénotype chez des neurones déjà présents (Betarbet et al., 1997) ou la mise en place de nouveaux neurones. Cependant à l'inverse des cellules striatales, ces neurones sont lipofuscines (pigment cellulaire lié à l'âge) négatifs.

2.3.2.4. Conclusion

Nous venons de voir que des mécanismes de repousse des neurones dopaminergiques mais aussi des neurones non dopaminergiques peuvent exister et que des neurones dopaminergiques existent en dehors de la SNc et notamment dans le STR. Le nombre de ces neurones augmente dans le cas de la MP mais ils sont plus nombreux dans la partie relativement épargnée par le processus pathologique c'est à dire le noyau caudé. Ces neurones pourraient être des nouveaux neurones ou l'expression d'un nouveau phénotype chez des neurones déjà existant comme les interneurones GABAergiques. L'étude d'une réorganisation structurale et morphologique de la voie dopaminergique nigrostriée, longtemps négligée, doit cependant être considérée avec prudence en l'absence de preuve formelle de la mise en place de ces mécanismes chez l'homme. Nous avons jusqu'à présent principalement évoqué des mécanismes dopaminergiques, d'autres systèmes pourraient cependant jouer un rôle durant la phase présymptomatique.

2.3.3. Rôle des mécanismes non dopaminergiques

2.3.3.1. Régulation de la Pré-proenképhaline

Les efférents issus du STR et se projetant sur le GPe sont GABAergiques et co-expriment l'enképhaline (Gerfen et al., 1990) dont la synthèse est contrôlée négativement par la dopamine. En effet une diminution du taux de dopamine ou de la libération tonique de dopamine importante, est nécessaire pour entraîner des changements dans l'expression de l'ARNm de la pré-proenképhaline (PPE-A), le précurseur de l'enképhaline, (Nisenbaum et al., 1994). Des modifications de l'expression de la PPE-A ont été observées chez le singe traité au MPTP (Bezard et al., 2001c) et chez la souris (Meissner et al., 2003).

La sur-régulation de l'ARNm de la PPE-A a lieu avant l'apparition des signes moteurs ce qui est en faveur d'une rupture de l'équilibre homéostatique antérieure à l'apparition des signes moteurs (Bezard et al., 2001c). L'augmentation de l'expression de l'ARNm serait localisée dans la partie motrice du STR. Cette augmentation ne se fait pas parallèlement à l'aggravation des signes moteurs et constituerait un mécanisme endogène. L'augmentation de la libération de l'enképhaline pourrait permettre de réduire l'activité inhibitrice de la voie striato-pallidale en limitant la libération de GABA par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes. L'augmentation de l'inhibition du GPe par les efférents

GABAergiques suractivés de la voie indirecte est en effet considérée comme un facteur important dans le développement des signes moteurs de la MP (chapitre 1).

2.3.3.2. Rôle des voies afférentes excitatrices de la SNc

Les mécanismes adaptatifs pourraient résulter aussi en partie des afférents excitateurs de la SNc qui peuvent activer les neurones restants (Bezard et al., 1997b). Les entrées glutamatergiques sur la SNc pourraient être en effet impliquées dans les mécanismes compensateurs avant l'apparition des signes. Après l'injection d'un antagoniste glutamatergique chez le singe asymptomatique traité au MPTP, une augmentation du score moteur a ainsi pu être observée (Bezard et al., 1997c).

La SNc reçoit des afférents excitateurs du cortex et du NST (chapitre 1) ainsi que des entrées glutamatergiques et cholinergiques du NPP. L'hyperactivité des entrées glutamatergiques sur la SNc pourrait masquer les signes de la MP. Le blocage de ces entrées entraîne une aggravation réversible des signes moteurs, une fois qu'ils se sont développés.

Les afférents glutamatergiques pourraient non seulement participer au mécanisme de compensation mais aussi atténuer le déficit moteur, du moins dans les premières phases de la MP. L'activation de ces voies ralentiraient en effet l'aggravation des symptômes (Bezard et al., 1997a). Ces mécanismes glutamatergiques ne sont peut être pas présents durant toute la période présymptomatique.

2.3.3.3. Compensation en dehors des NGC

Des enregistrements multi-unitaires réalisés chez le singe traité au MPTP, ont permis d'évaluer les changements d'activité des structures de sorties des NGC, NST et GPi (Bezard, 2000). Ces enregistrements ont montré que l'hyperactivité des NGC ne serait pas directement liée à la genèse des symptômes moteurs, les changements d'activité précédant en effet l'apparition des signes moteurs (Bezard et al., 1999).

Les études portant sur le changement du métabolisme neuronal avant et après l'apparition des signes moteurs chez le singe traité au MPTP, montrent que les changements sont déjà présents dans l'ensemble des NGC au stade présymptomatique (Bezard et al., 2001a) alors que l'activité de l'AMS est normale. L'apparition des signes moteurs coïnciderait avec la diminution de l'activité de l'AMS (Bezard et al., 2001a). Les mécanismes responsables de l'absence des symptômes chez les animaux

présymptomatiques se trouveraient également en aval des NGC et non uniquement au sein de la voie nigrostriée.

Il semble probable que les mécanismes régulant le transfert d'information des structures de sortie des NGC vers l'AMS par le thalamus, participent à la compensation des anomalies dans les structures de sortie des NGC. Plusieurs hypothèses peuvent être évoquées pour expliquer pourquoi l'activité de l'AMS est normale chez les animaux présymptomatiques alors qu'un dysfonctionnement dans les NGC est déjà présent. Cette compensation pourrait venir des propriétés intrinsèques des neurones thalamiques, être le résultat de changements dans des aires non identifiées situées en dehors des NGC et se projetant sur l'AMS, ou encore être issue de propriétés émergentes du réseau de neurones liant l'AMS et le thalamus (Bezard et al., 2001a).

Des modifications d'activité cérébrale liées au mouvement et dépendante du contexte, ainsi que des changements de couplage fonctionnel, ont été observés en IRMf chez des patients parkinsoniens asymptomatiques présentant une mutation de la Parkine par rapport à des sujets sains (Buhmann et al., 2005). Une sur-activation de l'aire cingulaire rostrale et du cortex préfrontal dorsolatéral ont été rapportées chez ces patients uniquement lors de mouvements auto-initiés (mouvement plus particulièrement affecté chez les patients parkinsoniens). De plus l'activité de l'aire cingulaire rostrale aurait une influence plus importante sur les NGC (Buhmann et al., 2005). Cela suggère que le cingulaire rostral s'oppose au dysfonctionnement nigrostrié en augmentant les entrées excitatrices cortico-striatales sur le putamen postérieur. La majorité des projections corticostriées sont issues du cortex sensorimoteur, prémoteur et de l'AMS caudale. L'augmentation de l'influence du cingulaire se ferait par les aires motrices frontales caudales utilisant le cortex sensorimoteur et prémoteur comme relais.

Ces changements sont des arguments en faveur de l'existence de mécanismes de compensation face aux dysfonctionnements de la voie nigrostriée présents chez les patients asymptomatiques porteurs de la mutation (Hilker et al., 2001 ; Scherfler et al., 2004). L'augmentation de l'activité observée constituerait une tentative de compensation du dysfonctionnement latent des NGC qui empêcherait le contrôle moteur basé sur la représentation interne. Les mouvements auto-initiés à la différence des mouvements visuellement guidés dépendraient de l'intégrité des NGC.

A la différence des patients parkinsoniens sporadiques présentant une hypoactivité des aires frontales, les patients asymptomatiques présentant une mutation hétérozygote de la Parkine ne montrent pas de diminution de l'activité dans ces aires motrices (Buhmann et al., 2005). Cette

différence pourrait refléter un niveau de dénervation insuffisant ou la mise en place de mécanismes adaptatifs qui faciliteraient l'activité liée au mouvement dans les aires frontales motrices et compenseraient de façon efficace l'activité déficiente des aires corticales par la boucle cortico-sous-cortico-thalamo-corticale (Buhmann et al., 2005).

Ces résultats semblent confirmer les travaux de Bezard selon lesquels la manifestation clinique de la MP résulterait d'un échec des mécanismes de compensation dans le maintien d'un niveau d'activité suffisant dans les aires motrices frontales lié au mouvement (Bezard et al., 2003). Chez les patients asymptomatiques on observe une diminution de la force des connexions entre l'AMS caudale et le prémoteur dorsal. Il existerait déjà une déconnexion fonctionnelle spécifique au contexte entre les aires frontales prémotrices mésiale et latérale.

2.3.3.4. Conclusion

Le modèle subaigu développé par Bezard et ses collaborateurs a montré que la diminution progressive de la DA déclenche des mécanismes de compensations au sein et en dehors des NGC (Bezard et al., 1998; Bezard et al., 2001a ; Bezard et Gross, 1998; Bezard et al., 2003). Il faut cependant prendre en considération que le modèle développé par Bezard bien que très séduisant ne nous permet pas de transposer directement ces résultats chez l'homme. En effet les signes cliniques apparaissent comme nous l'avons signalé au début de cette section unilatéralement et nous ne savons pas comment cette asymétrie influence les mécanismes de compensation.

Il pourrait cependant exister une activation séquentielle de plusieurs familles de mécanismes de compensation. Les mécanismes de compensation au sein des NGC, capables de masquer la MP alors que l'équilibre homéostatique dopaminergique est maintenu. La rupture de cet équilibre engendre des nouveaux changements nécessitant de puissants mécanismes de compensation, les changements d'activité du GPi et du NST seraient accompagnés de mécanismes mettant en jeu des structures en dehors des NGC. Les mécanismes de compensation changeraient en fonction du niveau de dénervation et mettraient en jeu différentes régions cérébrales au sein ou non des NGC, l'apparition des signes moteurs refléterait l'échec ou le dépassement de ces mécanismes de compensation.

Quoi qu'il en soit on peut supposer que l'apparition des signes est susceptible d'engendrer de nouveaux changements afin de ralentir le processus dégénératif ou diminuer ces conséquences motrices. De plus, la mise en place d'un traitement chronique dopaminergique pourrait lui aussi provoquer des changements à long terme. Ces changements ne seraient pas bénéfiques, les DDI

seraient le reflet de cette plasticité non fonctionnelle. Nous allons évoquer dans les paragraphes suivants ces hypothétiques mécanismes.

2.4. Réorganisations des circuits moteurs chez les patients symptomatiques

L'apparition de signes moteurs marquerait l'échec mais pas nécessairement la fin de la tentative de compensation de la perte dopaminergique. De nouveaux changements seraient associés à la progression de la dénervation pour ralentir ou diminuer ces effets. Le traitement devenu indispensable et administré de façon chronique pourrait lui aussi engendrer des modifications.

2.4.1. Modifications de l'activité corticale : apport de l'imagerie

La dénervation dopaminergique réduit l'activité des noyaux thalamiques qui se projettent sur le lobe frontal, il en résulte une déafférentation fonctionnelle corticale et une désorganisation complexe des voies motrices. Une diminution de l'activation de la partie rostrale de l'AMS et du cortex frontal dorsolatéral (Sabatini et al., 2000; Samuel et al., 1997a) ainsi qu'une suractivation du cingulaire antérieur, du cortex prémoteur latéral (Sabatini et al., 2000) et du cortex moteur (Haslinger et al., 2001) (Sabatini et al., 2000) ont été observées en TEP et à l'aide de l'IRMf chez des patients parkinsoniens.

Une représentation motrice plus étendue, reflet possible d'une augmentation de l'excitabilité de M1, semble confirmer les observations obtenues en imagerie (Kagerer et al., 2003). Un déplacement des représentations motrices vers les régions antérieures qui ne peut pas s'expliquer uniquement par la suractivation de M1 a pu être observé chez les patients. Ce déplacement vers les régions antérieures est compatible avec une augmentation du rôle du cortex prémoteur (Kagerer et al., 2003) et/ou de l'utilisation plus importante d'indices visuels durant la régulation d'exécution motrice. Le traitement, parallèlement à l'amélioration des signes moteurs normalise l'activité des régions frontales mésiales (AMS) ainsi que l'activité du cortex M1 (Haslinger et al., 2001; Sabatini et al., 2000).

L'hyperactivité de M1 observée, en désaccord avec le modèle classique des NGC, et l'augmentation de l'activité du cortex prémoteur latéral refléteraient une réorganisation compensatrice du système moteur. L'utilisation du circuit striatal mesial frontal serait abandonnée au profit du circuit prémoteur pariéto-latéral relativement préservé (Haslinger et al., 2001). Cette réorganisation qui impliquerait plusieurs voies motrices agissant en parallèle pourrait être considérée comme une tentative de récupération de la fonction chez des patients dont les symptômes s'expriment pleinement. En effet,

chez les patients hémiparkinsoniens n'ayant jamais pris de traitement, hémisphère atteint et hémisphère sain se comportent différemment (Buhmann et al., 2003). On observe chez ces patients une hypoactivation de M1 (Buhmann et al., 2003) dans l'hémisphère atteint qui contraste avec les études en imagerie citées précédemment (Haslinger et al., 2001; Sabatini et al., 2000). L'hypoactivité de M1 va dans le sens du modèle des NGC et donc d'une déafférentation fonctionnelle corticale suite à la réduction de l'activité des noyaux thalamiques qui se projettent sur le lobe frontal. La réorganisation fonctionnelle serait donc absente chez les patients *de novo*.

L'implication du traitement, administré de façon chronique, (Sabatini et al., 2000) dans les changements observés chez les patients à un stade plus avancé reste cependant possible bien que les changements soient observés chez des patients à jeun de traitement. La L-dopa réduit en effet la déafférentation et l'hypothèse d'une diminution de l'inhibition du cortex moteur par la L-dopa est supportée par l'étude montrant une suractivité de l'AMS et de M1 chez des patients présentant des dyskinésies (Rascol et al., 1998).

2.4.2. Modifications des représentations motrices chez les patients parkinsoniens

Il existe une réorganisation de la représentation cartographique cortico-motrice de la main chez les patients. Un déplacement de la représentation de différents muscles de la main est observé chez les patients parkinsoniens même à un stade précoce de la MP (Kagerer et al., 2003 ; Thickbroom et al., 2006). Ces changements pourraient être dus à des modifications du poids synaptique des entrées excitatrices sur le cortex, même si des changements anatomiques ne peuvent être complètement exclus (Thickbroom et al., 2006). Le déplacement des cartes pourrait être la conséquence d'un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition intracorticale engendrant une désinhibition des projections pallido-thalamo-corticales. Le déplacement des cartes pourrait aussi représenter un processus de réorganisation dynamique en relation avec la sévérité de la maladie mis en place pour minimiser l'altération du contrôle moteur. L'asymétrie dans le contrôle moteur est associée à la rupture de la symétrie interhémisphérique.

2.4.3. Modifications du nombre et de la sensibilité des récepteurs D2

Les récepteurs D2 sont sur-régulés dans les modèles expérimentaux de la MP (Creese et al., 1977 ; Joyce et al., 1986) ainsi que chez les patients parkinsoniens à un stade avancé, en absence de traitement (Thobois et al., 2004). Cette régulation, présente aussi chez les patients *de novo* (Rinne et al., 1990), comme nous l'avons vu dans le paragraphe précédent, pourrait représenter la persistance d'un mécanisme de compensation mis en place au début de la MP voire avant l'apparition des signes moteurs.

Suite à la prise de traitement, il existerait une hypersensibilité des récepteurs et une augmentation de la réponse comportementale dans les modèles expérimentaux (Zigmond et Stricker, 1980) ainsi que chez l'homme (Lee et al., 1978). Cette hypersensibilité se développerait à partir d'un seuil critique de dénervation de 75% à 80%. En réponse à cette hypersensibilité, les récepteurs seraient sous-régulés. Les études post mortem et PET rapportent une densité normale (Guttman et al., 1986) ou réduite des récepteurs (Antonini et al., 1994; Brooks et al., 1992 ; Lee et al., 1978). Il pourrait exister une internalisation des récepteurs dopaminergiques (Barbier et al., 1997), le ligand ne pourrait donc plus atteindre sa cible ce qui pourrait expliquer la sous- régulation des récepteurs sous traitement.

2.4.4. Remodelage possible des synapses ou des terminaisons synaptiques

Chez l'homme, les études post mortem révèlent une atrophie des épines (McNeill et al., 1988) et une modification du nombre de synapses perforées (Muriel et al., 2001). Chez les patients, une augmentation du nombre de synapses perforées a été observée uniquement dans les épines portant D1 (Muriel et al., 2001). L'augmentation des synapses perforées sur la tête des épines pourrait indiquer une plasticité des fibres GABAergiques. Cette hypothèse est appuyée par une augmentation de la surface des terminaisons présynaptiques. Des changements similaires ont été observés dans le STR de rats lésés unilatéralement (Ingham et al., 1993). Ils pourraient indiquer une augmentation de l'activité des fibres afférentes faisant contact avec la tête des épines striatales portant D1.

L'augmentation de la longueur de la densité postsynaptique observée chez les patients (Anglade et al., 1996) suggère une plasticité des synapses asymétriques formées par les afférents sur les épines dendritiques et reflète une modification de la transmission synaptique. Le nombre des épines est inchangé mais la fréquence des synapses perforées augmente ce qui refléterait un turnover synaptique (Calverley et Jones, 1990). La présence de synapses perforées suggère un remodelage synaptique. Elles seraient le reflet d'un processus de transformation. Présentes au cours du

développement, certaines études suggèrent que ces synapses représentent une étape intermédiaire dans le processus de division synaptique (Carlin et Siekevitz, 1983; Nieto-Sampedro et al., 1982).

2.4.5. Le possible rôle compensateur des astrocytes

Suite à la dénervation dopaminergique, une augmentation de la libération et de la concentration en glutamate a pu être observée chez le rat lésé à l'aide de 6-OHDA (Lindfors et Ungerstedt, 1990) et une augmentation du pourcentage de synapses glutamatergiques chez l'homme atteint de la MP a été constatée (Anglade et al., 1996; Ingham et al., 1989). Les propriétés membranaires ne semblent quant à elle pas changées suite à la dénervation. L'application d'un agoniste glutamatergique ne modifie pas les réponses postsynaptiques (Calabresi et al., 1993). Dans les conditions normales la DA exercerait donc un effet négatif sur la transmission glutamatergique.

La perte brutale des neurones dopaminergiques suite à l'administration aiguë de MPTP, s'accompagne donc d'une augmentation du niveau de glutamate (Robinson et al., 2003). Cependant le glutamate extracellulaire et la cinétique de ces transporteurs semblent être maintenus 13 semaines après un traitement progressif par MPTP chez la souris (Dervan et al., 2004), alors que la perte des neurones est estimée à 90% (Petroske et al., 2001). Le striatum semble donc s'adapter au changement de niveau de glutamate en augmentant la fonction astrocytaire.

L'augmentation des astrocytes réactifs jouerait un rôle dans ce maintien en assurant l'équilibre homéostatique dans le striatum (Dervan et al., 2004). La glie a la capacité de réguler les niveaux de glutamate, et des augmentations précoces en glutamate pourraient être contrecarrées par une réaction astrocytaire rapide qui ne perdure pas au cours du temps. Les astrocytes jouent un rôle dans la modulation de la transmission glutamatergique *in vitro* dans l'hippocampe (Araque et al., 1998). La réactivité des astrocytes est importante pour maintenir l'homéostasie. Les changements dans leur capacité à réguler le glutamate et les fonctions synaptiques associées pourraient jouer un rôle dans la nature de la physiopathologie associée à la MP. Les transporteurs glutamatergiques affectent en effet la durée et l'amplitude des potentiels postsynaptiques excitateurs et influencent l'induction de la PLT (Bowers et Kalivas, 2003; Diamond et Jahr, 1997; Turecek, 2000).

2.5. La plasticité synaptique et MP

2.5.1. Les conséquences de la dénervation dopaminergique sur la PLT

La dénervation modifie la transmission corticostriée. La PLT ainsi que la DLT sont absentes des tranches corticostriatales de rats dénervés suite à une lésion par 6 OHDA (Centonze et al., 1999b). La PLT tend donc à disparaître aussi bien chez les modèles animaux de la MP (Calabresi et al., 2000c; Picconi et al., 2003; Picconi et al., 2002; Pisani et al., 2005) que chez les patients parkinsoniens (Morgante et al., 2006) à jeun de traitement.

Plusieurs mécanismes doivent être pris en compte dans la baisse de la plasticité synaptique du cortex chez les patients à jeun de traitement (Morgante et al., 2006). Un pattern de décharge altéré dans les NGC peut conduire à ces anomalies. Une fréquence d'oscillation anormalement faible au sein des NGC peut affecter la plasticité mais aussi empêcher la facilitation de l'activité corticale nécessaire à la sélection et à l'exécution de mouvements appropriés (Brown et Marsden, 1998). La dopamine pourrait agir directement sur les couches superficielles supérieures du cortex moteur.

L'application de DA exogène sur des tranches de cerveau dénervé restaure la DLT (Calabresi et al., 1992b ; Centonze et al., 2001) et la PLT (Picconi et al., 2003). Des changements à court ou long terme dans la transmission synaptique cortico-striatale pourraient jouer un rôle dans les conditions pathologiques de la MP et Huntington (Gubellini et al., 2004; Picconi et al., 2003)

2.5.2. Modifications de l'expression génétique après la dénervation

L'expression de gènes précoces peut être considérée comme un indicateur de changements dans le fonctionnement du neurone (modifications à long terme de ces propriétés) voire du réseau auquel il appartient. Il a été montré que des manipulations pharmacologiques du glutamate, ou encore la stimulation électrique du cortex engendre l'expression de ces gènes dans le STR (Berretta et al., 1997; Fu et Beckstead, 1992).

Comme nous l'avons vu au début de ce chapitre, les modifications d'efficacité synaptiques peuvent conduire après une cascade d'événements à l'activation de facteurs de transcription comme le CREB (CREB-binding protein). L'activation de ces facteurs conduiraient, après plusieurs étapes, à l'expression de gènes précoces (Ghosh et Greenberg, 1995; Sheng et Greenberg, 1990). Certains de ces gènes, (le gène Arc) codent pour des protéines du cytosquelette (Lyford et al., 1995), alors que

d'autres sont considérés comme des facteurs de transcription (fos, ERG1, Jun), qui à leur tour engendrent l'expression d'autres gènes.

2.5.2.1. Effet de la stimulation dopaminergique sur l'expression des gènes précoces

Plusieurs facteurs de transcription sont impliqués dans les mécanismes de plasticité. Les protéines des familles Fos et Jun se lient entre elles pour former des complexes protéiques, protéines AP1 (activator protein 1). Ce complexe se lie à son tour au site du promoteur du gène cible (Morgan et Curran, 1995). Les protéines FRAs (chronic FosB related antigens), isoformes de Delta Fos (Chen et al., 1997a; Hiroi et al., 1997), ont été identifiées comme des protéines produites après un traitement chronique (Andersson et al., 2003; Hope et al., 1994). Delta Fos pourrait donc jouer un rôle modulateur dans les changements d'expression des gènes suite au traitement répété par L-dopa.

En effet la prise d'un traitement dopaminergique à court terme ou à long terme (Gerfen et al., 1995) engendre aussi l'expression de certains de ces gènes. L'expression des gènes précoces correspondrait à une réponse adaptative, afin entre autre de stabiliser la réponse des neurones du STR face aux nouvelles conditions de stimulation des récepteurs.

La dénervation conduit à une diminution de la substance P et de la dynorphine ainsi qu'à une augmentation de l'enképhaline, marqueurs des voies directe et indirecte du modèle classique des NGC. Ces changements reflètent les réponses homéostatiques des neurones du STR face aux variations de niveaux de DA. De la même manière l'administration non chronique d'agonistes de D1 et D2 aurait un effet opposé dans l'expression de gènes précoces (Gerfen et al., 1995).

Dans le STR normal, une stimulation excessive de D1 engendre l'expression de gènes précoces. Il en résulte une augmentation de la dynorphine, dont la fonction est de réduire les effets de la DA sur les récepteurs D1 des neurones de projections du STR (Steiner et Gerfen, 1993; Steiner et Gerfen, 1998). Lorsque la DA diminue, les récepteurs D1 deviennent alors rapidement hypersensibles au traitement.

Chez le rongeur lésé de façon unilatérale, les gènes précoces sont induits uniquement du côté lésé (Ungerstedt, 1971). En réponse à la perte de la dopamine, on observe une augmentation des récepteurs D2 et une diminution de D1. L'administration d'un agoniste de D1 induit l'expression des gènes précoces malgré la diminution de leur nombre. Cette expression de gènes précoces est

maintenue dans le STR avec le traitement journalier à la différence de ce que l'on observe dans le STR intact dans lequel l'expression des gènes diminue après l'administration répétée de cocaïne.

Ce maintien de la réponse est aussi appelé *priming* et s'accompagne d'une augmentation de dynorphine persistante. De plus chez les animaux lésés, le traitement par agoniste de D1 conduit à l'expression des gènes, indépendamment de la stimulation de D2 (Gerfen et al., 1995) et de l'activation de l'AMPA et de NMDA à la différence de ce qui s'observe dans les conditions normales (Keefe et Gerfen, 1996; Keefe et Gerfen, 1999). Il existerait un déplacement du signal de transduction responsable de l'hypersensibilité de l'expression des gènes par D1.

2.6. Réorganisations associées aux DDI

La stimulation non physiologique des récepteurs, évoquée dans le chapitre 1, peut perturber les mécanismes physiologiques qui participent au contrôle moteur, et produire éventuellement des changements à long terme en remodelant les contacts et les réseaux. Les dyskinésies induites par la L-dopa se développent progressivement et s'aggravent avec le temps. Une fois développées, il est difficile de les isoler de la réponse antiparkinsonienne souhaitée suggérant que des changements à long terme se sont opérés dans les circuits moteurs dûs à la combinaison, dénervation et traitement dopaminergique. Ces changements pourraient être le reflet de phénomènes de plasticité cérébrale à un stade avancé de la maladie. Avec la progression de la dégénérescence, des mécanismes compensateurs dysfonctionnels incapables de préserver l'équilibre homéostatique dans le système nigrostrié peuvent donc se mettre en place (Calon et al., 2000).

Chez les singes intoxiqués au MPTP, l'administration en première intention d'un agoniste à demi-vie longue, corrige les symptômes moteurs sans engendrer de dyskinésie. L'administration de ce même agoniste chez des animaux ayant été traités initialement avec de la L-dopa, provoque des dyskinésies. Cette première exposition à la L-dopa aurait engendrée des modifications cérébrales, rendant plus probable chez ces animaux, la survenue des dyskinésies. Le niveau de DA extracellulaire, suite à l'administration d'une dose de L-dopa périphérique, est conditionné par l'administration antérieure de L-dopa. Ainsi, l'augmentation des niveaux de DA, suite à l'injection de L-dopa périphérique est beaucoup plus importante chez les animaux ayant déjà expérimenté la L-dopa (Meissner et al., 2006). C'est le phénomène de « *priming* » évoqué précédemment (Brotchie et al., 2005; Damier et al., 2000). Une fois que les animaux ou l'homme ont développé des DDI alors ces mouvements se manifesteront dès la reprise traitement même si l'arrêt dure plusieurs semaines

(Bedard et al., 1999). Ceci indique que le traitement dopaminergique a modifié la réponse du cerveau à la dopamine et que ces modifications sont de longues durées. La réversibilité du « *priming* » semble toutefois partielle en clinique humaine, les dyskinésies sont en effet moins intenses après l'arrêt de quelques jours du traitement usuel. Dans les paragraphes suivants nous allons développer les modifications, d'efficacité synaptique, d'expression génique et d'activité cérébrale associées au DDI.

2.6.1. Dyskinésies et PLT

2.6.1.1. Mise en évidence d'une PLT aberrante associée aux dyskinésies

Chez les patients parkinsoniens présentant ou non des dyskinésies, la PLT est altérée en absence de traitement. Une forme pathologique de la PLT existerait dans la MP et conduirait à des modifications du pattern moteur voire aux dyskinésies (Chase, 2004; Chase et Oh, 2000). La prise de traitement dopaminergique normalise la PLT chez les patients non dyskinétiques mais pas chez les patients présentant des dyskinésies. (Morgante et al., 2006). Ce déficit pourrait être lié aux dyskinésies.

Le phénomène de dépotentialisation permet de ramener le niveau d'excitabilité à son état antérieur ou pré-PLT. Ce phénomène est observé dans le STR après l'application d'une stimulation à basse fréquence de 1 à 5 Hz sur l'afférent (Picconi et al., 2003). Chez le rat dyskinétique hémiparkinsonien, une stimulation de basse fréquence de la voie cortico-striée ne permet pas de rétablir l'excitabilité au niveau initial (avant la production de la PLT) (Picconi et al., 2003). Il existe chez ces animaux une perte de plasticité bidirectionnelle, conduisant au stockage pathologique d'informations qui pourrait favoriser le développement d'une plasticité non adaptée associée aux dyskinésies (Picconi et al., 2003). La dépotentialisation faciliterait le stockage d'information dans les réseaux de neurones et pourrait permettre d'effacer les informations motrices non nécessaires (Picconi et al., 2003).

Ce mécanisme de dépotentialisation est perdu chez les animaux traités de façon chronique par la L-dopa et développant des dyskinésies. Chez les animaux sains, l'administration d'un agoniste de D1 et l'activation de l'AMPC ainsi que l'inhibition de phosphatase 1 empêchent la dépotentialisation (Picconi et al., 2003). L'absence de dépotentialisation pourrait représenter le corrélat du pattern moteur anormal et pourrait être attribuable à des changements dans la voie D1-PKA-DARPP- PP1.

De plus, dans le STR, l'activation de D1 stimule la PKA qui catalyse la phosphorylation de DARPP 32 sur la Thr34, ce qui convertit DARPP 32 en inhibiteur de PP1. Le niveau de phosphorylation plus important, observé chez les rats dyskinétiques, aboutit à une diminution de l'activité de PP1 (Greengard et al., 1999; Hemmings et al., 1984). La perte de la dépotentialisation est attribuable à la voie dopaminergique mettant en jeu D1 et conduisant à un niveau anormalement élevé de DARPP 32 phosphorylée et à une diminution de l'activité de PP1. De plus, les patients traités par des agonistes agissant sur D2 développent moins de dyskinésies que ceux traités par L-dopa, qui agit sur D1 et D2 (Jankovic, 2002), le blocage de D1 améliore les dyskinésies chez le singe traité au MPTP (Grondin et al., 1999) et l'administration d'un antagoniste glutamatergique associée à la L-dopa prévient l'apparition des dyskinésies (Marin et al., 1996). Ces résultats confirmeraient le rôle de la voie de transmission via D1.

Les synapses corticostrées recrutées, pour atteindre un état potentialisé, par une bouffée antérieure voient leur efficacité synaptique élevée maintenue lors d'une nouvelle décharge et ce quelle que soit la pertinence du stimulus pour le comportement de l'animal en cours. L'absence de dépotentialisation des entrées corticostrées a donc une conséquence pathologique importante chez les patients parkinsoniens traités.

2.6.1.2. Conclusion

Le déficit de la PLT altère la mise en place des patterns moteurs désirés et entraîne la formation de patterns non désirés. L'incapacité d'éliminer l'information motrice redondante en temps normal effacée, serait la conséquence du déficit de dépotentialisation. Ce phénomène serait en partie dû à des changements le long de la voie de signalisation de D1 qui aboutit à des mécanismes de phosphorylation aberrants et pourraient aussi impliquer les récepteurs d'autres neurotransmetteurs. Le circuit striato-pallido-thalamique jouerait un rôle dans l'élimination d'informations motrices superflues susceptibles d'interférer avec le stockage de programme moteur. Les dyskinésies sont associées à une diminution de l'activité oscillatoire dans le pallidum et une diminution de la synchronisation entre le NST et le pallidum. Il est concevable qu'un pattern anormal dans la voie cortico-sous-thalamique puisse être responsable des dyskinésies avec une perte de l'inhibition du programme non désiré et la production de mouvements non appropriés. Les DDI peuvent être vues comme une forme aberrante d'apprentissage moteur dans les neurones du STR, liée à l'action de la L-dopa sur la régulation dopaminergique de la plasticité au niveau des synapses corticostrées.

2.6.2. Modifications de l'expression génique

L'expression striatale des protéines liées à fosB est induite par la dénervation et le traitement par agoniste (Doucet et al., 1996). Andersson montre que l'induction des protéines liées à fosB aurait uniquement lieu chez les rats dyskinétiques (Andersson et al., 1999). Le produit des gènes fosB se retrouve au niveau du STR et s'exprime de façon somatotopique par rapport à la partie du corps qui manifeste les mouvements et est co-localisé avec l'ARNm de la prodynorphine. La dénervation dopaminergique du STR dorsale suivie de l'administration répétée de L-dopa conduit à l'induction de delta fos dans le STR dorsal (Andersson et al., 1999 ; Atkins et al., 1999; Hope et al., 1994). Delta fos est induite dans le STR dorsal de patients parkinsoniens examinés à l'autopsie (Tekumalla et al., 2001) et l'induction est corrélée à la sévérité de certains symptômes dyskinétiques observés avant la mort dans le modèle animal de la MP (Cenci, 2002). L'infusion d'oligonucléotides antisens de Delta réduit les symptômes dyskinétiques (Yen et al., 1991 ; Perez-Otano et al., 1998).

2.6.3. Modifications de l'activité corticale liées aux DDI

Les mesures de flux sanguin ont montré que l'activité de l'AMS était modifiée chez les patients akinétiques (Jenkins et al., 1992; Playford et al., 1992 ; Rascol et al., 1992; Rascol et al., 1994; Rascol et al., 1997). L'hypoactivation de l'AMS refléterait une diminution du rétrocontrôle positif de l'efférent issu de la boucle sous-corticale. L'étude de patients dyskinétiques et non dyskinétiques a rapporté une augmentation de l'activité de M1 et de l'AMS chez les patients présentant des DDI. Ces observations sont compatibles avec une désinhibition des projections thalamocorticales (Rascol et al., 1998). La suractivation pourrait donc être le reflet d'une augmentation de l'activité synaptique et neuronale dans les aires concernées, ce qui semble en accord avec d'autres études portant sur l'hyperkinésie, les dyskinésies tardives (Adler et al., 1989) ou les dystonies (Ceballos-Baumann et al., 1995a; Ceballos-Baumann et al., 1995b). Les projections pallido-frontales seraient suractivées chez les patients ayant des DDI. Les modèles expérimentaux d'hyperkinésie chez le singe suggèrent qu'une stimulation excessive des aires motrices corticales par une sortie thalamocorticale suractivée serait à l'origine des mouvements anormaux (Crossman, 1990; DeLong, 1990).

Les DDI sont associées à des suractivations des projections préfrontales prémotrices inappropriées ce qui va dans le sens du rôle des NGC dans le filtrage et l'ajustage du programme moteur (Brooks, 2000).

CHAPITRE 3. La stimulation magnétique transcrânienne et son apport dans la maladie de Parkinson

La cible finale des circuits des NGC reste le cortex et notamment le cortex moteur (chapitre 1). Théoriquement tout changement au sein des NGC pourrait donc se répercuter au niveau du cortex moteur et s'exprimer en modifiant par exemple son excitabilité. Dans le cadre de la MP, le défaut de la voie thalamo-corticale pourrait donc se refléter sur l'excitabilité du cortex moteur. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est une technique non invasive permettant d'étudier l'excitabilité du cortex. Dans un premier temps nous allons revoir brièvement l'organisation du cortex moteur, nous apporterons ensuite quelques précisions sur le principe de la SMT, son mode d'action, ses applications et nous décrirons certains des paramètres évalués à l'aide de la SMT. Enfin nous décrirons son apport dans la maladie de Parkinson.

3.1. Le cortex moteur

Les effets de la SMT seront évoqués un peu plus loin, mais il nous semble important de faire tout d'abord un bref rappel sur l'organisation du cortex moteur, stimulé dans ce travail, afin d'avoir un aperçu des éléments activés par la SMT.

Le cortex moteur représente une région localisée du lobe frontal. Les aires 4 et 6 de Brodmann constituent les principales aires motrices du cortex (Figure 3.1). L'aire 4, qui nous intéresse plus particulièrement ici, désignée comme le cortex moteur primaire (M1) est située au niveau du gyrus précentral. M1 contrôle spécifiquement les mouvements « fractionnés ». Il présente des caractéristiques particulières, son organisation est somatotopique, unilatérale et croisée. Ainsi, une stimulation électrique d'une zone particulière de M1, entraînera la contraction musculaire locale dans une partie spécifique du corps, située du côté opposé de la stimulation.

Durant les 25 dernières années, les preuves expérimentales accumulées indiquent que le contrôle des différentes parties du corps n'est pas si discrètement organisé de façon somatotopique comme le suggère l'homunculus (Schieber, 2002). Tandis qu'il apparaît clairement que la tête ainsi que les membres supérieurs et inférieurs ont une représentation séquentielle et séparée, les représentations des plus petites parties du corps sont largement distribuées au sein de ces régions principales. Le territoire contrôlant une partie du corps chevauche la région contrôlant la partie adjacente (ex : pouce et index). Il est maintenant bien établi que les muscles ne sont pas représentés au sein d'un site discret

dans le cortex moteur primaire. L'aire de la main relativement importante est habituellement identifiée comme une saillie se projetant vers l'arrière à 6-7 cm du bord supérieur de l'hémisphère. L'aire 4 est à l'origine d'une bonne partie des fibres pyramidales.

L'aire 6 de Brodmann, appelée aire prémotrice qui s'étend en avant de l'aire 4 contient 2 zones principales, le cortex prémoteur désigné par PM (surface latérale de l'hémisphère) et l'aire motrice supplémentaire (région médiane) (Figure 3.1) qui contient comme M1 une carte complète du corps. Une stimulation plus élevée est nécessaire pour déclencher des mouvements à partir de cette région. L'AMS est une région pivot qui émet des fibres cortico-corticales sur M1 et PM. Elle est source d'un certain nombre de fibres du faisceau pyramidal. Le PM reçoit des afférences du noyau dentelé et projette directement sur M1 (fibres cortico-corticales). Il est la source d'un faisceau cortico-réticulo-spinal contrôlant les muscles axiaux de la posture et proximaux des membres.

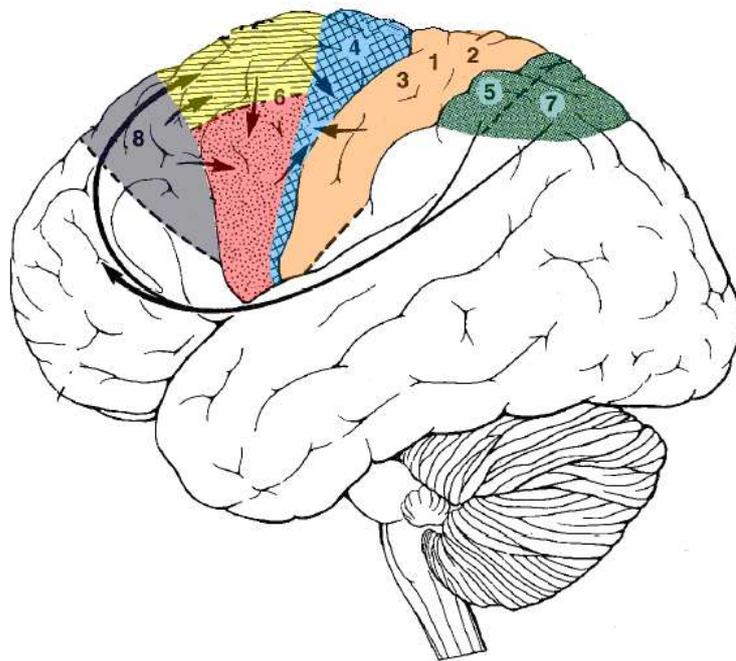


Figure 3.1. Représentation des différentes aires motrices corticales et leurs relations avec les aires corticales voisines.

Aire 4 : le cortex moteur primaire ; Aire 6 : aire prémotrice avec en jaune l'aire motrice supplémentaire et en rose le cortex prémoteur ; Aire 8 : aire frontale supérieure Aires 1, 2, 3 : cortex sensoriel somatique primaire ; Aires 5, 7 : cortex pariétal postérieur.

3.1.1. Organisation du cortex moteur

Le cortex a une organisation à la fois laminaire et en colonnes (Brodmann, 1909). Il est constitué de 6 couches parallèles à la surface avec typiquement de la couche supérieure à la plus profonde : la couche I, dite moléculaire, la couche II, granulaire externe ; la couche III, pyramidale externe ; la couche IV, granulaire interne ; la couche V, ganglionnaire et la couche VI, couche des cellules polymorphe (Figure 3.2).

L'organisation cellulaire (nombre de couches, épaisseur, arborisation dendritique) du cortex cérébral varient selon la localisation considérée. Le cortex moteur est agranulaire, l'aire 4 ne contient pas de cellules sensibles mais seulement des cellules pyramidales, grandes et petites, et les couches III et V envahissent toute l'épaisseur du cortex (3mm). Seules, les fibres motrices corticospinales naissent des cellule géantes de Betz (100µm). Elles sont peu nombreuses. Leur axone représente seulement 2 à 3% du faisceau pyramidal. Les autres fibres motrices sont des axones des petites cellules pyramidales.

Cette lamination horizontale se combine à une distribution verticale. L'unité de base du néocortex mature est une mini-colonne ou chaîne étroite de neurones s'étendant verticalement des couches II à VI perpendiculaires à la pie-mère (Mountcastle, 1978). Chaque mini-colonne contient environ 80 à 100 neurones. La fonction de toute mini-colonne dépend de la source de ses afférences. La capacité opérationnelle du cortex augmente quand augmente le nombre de mini-colonnes. Les colonnes corticales, constituent des unités fonctionnelles et sont formées de plusieurs mini-colonnes reliées entre elles par des connexions horizontales. Le diamètre des colonnes varie de 30 à 600 µm. Certaines unités ou modules sont activés par des influx thalamo-corticaux , d'autres par des influx cortico-corticaux provenant du même hémisphère, d'autres encore par des influx issus de l'hémisphère opposé.

Dans le cortex moteur, les cellules pyramidales et non pyramidales sont amassées dans des colonnes de 300 µm de large (Meyer, 1987). Quarante pourcents des neurones au sein d'un tel amas se projettent sur un unique pool de motoneurones. Par ailleurs, les axones des cellules pyramidales émettent des collatérales qui se projettent verticalement dans une zone de 300-500 µm et s'étendent au travers des couches cellulaires. Tout ceci fournit une forte voie excitatrice sur les neurones adjacents, et via les interneurones inhibiteurs une colonne de contraste « surround-inhibition » (Keller, 1993). Les colonnes contenant les neurones cortico-spinaux contrôlant un muscle particulier ou le

mouvement d'une articulation sont largement distribuées au sein du cortex moteur (Schieber, 2001). Les connexions excitatrices au sein de M1 serviraient à coordonner l'activité spatio-temporelle de différentes représentations de mouvements qui permettent la construction de séquences de mouvements structurées et que les connexions inhibitrices serviraient à supprimer l'activité des représentations de mouvements antagonistes (Keller, 1993).

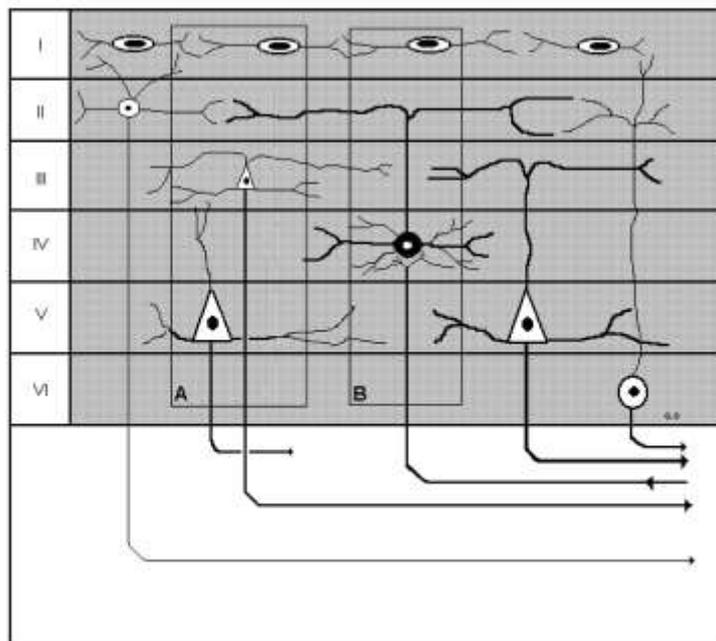


Figure 3.2 Représentation de l'organisation en couche et en colonne du cortex

La couche I (couche moléculaire), située au contact de la pie-mère, est constituée principalement de fibres nerveuses et de cellules gliales, elle est dépourvue de corps cellulaires.

La couche II (couche granulaire externe) est constituée de petits neurones dits « neurones granulaires » et reçoit les afférences des autres aires corticales. On parle de *connexions cortico-corticales afférentes*

La couche III (couche des cellules pyramidales) contient la majorité des corps cellulaires des neurones pyramidaux. Elle émet des connexions vers d'autres zones du cortex cérébral. Il s'agit ici de *connexions cortico-corticales efférentes*.

La couche IV (couche granulaire interne) est constituée essentiellement de neurones étoilés ayant une arborisation dendritique importante. C'est par cette couche que les informations en provenance de l'extérieur du cortex (par exemple du thalamus) entrent dans le cortex. Elle reçoit aussi les afférences en provenance de l'autre hémisphère cérébral

La couche V (couche ganglionnaire) se compose essentiellement de neurones pyramidaux dont les dendrites se projettent dans la couche 2 et la couche 4, et dont les axones se projettent à distance dans le tronc cérébral, la moelle épinière et le thalamus.

La couche VI (couches des cellules polymorphes) est la source principale des neurones se projetant dans le thalamus et est à l'origine des fibres commissurales et d'association.

3.1.2. Les cellules du cortex

Les neurones du cortex se divisent en deux types de cellules, les cellules pyramidales ou « neurones de projection », les plus nombreuses, et les cellules non pyramidales ou « interneurones »

3.1.2.1. Les cellules pyramidales

Les différentes cellules pyramidales se distinguent par la taille de leurs corps cellulaires (petite, moyenne, grande, géante) et leurs cibles. Les petites cellules (10-15 μm) relient les gyri de l'hémisphère, les cellules moyennes (25-30 μm) relient les aires appariées des deux hémisphères et les grandes cellules (40-50 μm) se projettent sur le thalamus, le tronc cérébral et la moelle, la couche V contient des cellules géantes de Betz.

Bien que les cellules pyramidales aient différents types morphologiques, elles possèdent des caractéristiques communes. L'une d'elles est la présence d'une dendrite apicale unique avec un large diamètre qui s'étend à la verticale du corps cellulaire vers la pie mère ainsi que plusieurs dendrites basales, qui irradient plus ou moins horizontalement de cette base du corps cellulaire. L'axone des cellules pyramidales émerge de la base du corps cellulaire ou moins fréquemment de la portion proximale de la dendrite de la base et projette dans la substance blanche émettant des collatérales (Feldman, 1984). Ainsi, certains axones ne pénètrent pas dans la substance blanche, leurs sorties seraient soit locales soit dans les aires corticales adjacentes (Katz et Pierrot-Deseilligny, 1999). Les dendrites apicales et basales sont recouvertes d'épines qui reçoivent la plupart des entrées synaptiques. Le nombre de synapses sur une seule cellule pyramidale est estimé à 60 000 (Cragg, 1975 ; Feldman, 1984). Les neurones pyramidaux utilisent le glutamate comme neurotransmetteur.

3.1.2.2. Les cellules non pyramidales

Les interneurons constituent 20 à 30 % des neurones du cortex. Ils sont, pour la plupart, dépourvus d'épines et reçoivent des synapses excitatrices et inhibitrices sur leur corps cellulaires

-Les cellules inhibitrices

L'axone des interneurons inhibiteurs arborise au sein d'une colonne et peut se projeter latéralement mais ne se projette habituellement pas dans la substance blanche.

Dans la couche I de toutes les aires corticales, les cellules GABAergiques forment 95 à 100% de la population. Dans les couches II, III, IV, elles forment 15 à 40% de la population et dans les autres couches 10% (Hendry et al., 1987). Notons que dans l'aire 4, le nombre de neurones GABAergiques est plus important dans la couche II et qu'il décroît progressivement avec la profondeur.

Grâce au marquage de Golgi, plusieurs catégories d'interneurones *GABAergiques* ont pu être identifiées : les cellules chandelier (DeFelipe et al., 1985), les cellules double bouquet et les cellules en panier (Kisvarday et al., 1990). Les interneurons peuvent se distinguer par leur neurochimie mais aussi par les différentes parties du neurone sur lesquelles ils font contact (axone bouton présynaptique, corps cellulaire, dendrites).

- Les cellules en panier expriment la parvalbumine et leur axone se termine sur le corps cellulaire de leur neurone cible.
- Les cellules chandelier ont des axones qui se terminent sur les axones de leur cible.
- Les cellules qui expriment la somatostatine, la calbidine, le neuropeptide Y qui typiquement cible la partie la plus distale des dendrites pyramidaux (cellules double bouquet, cellules Martinotti).
- Les cellules qui expriment la caltérinine, la cholecystokinine et qui incluent des cibles proximales et distales (Kawaguchi et al., 1997).

Chez les primates, les axones des cellules chandelier sont la source principale de synapses sur le segment initial des cellules pyramidales (DeFelipe et al., 1985). L'inhibition GABAergique des cellules bouquet est présente dans toutes les couches mais est plus dense dans les couches 2 et 3. Leur axone se termine sur les cellules pyramidales et sur les interneurons inhibiteurs. Ils imposent une forte levée d'inhibition dirigée verticalement sur les neurones pyramidaux sur lesquels d'autres interneurons

inhibiteurs font synapses. L'étroite distribution verticale des axones « double bouquet » est spécifique et restreinte, si bien qu'elle crée un cylindre vertical étroit, d'inhibition/ désinhibition, courant verticalement le long du cortex.

D'autres classes d'interneurones inhibiteurs forment des boucles locales de contrôle. Les petites et grandes cellules en panier et les cellules chandelier exercent respectivement un pouvoir inhibiteur sur le corps cellulaire des cellules pyramidales et sur le segment initial de l'axone. Les projections horizontales des axones myélinisés des grandes cellules en panier s'étendent sur 1 à 2 mm et fournissent d'autres voies pour une inhibition péri-colonne. Les cellules en panier reçoivent une innervation directe des axones thalamocorticaux. Les cellules, bouquet et chandelier, sont principalement situées en dehors des couches dans lesquelles les fibres thalamiques se terminent, elles seraient concernées par la modulation du flux d'information entre les couches, en influençant les propriétés stimuli-réponses de neurones d'autres couches et le traitement de l'information conduisant de l'entrée à la sortie (Jones, 1993).

-Les cellules excitatrices

Les cellules étoilées épineuses sont en général excitatrices. Elles forment des synapses glutamatergiques avec les cellules pyramidales. Elles se retrouvent plus particulièrement dans la couche IV (Lund, 1984) et ont des petits corps cellulaires de 6 à 10 μm de diamètre. Ces cellules étoilées épineuses sont essentiellement multipolaires avec plusieurs dendrites irradiant à des distances variables. Leurs axones ramifient au sein de la substance grise principalement dans un plan vertical (Jones, 1981). Elles reçoivent la plupart des influx du thalamus et des aires corticales adjacentes.

Il existe aussi des cellules bipolaires peptidiques. Ces cellules se retrouvent principalement dans les couches externes et expriment la cholecystokinine ou la vasoactive intestinal polypeptide et peuvent être excitatrices.

3.1.3. Afférences et efférences du cortex moteur.

Le cortex moteur reçoit des afférences issues de la moelle épinière, des NGC et du cervelet par l'intermédiaire des noyaux ventro-médians du thalamus comme nous l'avons vu dans le chapitre 1. Une autre source importante d'afférence comme nous l'évoquions au début de ce chapitre provient des autres aires corticales. Le cortex moteur primaire reçoit des afférences des aires motrices voisines immédiates mais aussi de l'aire 2 et de l'aire 5. De même l'aire 5 (et 7b) projette sur l'AMS. Le cortex

moteur reçoit aussi des afférences des aires frontales et du cortex cingulaire impliquées dans le raisonnement la planification et les émotions. Les cellules pyramidales de la couche V du cortex moteur reçoivent 2 types d'afférences principales : les afférences issues des régions corticales motrices voisines, aire 6, et aires 3, 1, 2 situées immédiatement en arrière. Les afférences thalamiques prennent leur origine dans le noyau ventro-latéral comme nous l'avons évoqué dans le chapitre 1, relayant l'information du cervelet. Les cellules pyramidales de la couche V envoient aussi des collatérales axoniques vers d'autres régions sous corticale, les NGC mais aussi le troc cérébral.

Les efférences des aires motrices corticales incluent les projections vers les NGC (chapitre 1), le cervelet (via le pont de varole), le noyau rouge, la formation réticulée et la moelle épinière (faisceau corticospinal).

Les faisceaux corticospinaux constituent des projections directes des neurones corticaux vers les motoneurones alpha (particulièrement ceux contrôlant le mouvement des doigts), les neurones gamma et les interneurones. Le faisceau pyramidal désigne l'ensemble des fibres qui transitent par les pyramides bulbaires quel que soit leur origine et leur terminaison. La plupart de ces fibres quittent le faisceau pyramidal pour les noyaux des nerfs crâniens et seulement 10% atteint la moelle. L'origine des fibres de la voie pyramidale est complexe, issue pour 30% de l'aire 4, dont seulement 3% sont issues des cellules géantes et 30% viennent de l'aire 6, et le reste des aires 1 2 3 et dans une quantité moindre 5 et 7. Ce tractus groupe des fibres corticospinales (15% ne décussent pas) et corticonucléaires. La voie pyramidale envoie des collatérales se terminant sur des neurones d'autres voies descendantes ou ascendantes. De nombreuses autres aires participent à la motricité à l'origine de fibres : cortico-pontique, l'une des voies les plus importantes du cerveau (20 millions de fibres), (origine frontale notamment aire 6 ; pariétal et temporal ; occipital) ; cortico-réticulaire, relie le PM aux structures réticulaires du tronc ; corticostriées (issues du cortex sensorimoteur) ; cortico-olivaires (issues du cortex moteur) ; cortico-rubriques (issues de M1 et PM).

Dans ce travail nous avons testé l'excitabilité du cortex moteur, l'une des cibles finales des NGC, afin de rechercher toutes modifications de l'excitabilité du cortex pouvant refléter la mise en place de réorganisations au cours de la maladie de Parkinson. La stimulation magnétique transcrânienne est un outil facile d'utilisation qui permet entre autres d'étudier l'excitabilité du cortex moteur.

3.2. Stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) peut être utilisée pour tester l'excitabilité d'une aire cérébrale donnée (cortex moteur, somesthésique, aires visuelles). Elle permet d'étudier les connexions entre plusieurs aires corticales. Elle peut aussi lorsque la stimulation est répétée à une certaine fréquence, interrompre ou modifier l'activité dans une zone cérébrale donnée. Enfin, elle pourrait avoir un intérêt thérapeutique dans certains troubles psychiatriques ou neurologiques, comme la dépression ou la MP.

Dans cette section nous allons décrire uniquement la SMT en simple ou double choc. Les travaux portant sur la SMT répétée (SMTr) dans la MP et les conclusions apportées pourront être abordées dans cette section ou dans les chapitres suivants mais la technique de SMTr ne sera pas détaillée dans ce travail.

3.2.1. Principe

Il faut attendre 1980 pour voir la première application clinique de la stimulation électrique transcrânienne (STE) sur le scalp intact (Merton and Morton, 1980). Merton et Morton montrent qu'une stimulation de haut voltage appliquée au dessus du cortex moteur engendre une contraction nerveuse du muscle controlatéral à la stimulation. En raison de la résistance du crâne et de la peau, une partie du courant ne pénètre pas la boîte crânienne, provoquant des contractions des muscles du scalp et des douleurs. Ces effets indésirables rendent l'utilisation de la STE difficile en routine. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT), développée par Barker en 1985 (Barker et al., 1985) a permis de pallier les inconvénients de la STE.

La stimulation magnétique transcrânienne repose sur le principe d'induction électromagnétique régi par les lois de Faraday. Le stimulateur consiste, de façon simplifiée, en une série de puissants condensateurs qui se déchargent dans des enroulements circulaires de fils de cuivre ou « bobine ». Un puissant champ magnétique transitoire de 1 à 4 T est induit. Le champ magnétique traverse la boîte crânienne et pénètre dans le tissu sous-jacent. Il y induit un courant électrique de Foucault dans les tissus avoisinants, courant qui circule dans le même plan mais dans la direction opposée du courant circulant dans la bobine. Le courant intracrânien affecte le potentiel transmembranaire des neurones et peut entraîner l'ouverture des canaux ioniques voltage-dépendants modifiant ainsi la probabilité

d'activer un front de dépolarisation ou un PA. Quand le nombre de cellules concernées est suffisant une réponse macroscopique peut être observée et mesurée (Figure 3.4).

Le potentiel évoqué moteur (PEM) est la réponse macroscopique observée suite à la stimulation du cortex moteur. Il représente la décharge d'une partie du pool de neurones cortico-spinaux qui se projettent sur le muscle cible. Le PEM ne se produit que si la stimulation corticale est suffisante pour que la décharge corticospinale amène les motoneurones à leur seuil. Il faut donc distinguer le seuil des PEM, du seuil d'activation corticale locale comme nous le verrons plus loin.

Le principe sur lequel est basé la SMT est bien connu mais les événements cellulaires conduisant à l'excitation ne sont encore compris qu'en théorie, du fait de la complexité de l'organisation cérébrale. Dans la section suivante nous allons décrire le mode d'action et les principes physiologiques de la SMT.

3.2.2. Mode d'action de la SMT

Les travaux expérimentaux (Patton et Amassian, 1954) réalisés chez le singe et le chat ont montré que la STE à la surface du crâne déclenchait plusieurs volées descendantes séparées de 1 à 2 ms dans le tractus pyramidal médullaire. La première volée serait due à une stimulation directe des neurones du tractus pyramidal au niveau du segment initial ou à proximité de celui-ci. On l'appelle onde D. Les réponses tardives ou ondes I résulteraient quant à elles de l'activation indirecte des neurones pyramidaux. Chez l'homme, des réponses similaires ont pu être observées (Katayama et al., 1988) correspondant pour de faibles intensités à la réponse D, suivie lors de l'augmentation de l'intensité des ondes I plus particulièrement sensibles à l'anesthésie.

Les enregistrements de volées descendantes réalisés au niveau de la moelle chez l'homme et les animaux, indiquent donc que la STE donne naissance à deux réponses D et I, pouvant être recrutées à des intensités différentes et dont les sites d'activation sont différents (Katayama et al., 1988). Pour de faibles intensités de stimulation, les ondes D sont initiées dans le cortex moteur ou la substance blanche. Quand l'intensité augmente, la réponse D est obtenue plus profondément dans le cerveau et les ondes I sont recrutées. Ces volées descendantes modifient la probabilité de décharge, en générant de multiples potentiels post-synaptique excitateurs et inhibiteurs dans les motoneurones des unités motrices des muscles ciblés par la stimulation (Day et al., 1989).

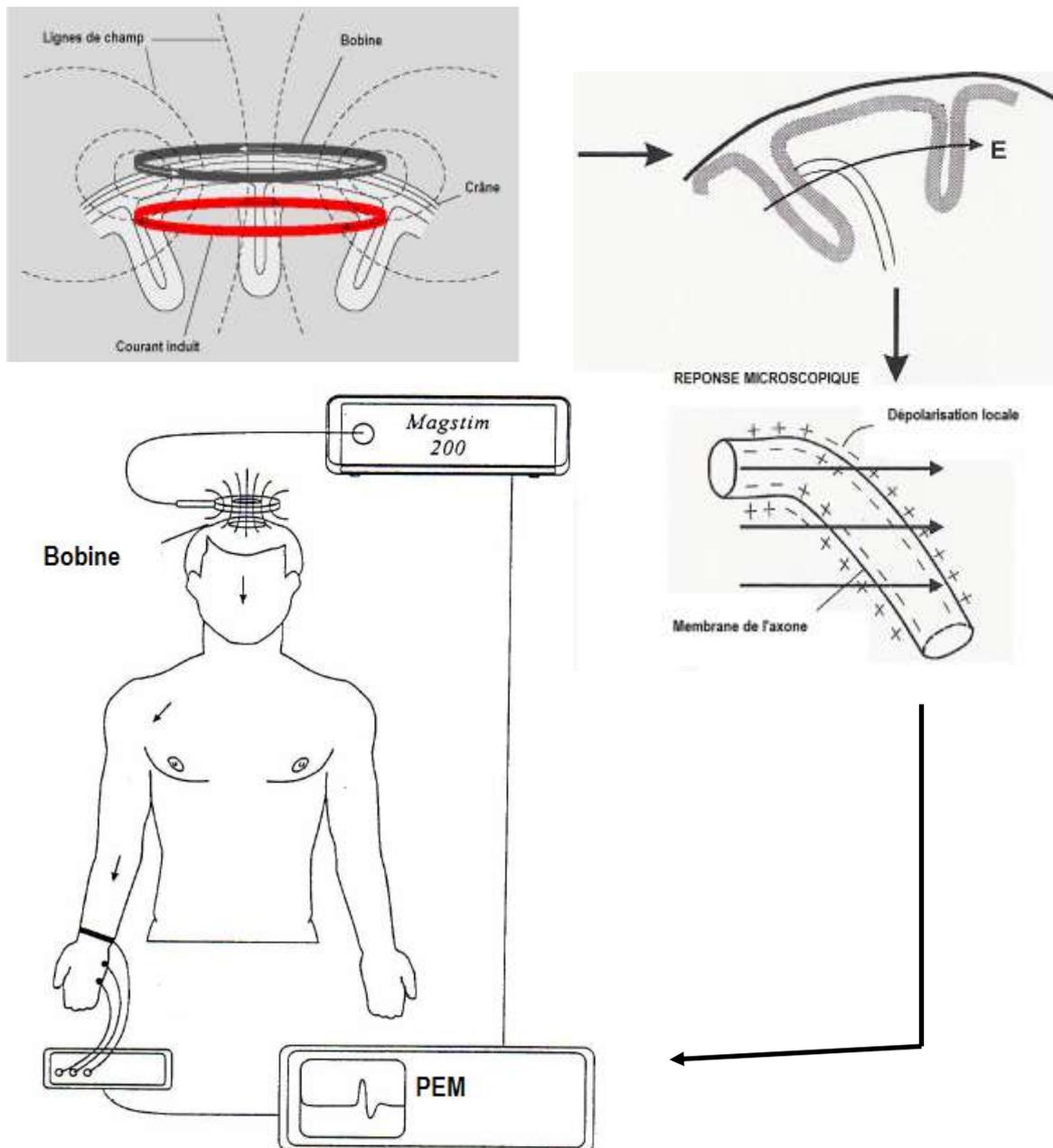


Figure 3.4. Illustration du principe de la stimulation magnétique transcrânienne. Le courant dans la bobine (gris) engendre un champ magnétique (ligne de champ) qui induit un champ électrique E dans le cerveau. Le courant induit dans le cerveau (rouge) circule dans le même plan mais dans la direction opposée de celui circulant dans la bobine. En haut à droite représentation de la stimulation du cortex moteur et de la trajectoire des axones. Au niveau microscopique E affecte le potentiel transmembranaire conduisant à une dépolarisation locale et une activation neuronale. La réponse macroscopique est ensuite détectée. Ici à l'aide d'électrode on enregistre un potentiel évoqué moteur.

La SMT produit les mêmes types de réponses chez l'homme (Berardelli et al., 1990; Day et al., 1989). Cependant les réponses musculaires issues des stimulations électriques et magnétiques diffèrent dans leur latence d'apparition (Day et al., 1989). La latence des réponses D est plus longue après une SMT suggérant des mécanismes d'action différents.

Le courant électrique, créé par la SMT circule parallèlement à la surface corticale tandis que le courant induit par la STE peut être présent dans les deux plans, horizontal et vertical, et pénètre plus profondément dans le cerveau. Pour une faible intensité, le champ reste superficiel et les cellules pyramidales étant perpendiculaires au champ, ne sont donc pas activables par la SMT (différence entre SMT et STE) alors que les cellules étoilées et les interneurons qui sont orientés parallèlement à la surface sont eux stimulés par la SMT. Lorsque l'on augmente l'intensité, le champ pénètre plus profondément et les cellules pyramidales dont l'axone forme un coude peuvent alors être stimulées, donnant naissance à des ondes D (Figure 3.5). La SMT est donc capable d'activer directement et indirectement le faisceau corticospinal (Burke et al., 1993).

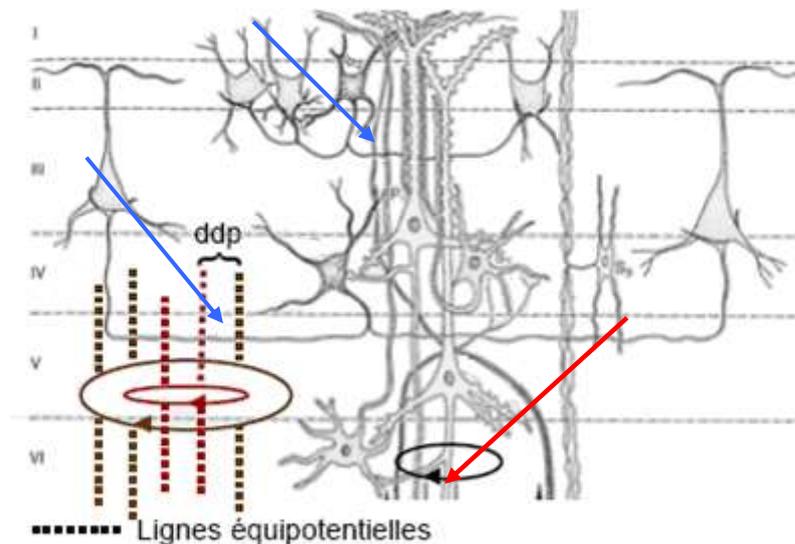


Figure 3.5. Représentation des sites des volées directes (rouge) et indirectes (bleu) engendrées par la stimulation magnétique transcrânienne.

La STE activerait préférentiellement l'onde D alors que la SMT activerait préférentiellement les ondes I (Day et al., 1989). L'onde D résulterait de l'activation directe des axones corticospinaux tandis que les ondes I, répétées à intervalles de 1,5 ms (I_1 , I_2 , I_3), seraient issues d'une activation indirecte transynaptique de ces mêmes neurones (Day et al., 1989 ; Nakamura et al., 1996). Les ondes I pourraient avoir pour origine, l'activation des interneurones qui font synapses avec les neurones pyramidaux ainsi que l'activation des fibres cortico-corticales issues des aires voisines (Rothwell, 1991).

En bref, seuls les axones parallèles à la bobine croisent au moins 2 lignes de champ dont la différence de potentiel permet leur stimulation. Les interneurones ont donc une situation préférentielle pour être activés (peu profond, orientation parallèle de leur axone). Cependant selon l'orientation de la bobine, l'intensité de la stimulation, l'aire activée, les neurones pyramidaux peuvent être eux aussi activés.

3.2.3. Sources de variation

La nature des réponses produites en SMT dépend du type de bobine (circulaire, double en forme de huit), de l'intensité de la stimulation mais aussi de l'orientation de la bobine et donc de l'orientation du courant induit dans la bobine et le crâne.

3.2.3.1. Influence de la direction du courant

La SMT peut produire comme nous venons de le voir, des ondes D et I mais selon, la direction du courant induit et l'intensité de la stimulation ainsi que le niveau d'excitabilité corticale, le recrutement et la chronologie des ondes activées diffèrent (Nakamura et al., 1996).

L'onde D peut être générée préférentiellement avec la SMT, si le courant est orienté de façon latéro-médiale (LM) (Di Lazzaro et al., 2001a ; Di Lazzaro et al., 2004; Di Lazzaro et al., 2001b ; Kaneko et al., 1996a). La stimulation LM recrute donc les ondes D pour de faibles intensités de stimulation, tandis que pour une même intensité, la stimulation postéro-antérieure (PA) recrute I_1 préférentiellement. Pour une stimulation postéro-antérieure, les ondes « I tardives » (I_2 , I_3) apparaissent lors de l'augmentation de l'intensité de stimulation et l'onde D à de très fortes intensités. Si une onde D est recrutée, elle a une latence plus tardive que pour une orientation LM, ce qui est compatible avec une activation plus proche du corps cellulaire des neurones pyramidaux.

La direction du courant influence aussi l'ordre de recrutement des ondes I. Tandis qu'une orientation postéro-antérieure tend à générer des ondes I_1 plus facilement, l'orientation antéropostérieure (AP) génère des ondes I_3 (Di Lazzaro et al., 2004). La stimulation AP recrute les ondes D et I dans un ordre différent et parfois avec des latences différentes de la stimulation PA.

L'orientation de la bobine est donc importante pour déterminer si l'activation précoce du tractus cortico-spinal est due à une activation directe ou indirecte. (Kaneko et al., 1996b). Si le courant circule dans la direction LM, les fibres sont stimulées directement tandis que la stimulation est indirecte si le courant circule dans la direction PA (postéro-antérieure).

3.2.3.2. Influence de la forme de la bobine

Les stimulations à l'aide d'une bobine en 8 et d'une bobine circulaire activent le cerveau de façon similaire. Cependant une bobine circulaire stimulera une zone plus grande et semblera plus efficace alors qu'une bobine en forme de 8 activera une zone plus petite mais gagnera en résolution spatiale.

Dans le cas d'une bobine circulaire, la force du champ sera maximale sur les bords de la bobine et donc activera potentiellement les structures situées tout autour de la bobine. Pour la bobine en 8 le champ maximal sera situé à la jonction des 2 bobines et activera une zone limitée pour des intensités modérées (Figure 3.6). La direction du champ induit par la bobine circulaire est moins homogène et des stimulations orientées LM, peuvent se produire.

Pour une même intensité de stimulation, la décharge issue d'une bobine circulaire est plus importante. Elle pourrait activer plus facilement des ondes D qu'une stimulation PA focale (Di Lazzaro et al., 2002b) mais pourrait aussi activer d'autres voies que celles contrôlant le muscle stimulé. La zone stimulée étant plus grande, celle-ci pourrait contenir des neurones orientés avec des angles différents par rapport à la boîte crânienne, neurones qui seraient recrutés directement.

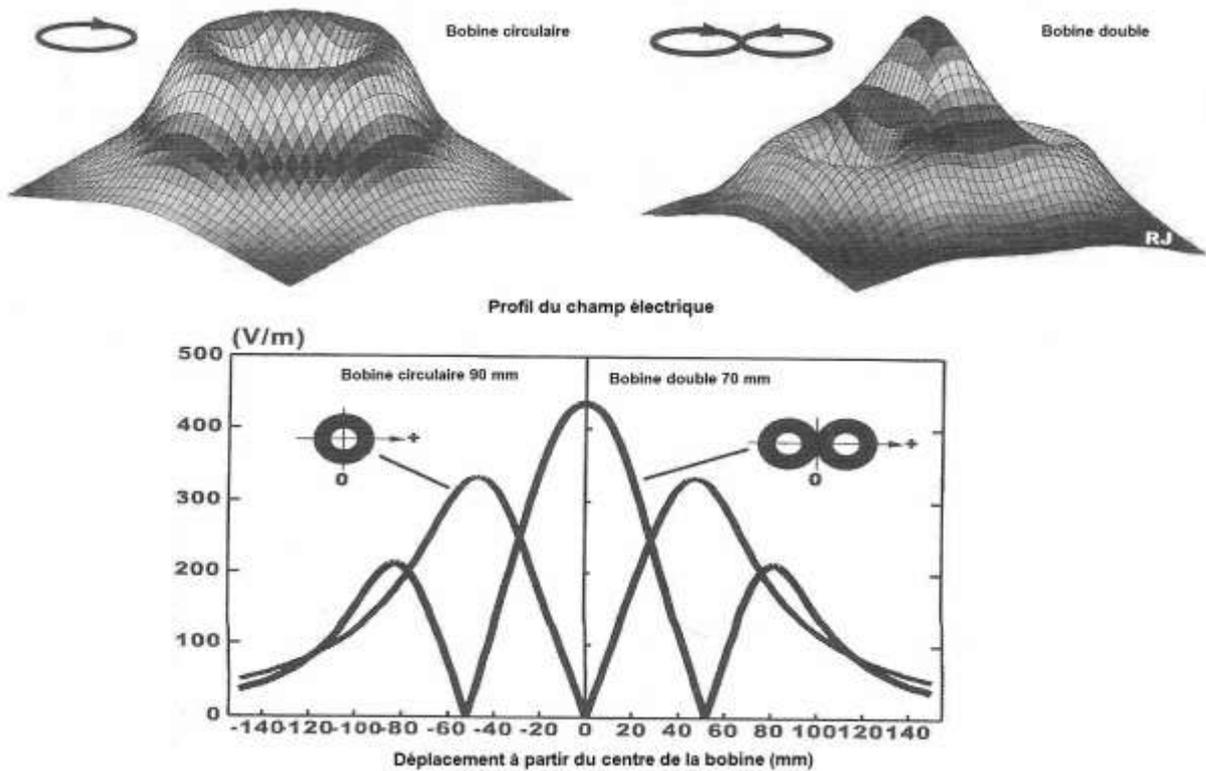


Figure 3.6. Représentation tridimensionnelle du champ électrique induit pour les 2 types de bobines les plus courantes : bobine circulaire 90 mm et bobine double 70 mm.

Le travail présenté ici, utilise une bobine circulaire. Les caractéristiques d'une stimulation à l'aide d'une bobine circulaire seront discuté dans le paragraphe suivant et devront être prises en compte lors des interprétations de nos résultats.

La position optimale pour activer le muscle de la main droite à l'aide d'une bobine circulaire est au vertex, face A de la bobine visible. Le champ maximal étant situé sur le bord de la bobine, le courant maximal est alors au dessus de l'aire de représentation de la main, le courant circulant dans la bobine est en sens inverse des aiguilles d'une montre. Le courant alors induit dans le cerveau est tangentiel à la surface du cerveau et circule dans le sens des aiguilles d'une montre, de l'arrière vers l'avant dans l'hémisphère gauche.

La stimulation est plus particulièrement efficace pour exciter les neurones corticospinaux situés sur le bord antérieur du sulcus central. La majorité de l'aire 4 est localisée sur le bord antérieur de ce sillon, plutôt que sur la surface convexe du gyrus précentral mais, quoi qu'il en soit nous ne savons pas si la stimulation active les neurones dans la partie profonde de ce sulcus (Komssi et al., 2004).

Lorsque la bobine est placée tangentiellement au scalp au dessus du vertex par exemple pour stimuler l'aire de la main, le tractus corticospinal est activé de façon transynaptique. En déplaçant la bobine latéralement et en changeant le sens du courant, il est possible d'activer les ondes D préférentiellement. En raison d'une stimulation moins focale, la bobine circulaire pourrait plus facilement produire des ondes D (Di Lazzaro et al., 2004).

Les fibres horizontales de l'aire 4 qui forment un angle droit au niveau du gyrus précentral (Meyer, 1987), pourraient être activées directement et engendrer des ondes D. En effet le seuil d'excitation d'un nerf est plus faible lorsque le courant circulant le long de l'axe traverse un coude formé par le trajet de la fibre (Maccabee et al., 1993). Le cortex est excité plus facilement si le courant dans la bobine forme un angle droit avec le gyrus (Terao et al., 1998).

Les paramètres de stimulations utilisés dans cette thèse activent préférentiellement les ondes I, toutefois comme nous venons de le voir nous ne pouvons exclure la possibilité d'une activation des ondes D.

3.2.4. Localisation des effets de la stimulation

Le champ électrique créé décroît rapidement avec la distance. La stimulation réalisée avec de grandes bobines circulaires peut atteindre une profondeur de 30 mm alors que la surface corticale est approximativement à 20 mm sous la peau (Hallett, 2000).

Plusieurs études en imagerie fonctionnelle ont mesuré les changements d'activité dans le cerveau suite à la SMT répétée (Bohning et al., 1999; Paus et al., 1997 ; Paus et al., 1998). Ces études ont confirmé que la SMT active le cortex dans une zone correspondant à l'intensité maximale du champ électrique. Elles ont aussi montré une augmentation du flux sanguin dépendante de l'intensité (Speer 2003). Les études combinant l'imagerie fonctionnelle et la SMT (1Hz) ont révélé une activation de zones plus éloignées du site de stimulation (Denslow et al., 2005).

De la même façon, le travail réalisé par Komssi, combinant EEG et SMT, révèle que le volume cortical dans lequel les cellules sont excitées augmente avec la force de la stimulation. De plus d'autres structures telles que le cervelet, la moelle épinière, le thalamus et les noyaux gris centraux pourraient participer aux déflexions EEG (Komssi et al., 2004) enregistrées après la stimulation.

Nous savons cependant que le champ magnétique induit par le maintien d'une bobine au dessus du scalp diminue rapidement avec la distance et par conséquent les structures profondes ne peuvent donc pas être stimulées directement (comme les ganglions de la base et le thalamus). Initialement, il y a donc une action directe sur les éléments nerveux (axones, dendrites et corps cellulaires) par les courants induits au sein du tissu cérébral par le champ magnétique établi autour de la bobine de stimulation. Un unique neurone pyramidal pouvant recevoir environ 60 000 entrées synaptiques et entrer en contact avec 500 autres neurones, des effets secondaires importants viennent donc des actions synaptiques des éléments excités initialement.

Comme nous venons de le voir la SMT excite les cellules à proximité du corps cellulaire ou en amont de celui-ci. Elle peut donc être utilisée pour évaluer la physiologie du cortex moteur mais elle peut aussi permettre d'accéder à l'aide de certains paramètres à l'exploration des circuits intracorticaux inhibiteurs et excitateurs. La SMT est donc un outil permettant l'évaluation des changements d'excitabilité qui peuvent intervenir dans certaines conditions pathologiques comme dans la MP

3.2.5. Les paramètres mesurés

La SMT appliquée sur M1 active la voie corticospinale, le PEM représente la réponse macroscopique de l'ensemble des synapses activées de la voie pyramidale. Dans ce paragraphe, nous allons décrire plusieurs mesures couramment réalisées en stimulation magnétique transcrânienne. Certaines de ces mesures sont un index de l'excitabilité globale du système corticospinal (le seuil moteur, la taille du PEM ou encore la courbe stimulus-réponse). D'autres mesures reflètent plus spécifiquement l'excitabilité des réseaux neuronaux intracorticaux (inhibition précoce, tardive...). L'excitabilité corticale motrice est évaluée à l'aide de stimulation simple ou double choc. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux paramètres évaluant l'excitabilité du cortex moteur et mettant en jeu les circuits intracorticaux puisque nous cherchons d'éventuels changements au sein de ces circuits au début de la maladie ainsi qu'au stade des complications motrices.

3.2.5.1. Tests réalisés à l'aide de choc unique

-Le seuil moteur

Le seuil moteur au repos (SMR), obtenu lorsque le muscle est relâché se définit comme l'intensité minimale (exprimée en pourcentage de l'intensité maximale de sortie de l'appareil) produisant un PEM (généralement de 50 μ V). Il varie beaucoup d'un individu à l'autre mais semble relativement stable pour un individu donné au cours du temps. Les molécules agissant sur les activités synaptiques GABAergiques (Ziemann et al., 1996c) et glutamatergiques (Liepert et al., 1997) n'ont pas d'effet sur le seuil moteur tandis les molécules qui bloquent les canaux voltage-dépendants l'augmente (Chen et al., 1997b). Le SMR refléterait l'excitabilité membranaire des cibles de la SMT qui dépend principalement de la conductivité des canaux ioniques. Il fournit un éclairage sur l'efficacité de la chaîne des synapses du neurone cortical présynaptique au muscle. Le seuil peut refléter des caractéristiques anatomiques (nombre de neurones corticomoteur, densité du réseau ciblant les neurones corticomoteurs ou physiologiques (niveau d'excitabilité) du système corticospinal. Le seuil moteur actif est évalué lors d'une contraction volontaire du muscle cible, il est plus bas que le SMR (Hess et al., 1987). Sa signification physiologique est plus complexe puisque durant la contraction, l'excitabilité du système corticospinal est augmentée.

-Courbe de recrutement

Elle permet de suivre l'évolution de l'amplitude du PEM en fonction de l'intensité. La courbe obtenue est généralement une sigmoïde marquée par son seuil, sa pente et un plateau (Devanne et al., 1997). Cette courbe permet d'évaluer les neurones qui sont moins excitables ou ceux qui sont plus éloignés du centre de l'activation. Durant une contraction volontaire la pente augmente et la courbe croît, alors que le seuil décroît. Les traitements peuvent influencer la pente de la courbe. Les traitements GABAergiques ou les substances capables de bloquer les canaux sodium et calcium diminuent la pente tandis que les substances augmentant la transmission adrénergique l'augmentent (Borojerdi, 2002).

L'amplitude du PEM reflète non seulement l'intégrité du tractus corticospinal mais aussi l'excitabilité du cortex moteur et celle de la voie périphérique jusqu'au muscle. Pour de faibles intensités de stimulation, la volée descendante responsable du PEM consiste en une onde I_1 (direction PA), elle devient plus complexe avec l'augmentation de l'intensité, composée alors de différentes ondes I (Di Lazzaro et al., 2004). Si l'intensité de la stimulation et le niveau de préactivation sont constants la taille

du PEM reflète le nombre et la synchronisation des motoneurones alpha qui décharge en réponse à la stimulation (Day et al., 1989).

-La période de silence

La SMT appliquée au moment d'une contraction met fin à l'activité musculaire pendant une période donnée ou période de silence (PS). La PS augmente avec l'intensité (Cantello et al., 1992) (Haug et al., 1992) et peut exister à des intensités plus faibles que celles nécessaires à la production d'un PEM (Davey et al., 1994) (Wassermann et al., 1993). La durée de la PS ne dépend pas du niveau de contraction musculaire (Kukowski et Haug, 1992). Elle découle de deux mécanismes différents.

Durant la phase initiale (les premières 30- 50 ms) une profonde dépression du réflexe H atteste que la première partie de la PS est produite par des mécanismes spinaux (Fuhr et al., 1991). Le rétablissement du réflexe H avant le retour de l'activité EMG (Fuhr et al., 1991) et les enregistrements épидурaux (Chen et al., 1999) indiquent que la partie tardive de la PS peut être considérée comme d'origine supra-spinale (Chen et al., 1999; Ziemann et al., 1993). La suppression du contrôle moteur volontaire joue un rôle central dans la naissance de la période de silence (Tergau et al., 1999). La partie tardive de la PS résulterait de l'activation de neurones inhibiteurs GABAergiques se projetant sur les cellules pyramidales (Inghilleri et al., 1993). L'implication des récepteurs GABA_A (Inghilleri et al., 1996) et GABA_B (Werhahn et al., 1999) a été proposée. Cependant les effets de la modulation des récepteurs GABA_B sont contradictoires, l'administration d'un agoniste de GABA_B pouvant ne pas avoir d'effet sur la PS (Inghilleri et al., 1996 ; McDonnell et al., 2006) ou l'augmenter (Siebner et al., 1998).

3.2.5.2. Tests réalisés à l'aide de double choc « paired TMS »

L'excitabilité corticale peut être étudiée en utilisant une stimulation couplée ou « paired TMS » en anglais. Il existe différents paradigmes, suivant l'intensité des stimuli et l'intervalle de temps entre les stimulations. Nous allons décrire dans un premier temps, les tests réalisés avec des intervalles inter-stimuli (IIS), court et intermédiaire, évaluant respectivement l'inhibition intracorticale précoce et la facilitation intracorticale puis nous évoquerons l'excitabilité corticale évaluée à l'aide de longs IIS.

-L'inhibition intracorticale « précoce ».

Kujirai (Kujirai et al., 1993), a été le premier à étudier l'inhibition intracorticale, désignée dans le reste de ce travail par IIC. Il a montré avec ses collaborateurs qu'un stimulus donné à une intensité infraliminaire dit « conditionnant » pouvait supprimer l'activité de la réponse d'un stimulus supraliminaire « test » quand l'intervalle entre les deux stimulations était compris entre 1 et 6 ms.

Le stimulus conditionnant, désigné par SC dans le reste du paragraphe, n'a pas d'effet sur le réflexe H (Kujirai et al., 1993 ; Ziemann et al., 1996d) et les enregistrements de la moelle réalisés au niveau cervical montre qu'il module l'onde I produite par le stimulus test mais n'a pas d'effet sur l'onde D (Nakamura et al., 1997; Ziemann et al., 1996d). L'inhibition précoce serait un mécanisme cortico-cortical (Kujirai et al., 1993; Ziemann et al., 1996d).

Mécanismes de l'inhibition précoce

L'inhibition n'affecterait donc pas directement l'excitabilité des neurones pyramidaux, elle serait due à l'activation d'autres éléments intracorticaux (Kujirai et al., 1993). Le stimulus conditionnant supprime le recrutement des décharges descendantes du stimulus test (Di Lazzaro et al., 1998). Un stimulus subliminaire peut en effet supprimer les ondes I, si les intervalles sont de 1 à 5 ms. Les éléments neuronaux générant une onde I₁ serait moins sensible à l'inhibition provoquée par le SC que ceux engendrant une onde I₃ (Hanajima et al., 1998) Trompetto 1999.

L'inhibition précoce serait d'origine GABAergique (Strafella et Paus, 2001). Cette hypothèse semble vérifiée par la modulation pharmacologique de l'inhibition cortico-corticale, les molécules qui accroissent l'efficacité de la transmission GABAergique augmentent le taux d'inhibition (Ziemann et al., 1996b). Le lorazepam, un agoniste du récepteur GABA_A, augmente le taux d'inhibition intracorticale ainsi que l'inhibition des ondes descendantes tardives I (Di Lazzaro et al., 2000). L'inhibition sur les cellules de sortie du cortex moteur reposerait sur l'activation des récepteurs GABA_A (Di Lazzaro et al., 2000 ; Ilic et al., 2002; Ziemann et al., 1996b). Pour d'autres auteurs, le mécanisme d'inhibition serait plus complexe, et les différents intervalles entre les stimulations pourraient mettre en jeu des circuits inhibiteurs différents (Roshan et al., 2003).

Facteurs influençant l'inhibition

L'effet modulateur de la première stimulation conditionnante, sur la réponse motrice déclenchée par le stimulus test « ST », dépend de l'intensité des deux stimuli, de l'intervalle entre les deux stimulations et de la présence ou non d'une contraction volontaire.

L'inhibition est la plus importante pour des intensités du SC de 70 ou 80% du SMR (Kujirai et al., 1993 ; Orth et al., 2003). Elle est aussi plus importante quand l'amplitude de la réponse engendrée par ST est grande alors qu'une stimulation afférente ou une contraction diminue l'inhibition (Ridding et Rothwell, 1999).

La direction du courant lors de l'application du SC n'affecte pas le niveau de l'inhibition tandis que la direction du courant lors de l'application du ST affecte l'inhibition (Hanajima et al., 2003). En effet comme nous l'avons vu précédemment, la direction du courant influence le recrutement des ondes I. L'inhibition est plus grande lors de l'activation de I₃ et donc pour une orientation antéro-postérieure du courant induit dans le cerveau (Hanajima et al., 2003).

Le rôle physiologique de cette inhibition consisterait à fournir le contrôle inhibiteur nécessaire pour permettre l'activation sélective des cellules cortico-spinales impliquées dans un mouvement planifié sans débordement de motoneurones non impliqués dans une tâche ou une action motrice. La modulation de l'inhibition intra-corticale, peut assister la sélection du mouvement (avec une diminution de l'inhibition) aussi bien qu'empêcher les mouvements non désirés (augmentation de l'inhibition) (Stinear et Byblow, 2003 ; Zoghi et al., 2003).

-La facilitation intracorticale

Pour observer une facilitation de la réponse musculaire, le même paradigme que celui décrit pour obtenir l'IIC est utilisé, avec des intervalles de 6 à 20 ms entre les deux stimulations (Ziemann et al., 1996d) (Kujirai et al., 1993). Ce mécanisme de facilitation serait lui aussi d'origine corticale (Chen et al., 1998; Ziemann et al., 1996d). Le niveau de facilitation diminuerait en présence de substances antiglutamatergiques (Ziemann et al., 1998) ou des substances favorisant la transmission GABAergique.

Cette facilitation n'est présente que lorsque le muscle est au repos, une légère inhibition, du moins pour des IIS de 6 à 15 ms, peut être observée en présence d'une contraction. Le niveau de facilitation à la différence de l'inhibition précoce est sensible à la direction du courant induit par le SC

(Ziemann et al., 1996d), la direction postéro-antérieure PA étant la direction optimale. Le seuil d'activation de la facilitation est plus important que celui de l'inhibition (Chen et al., 1998).

Conclusion

Une stimulation sous le seuil, est capable de moduler l'amplitude d'un PEM produit par un stimulus délivré quelques secondes après, au dessus du seuil. En fonction de l'intervalle de temps entre les deux chocs, le PEM est inhibé pour des intervalles entre les stimulations (IIS) compris entre 1 et 6 ms et est facilité pour un IIS de 8 à 20 ms (Kujirai et al., 1993). L'inhibition et la facilitation mettraient en jeu des pools de neurones différents (Strafella et Paus, 2001; Ziemann et al., 1996d).

-L'inhibition tardive

Une période de profonde inhibition ou « l'inhibition intra-corticale tardive » a été identifiée pour la première fois par Valls-Sole, en utilisant des stimulations supraliminaire à des intervalles de 50 à 250 ms ce qui correspond à la longueur de la PS (Valls-Sole et al., 1992). Un stimulus d'intensité suffisante pour produire un PEM peut supprimer la réponse d'un stimulus plus tardif de même intensité (Valls-Sole et al., 1992). Etant donné que le réflexe spinal H est rétabli après 50 ms, l'effet devrait être cortical et résulterait probablement de l'activation des récepteurs GABA_B (Nakamura et al., 1997). Il existerait une facilitation des ondes I, pour des intervalles entre les stimulations de 50 ms, suggérant que la suppression des PEM à cet intervalle est due à une inhibition au niveau de la moelle épinière plutôt qu'au niveau du cortex (Di Lazzaro et al., 2002a).

Chez les sujets normaux, une inhibition est observée pour des intensités du stimulus test égales à 120 et 140% du seuil moteur et pour des intervalles compris entre 60 et 150 ms (Valls-Sole et al., 1992). Si l'intensité de stimulation est augmentée l'inhibition disparaît et une facilitation est observée pour des fortes intensités de stimulations (Valzania et al., 1997). L'enregistrement des décharges descendantes et de la réponse au second stimulus sont considérablement réduits, avec une réduction des ondes tardives (Di Lazzaro et al., 2002a) Des ondes D peuvent être générées à l'aide d'une bobine circulaire, comme nous l'avons vu précédemment, elles seraient inhibées durant l'inhibition tardive (Chen et al., 1999).

Quoi qu'il en soit, l'inhibition tardive est vraisemblablement le résultat de mécanismes supra-spinaux et d'origine GABAergique, dont les effets durent plus de 200ms (McCormick, 1992).

-Relation et interaction entre les systèmes

L'inhibition précoce est réduite en présence de l'inhibition tardive (Sanger et al., 2001). L'inhibition précoce serait contrôlée par les récepteurs pré-synaptiques $GABA_B$ qui seraient responsable d'une auto-inhibition sur les interneurons inhibiteurs (McDonnell et al., 2006). Un agoniste $GABA_B$ diminue l'inhibition intracorticale précoce, ce qui suggère l'activation pré-synaptique des récepteurs $GABA_B$. Cette activation engendrerait la réduction de la libération de $GABA$ et l'augmentation de l'inhibition tardive. L'agoniste faciliterait les potentiels postsynaptiques inhibiteurs via les récepteurs $GABA_B$ post-synaptiques (McDonnell et al., 2006). L'absence de corrélation entre l'augmentation de l'inhibition tardive et la diminution de l'inhibition précoce (McDonnell et al., 2006) semble indiquer une physiologie différente des récepteurs au niveau pré et post synaptique.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'inhibition et la facilitation mettraient en jeu des pools de neurones différents (Strafella et Paus, 2001; Ziemann et al., 1996d). Il existerait une convergence des 2 entrées, inhibitrice et excitatrice, sur une cible commune (Ziemann et al., 1996d).

L'inhibition tardive mesure l'excitabilité des cellules en réponse à un deuxième stimulus test synchronisé, tandis que la PS enquête sur l'interruption de la voie motrice volontaire après une stimulation simple. Les deux mécanismes ont lieu dans des intervalles de temps similaire, ils pourraient représenter 2 expressions d'un même phénomène inhibiteur (Cantello et al., 2007) ou partager en partie certains mécanismes.

3.3. L'apport de la SMT dans la MP

L'objectif de ce paragraphe est de résumer les différentes études consacrées à l'utilisation de la SMT et de la SMT_r dans la maladie de Parkinson. Nous évoquerons les différentes anomalies qu'elles ont permis d'identifier et leur éventuelle pertinence dans notre travail.

Les résultats de ces études seront également brièvement commentés afin d'introduire nos travaux développés dans la 2ème partie de cette thèse. Il ne s'agit pas ici de faire une liste exhaustive des anomalies de l'excitabilité dans la MP, il existe pour cela un certain nombre de revues (Cantello et al., 2002 ; Lefaucheur, 2005). De plus l'aspect thérapeutique de la SMT_r, toujours à l'étude dans la MP, ne sera pas abordé dans ce travail.

Cortex moteur et NGC sont connectés via la boucle motrice (chapitre 1). Tout changement intervenant dans l'une des structures pourrait se refléter dans l'autre. Le déficit en dopamine et les

conséquences qui en résultent peuvent se répercuter sur l'activité corticale. Les études en imagerie ont en effet mis en évidence des modifications de l'activité corticale des aires frontales et motrices aussi bien au repos que lors d'exécution de tâches motrices chez des patients parkinsoniens.

Les déficits du contrôle moteur qui ont lieu dans les maladies liées au NGC et plus particulièrement dans la MP, qui nous intéresse ici, peuvent à la fin se répercuter sur l'excitabilité du cortex moteur. La SMT a révélé un certain nombre d'anomalies au sein des réseaux de neurones locaux, anomalies qui ne sont cependant pas nécessairement spécifiques de la MP (Cantello et al., 1991). Les connexions cortico-spinales ne sont pas altérées dans la maladie de Parkinson (Dick et al., 1984).

3.3.1. Anomalies de l'excitabilité révélées dans la MP

Les temps de conduction ne sont pas modifiés dans la MP (Ellaway et al., 1995; Priori et al., 1994; Valls-Sole et al., 1992). Certains travaux ont cependant rapporté une réduction de ce temps de conduction (Kandler et al., 1990). Cette réduction pourrait simplement être due chez les malades à une activité contractile de base liée à la rigidité et au tremblement plus élevés que chez les sujets sains.

L'amplitude de la réponse peut être plus grande chez le patient, que le muscle soit au repos (Cantello et al., 1991 ; Valls-Sole et al., 1994) ou en contraction (Eisen et al., 1991). Quoi qu'il en soit, la facilitation de la réponse musculaire provoquée par une contraction, est moins importante dans la MP que chez les sujets normaux (Valls-Sole et al., 1994).

Les études portant sur le seuil moteur ont rapporté des résultats contradictoires, révélant soit une diminution du seuil moteur (Cantello et al., 1991) soit une absence de modification du seuil (Priori et al., 1994 ; Ridding et al., 1995; Valls-Sole et al., 1994). La prédominance d'un signe pourrait avoir une incidence sur l'excitabilité des motoneurones alpha au repos et diminuer le seuil moteur. Chez les patients rigides, les muscles bien que silencieux électriquement pourraient être sous le contrôle de motoneurones excités subliminairement (Ellaway et al., 1995). La plus grande excitabilité pourrait être due à la facilitation des motoneurones plutôt qu'à une facilitation au niveau cortical. Quoi qu'il en soit, il est admis que le SMR n'est pas modifié dans la MP (Cantello et al., 2002).

En ce qui concerne la stimulation réalisée à l'aide de double choc et la période de silence, des résultats parfois contradictoires ont été obtenus chez les patients parkinsoniens. Le Tableau 3.1 résume les modifications d'excitabilité observées dans la MP. Les différences obtenues entre les études sont en

partie dues à des paramètres de stimulations différents (intensité des chocs, intervalles entre les chocs) ou/et des conditions d'expériences distinctes (muscle au repos ou contractions musculaires), ainsi qu'à la présence ou non du traitement antiparkinsonien. Enfin les patients ne sont pas tous au même stade et peuvent présenter des signes prédominants différents pouvant sans doute influencer l'excitabilité.

Dans l'ensemble, ces résultats montrent une réduction de la période de silence (Cantello et al., 1991 ; Valls-Sole et al., 1994; Priori et al., 1994; Nakashima et al., 1995) chez les patients à jeun de traitement et cette réduction est plus importante pour des fortes intensités de stimulation (Cantello et al., 1991). L'inhibition précoce semble moins importante au repos (Ridding et al., 1995 ; Strafella et al., 2000; Pierantozzi et al., 2001; Buhmann et al., 2004) ou inchangée lors d'une contraction (Berardelli et al., 1996). Des résultats contradictoires existent concernant la facilitation, elle apparaît diminuée (Berardelli et al., 1996 ; Strafella et al., 2000; Bares et al., 2007) ou inchangée (Pierantozzi et al., 2001). De même pour l'inhibition tardive, qui apparaît accentuée au repos (Valzania et al., 1997) mais aussi lors de contraction (Berardelli et al., 1996) ou encore inchangée (Sailer et al., 2003) voire diminuée chez des patients en début de maladie (Pierantozzi et al., 2001).

La réduction de la période de silence ainsi que le niveau moins important d'inhibition intracorticale précoce suggèrent un déséquilibre entre les éléments inhibiteurs et excitateurs activés à un endroit particulier par la SMT. La réduction de l'IIC pourrait résulter soit d'une diminution de l'excitabilité des circuits inhibiteurs soit d'une facilitation des circuits excitateurs dans la MP.

Le rôle des connexions inhibitrices au sein des aires motrices est de focaliser l'activité sur un groupe de neurones approprié. Les preuves d'une anomalie de l'inhibition corticale lors d'une altération des NGC viennent d'études réalisées chez le singe MPTP (Doudet et al., 1990). Durant un mouvement de flexion extension du poignet chez le singe, environ la moitié des cellules montrent un pattern réciproque d'activité pour les 2 directions du mouvement. Après l'injection de MPTP seulement 18% des cellules montrent ce pattern de décharge réciproque. Donc un certain nombre de cellules qui devraient diminuer leur activité durant le mouvement dans une direction donnée continuent de décharger. (Doudet et al., 1990). Les cellules dont l'activité est liée au mouvement sont supposées être modulées par les circuits inhibiteurs cortico-corticaux et plus particulièrement ceux médiés par les interneurons GABA (Matsumura et al., 1992).

La SMT, chez les malades, évoque un potentiel post-synaptique dans les motoneurones plus long que chez les sujets sains probablement le résultat d'une volée corticospinale prolongée résultant d'une inhibition intracorticale altérée (Kleine et al., 2001). Le dysfonctionnement des noyaux gris centraux, diminuerait l'excitabilité des circuits inhibiteurs conduisant à une diminution de l'inhibition précoce. Le cortex moteur des patients serait hyperexcitable mais cette différence disparaîtrait lors de la contraction musculaire, l'inhibition précoce des patients étant identique à celle de sujets témoins lors d'une contraction (Berardelli et al., 1996).

Le « seuil » des voies inhibitrices (intensité minimale de SC pour laquelle l'inhibition peut être observée) (MacKinnon et al., 2005) participant à l'inhibition précoce est normal chez les patients parkinsoniens et la diminution de l'inhibition précoce s'observe pour des intensités du SC relativement élevées. Les ondes I activées pour ces intensités seraient affectées : les ondes I tardives seraient altérées dans la maladie de Parkinson et les ondes I précoces seraient préservées.

Pour certains auteurs l'explication la plus vraisemblable pour la diminution de l'inhibition serait une augmentation de l'excitabilité des voies excitatrices précoces (MacKinnon et al., 2005). Cette facilitation s'observe pour des intensités du SC et du ST supraliminaire et des intervalles inter-stimuli autour de 2-3 ms. Une augmentation de l'excitabilité des voies qui participe à la facilitation peut produire un déplacement de l'inhibition vers la facilitation.

L'augmentation de l'inhibition tardive pourrait être due à une diminution des effets facilitateurs du « stimulus conditionnant » sur les aires motrices. Cette incapacité du deuxième stimulus à produire une activation efficace du système cortico-spinal pourrait être due à une modulation excitatrice réduite par les projections thalamo-corticales.

Tableau 3.1. Récapitulatif des anomalies d'excitabilité et des effets du traitement dopaminergique observées dans la maladie de Parkinson

	Changements de l'excitabilité dans la MP	Effet du traitement dopaminergique sur l'excitabilité
Seuil moteur au repos	Normal (réduit si rigidité)	Inchangé
Seuil moteur lors d'une contraction	Normal (augmenté si bradykinésie)	Inchangé
Taille du PEM au repos	Augmentée (ou normal)	Réduit (ou inchangée)
Facilitation induit par la contraction	Réduite	
Inhibition intracorticale précoce	Réduite (ou normal)	inchangé (ou augmenté)
Facilitation intracorticale	Réduite (ou normal)	Augmentée (ou inchangée)
Période de silence	Raccourcissement (normal)	Allongement
Inhibition tardive lors d'une contraction	Augmentée	Réduite
Inhibition tardive au repos	Réduite (normal)	Normalisée

3.3.2. L'effet des traitements antiparkinsoniens sur l'excitabilité corticale.

L'administration de traitements antiparkinsoniens dopaminergiques diminue globalement les anomalies observées dans la MP (Tableau 3.1). Le traitement dopaminergique augmente la durée de PS (Priori et al., 1994 ; Nakashima et al., 1995; Ridding et al., 1995). Il restaure le niveau d'inhibition (Strafella et al., 2000; Pierantozzi et al., 2001) et normalise la degré de facilitation ainsi que l'inhibition tardive (Bares et al., 2007). Pour certains cependant, le traitement par L-Dopa n'a pas d'effet sur la facilitation (Strafella et al., 2000), l'inhibition précoce (Cunic et al., 2002 ; MacKinnon et al., 2005) ou tardive (Sailer et al., 2003). Les effets de la L-dopa ou des agonistes dopaminergiques ne sont pas forcément homogènes. L'effet de la L-dopa semble perdurer dans le temps (Strafella et al., 2000; Bares et al., 2007) alors que l'effet des agonistes s'éteint au cours du temps (Strafella et al., 2000). De nombreuses autres substances pharmacologiques sont susceptibles d'influencer l'excitabilité corticale motrice pour revue (Boroojerdi, 2002 ; Ziemann, 2004).

La dénervation dopaminergique pourrait influencer directement ou indirectement l'excitabilité intracorticale. La restauration du contrôle inhibiteur sous traitement, peut en effet se faire soit dans les boucles sous-corticales, via le thalamus ventro-latéral, soit au sein du circuit cortico-cortical. Les récepteurs dopaminergiques sont en effet présents dans les neurones de projection du striatum mais aussi sur les interneurons cholinergiques (Nicola et al., 2000) ainsi que dans les régions frontales sur les terminaisons GABAergiques (Sesack et al., 1995). Chez le singe et le rat, la dopamine exerce un effet complexe sur les courants GABAergiques inhibiteurs post-synaptiques dans les cellules pyramidales (Seamans et al., 2001). La diminution de la dopamine est aussi constatée dans le cortex frontal des patients et particulièrement dans la couche superficielle (Gaspar et al., 1991). Cette couche contient de nombreuses dendrites des cellules pyramidales sous-jacentes et reçoit des afférents cortico-corticaux (Sloper, 1973) qui forment les circuits inhibiteurs et facilitateurs modulant l'excitabilité des cellules pyramidales.

3.3.3. Etudes des connexions entre les aires motrices dans la MP

Le déficit en dopamine dans la MP peut conduire aussi à des modifications dans la façon dont les aires corticales interagissent entre elles. Les connexions entre différentes aires du cortex peuvent être étudiées à l'aide d'un train de stimulations ou stimulation magnétique transcrânienne répétée (SMTr). La SMTr peut moduler l'excitabilité corticale. Les effets de la SMTr dépendent du nombre de trains, de la fréquence de ceux-ci et de l'intensité de la stimulation. La SMTr à haute fréquence de

stimulation (>5hz) peut augmenter de façon transitoire l'excitabilité du cortex moteur (Pascual-Leone et al., 1994) alors que la SMTr à faible fréquence (<1Hz) va la diminuer. Ses effets peuvent perdurer après son arrêt. Des analogies entre la SMTr, la potentialisation à long terme (PLT) et la dépression à long terme (DLT) ont été établies.

La SMTr peut être appliquée sur une autre aire corticale (cortex, pré-moteur, AMS), afin d'évaluer les effets de cette stimulation sur l'excitabilité du cortex moteur. Ainsi les connexions entre le cortex moteur et pré-moteur ont pu être étudiées chez des patients parkinsoniens *de novo* ainsi que chez des patients à un stade plus avancé.

La SMTr à 5HZ n'a aucun effet sur l'excitabilité du cortex moteur chez des patients parkinsonien à jeun de traitement (Mir et al., 2005) tandis que l'excitabilité du cortex moteur est augmentée après la prise de traitement. Le déficit en dopamine dans MP pourrait conduire à des modifications dans la façon dont les aires corticales interagissent entre elles et toute modification des connexions entre les deux aires en absence de dopamine serait impossible. Il existerait une normalisation des connexions sous L-dopa.

Chez les patients *de novo*, la SMTr à 1 Hz normalise l'inhibition précoce pour un intervalle de 5 ms entre les stimulations tandis que chez les témoins la SMTr diminue l'inhibition précoce. Après une semaine, les changements d'excitabilité perdurent chez les patients mais pas chez les témoins. La SMTr conduit donc chez les patients *de novo* à une diminution de l'excitabilité durable, tandis qu'elle provoque une augmentation de l'excitabilité du cortex moteur chez les sujets sains. La flexibilité du cortex moteur étudiée par l'intermédiaire des connexions prémotrice-motrice serait anormale chez les patients *de novo* ce qui suggère une plasticité anormale. Des anomalies des réseaux corticaux et des connexions cortico-corticales seraient présentes dès le début de la MP. La prise de L-dopa normalise la direction des changements obtenus dans le cortex moteur après la SMTr du cortex pré-moteur.

3.3.4. Apport de la SMT sur le stade précoce de la MP

Les études portant sur le début de la maladie se sont souvent focalisées sur l'hémisphère le plus atteint chez des patients *de novo* non traités (Strafella et al., 2000) (Buhmann et al., 2004) ou dans un groupe de patients au début de la maladie dont certains avaient arrêtés tout traitement depuis plusieurs semaines (Pierantozzi et al., 2001). Une seule étude parue très récemment s'est focalisée sur l'hémisphère sain de patients unilatéraux sans traitement (Shin et al., 2007). Peu d'études se sont

intéressées aux différences pouvant exister entre les deux hémisphères au début de la maladie (Bares et al., 2003) (Wu et al., 2007), les patients inclus dans ces études étaient par ailleurs pour certains sous traitement, dopaminergique (Wu et al., 2007) ou non (Bares et al., 2003).

Quoi qu'il en soit ces études révèlent que des anomalies de l'excitabilité sont présentes à un stade précoce de la maladie. Dans l'hémisphère atteint, l'inhibition précoce est réduite (Bares et al., 2003; Pierantozzi et al., 2001 ; Strafella et al., 2000). Des résultats contradictoires ont été observés concernant la facilitation, une augmentation (Buhmann et al., 2004) ainsi qu'une diminution (Bares et al., 2003; Strafella et al., 2000) ont été rapportées. L'inhibition tardive serait diminuée (Pierantozzi et al., 2001) ou inchangée (Bares et al., 2003). La période de silence bien que plus courte ne serait pas différente de celles observées chez des sujets sains (Pierantozzi et al., 2001).

Ces études n'ont pas réussi à montrer de différences d'excitabilité au repos (Bares et al., 2003) ou lors d'une contraction (Wu et al., 2007) entre les hémisphères et laissent supposer que si des différences existent, elles pourraient refléter un stade différent dans l'évolution de la maladie. L'hémisphère le moins atteint se comportant *a minima* comme l'hémisphère le plus atteint. Quoi qu'il en soit, ces études portaient sur des patients traités (Bares et al., 2003) par des substances non dopaminergiques et/ou portaient sur des patients asymétriques et non unilatéraux.

L'étude de Shin (Shin et al., 2007) parue très récemment suggère que des modifications de l'excitabilité précèdent l'apparition des signes moteurs. Il existerait un défaut de « surround inhibition », laissant supposer des modifications des circuits cortico-corticaux inhibiteurs, ainsi qu'une prolongation du mouvement, avant même l'apparition des signes moteurs. La « surround inhibition », est un mécanisme physiologique permettant de sélectionner une réponse appropriée. Ce mécanisme pourrait intervenir dans l'exécution sélective de mouvement (Mink, 1996). La perturbation de ce mécanisme pourrait résulter de mécanismes adaptatifs. L'exécution du mouvement chez le patient mettrait en jeu un réseau plus important ou différent dans le but de pallier le déficit de la voie thalamo-corticale, ce qui perturberait « la surround inhibition ». Cette étude portait uniquement sur l'hémisphère asymptomatique, il nous paraît donc justifié d'étudier les différences d'excitabilité chez des patients « de novo » unilatéraux afin d'évaluer les changements d'excitabilité de l'hémisphère asymptomatique et de comparer ces changements, s'ils existent, à ceux observés dans l'hémisphère atteint.

3.3.5. Apport de la SMT au stade des complications motrices

La plasticité peut aussi être étudiée à l'aide de la stimulation couplée associative ou « paired associative stimulation » (PAS) en anglais. Cette technique repose sur une stimulation du nerf, couplée à une SMT du cortex. L'effet de la PAS dépend de l'intervalle de temps entre la stimulation du nerf et du cortex, pour des intervalles de temps d'environ 25 ms, une augmentation de l'excitabilité du cortex moteur a pu être observée tandis qu'une diminution était observée pour un IIS de 10 ms (Wolters et al., 2003).

La PAS qui induit une augmentation rapide, durable, réversible de l'amplitude d'un PEM produit par la SMT, dépendante de l'activation des récepteurs NMDA peut être assimilée à la PLT Stephan et al 2000 (Wolters et al., 2003). Ce mécanisme de PLT induit par la PAS serait altéré chez des patients parkinsoniens (Morgante et al., 2006) avec et sans dyskinésies (Bagnato et al., 2005; Morgante et al., 2006). La L-dopa restaurerait une plasticité chez les patients non dyskinétiques mais pas chez les patients dyskinétiques (Morgante et al., 2006). Cette différence observée entre les 2 groupes serait due à la présence des dyskinésies. Ce déficit pourrait jouer un rôle dans la sélection de programmes moteurs non désirés conduisant à l'apparition des mouvements anormaux. Les auteurs de cette étude ont suggéré que comme la PAS était incapable de modifier la durée de la PS chez les patients dyskinétiques, sans et sous traitement, les systèmes inhibiteurs intracorticaux pouvaient être déficients chez ces patients et ce sont ces altérations qui conduiraient aux dyskinésies. Cette étude suggère aussi des différences spécifiques aux mouvements anormaux. Nous nous proposons donc de vérifier l'existence d'anomalies de l'excitabilité du cortex moteur spécifiques aux dyskinésies.

CHAPITRE 4. Objectifs

La SMT est un outil relativement facile d'utilisation, sans douleur pour le patient et qui donne accès à l'excitabilité des circuits intracorticaux. La plasticité, comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, peut se manifester par des réorganisations des réseaux moteurs, reflétées entre autre par des modifications structurelles, ou par des modifications de l'efficacité synaptique. De même, des différences dans l'excitabilité des circuits intracorticaux inhibiteurs ou facilitateurs au sein du cortex moteur, pourraient refléter des changements dans le fonctionnement ou l'organisation des réseaux de neurones, au sein du cortex moteur et/ou dans d'autres régions corticales ou sous-corticales participant à l'établissement du programme moteur.

Comme nous venons de le voir, il existe dans la MP des modifications de l'excitabilité du cortex moteur mais qui ne sont pas nécessairement spécifiques à la MP. Dans ce travail, la SMT sera utilisée en « simples » et « doubles » chocs pour évaluer des modifications de l'excitabilité du cortex moteur à deux moments clés de la MP : le stade précoce (chapitre 7, 8, 9) et le stade des complications motrices (chapitre 10). Ces modifications pourraient refléter des changements, bénéfiques ou non, au sein des circuits moteurs, révélant des mécanismes de compensation dans la maladie de Parkinson.

Avant d'étudier l'excitabilité du cortex moteur chez des patients *de novo* non traités, nous avons étudié les différences d'excitabilité entre les 2 hémisphères de 18 sujets sains. Cette étude, décrite dans le **chapitre 6** permettra d'évaluer l'effet de la préférence manuelle et d'établir des valeurs de références permettant des comparaisons entre le groupe de patients *de novo* et le groupe de sujets témoins.

Nous nous sommes ensuite intéressés au stade précoce de la MP et plus particulièrement à l'excitabilité du cortex moteur dans l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps apparemment sain de patients unilatéraux non traités. Cet hémisphère pourrait représenter un stade plus précoce de la MP. L'absence de signes moteurs pourrait être due à la présence de mécanismes de compensation qui ne sont pas encore dépassés. Son comportement pourrait aussi être *a minima* celui de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps présentant le déficit moteur. Les signes moteurs de la MP ne se manifesteraient pas en raison d'un seuil de dénervation insuffisant pour engendrer des anomalies.

Le **chapitre 7** est consacré à la comparaison de l'excitabilité des hémisphères, asymptomatique et symptomatique, des patients *de novo*, l'excitabilité étant évaluée chez 18 patients *de novo* et chez 18 sujets sains.

Dans ce chapitre, nous avons donc cherché à savoir, si des anomalies étaient présentes dans l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps apparemment sain, et si l'excitabilité de cet hémisphère était différente d'une part de l'excitabilité de l'hémisphère controlatéral, et d'autre part de l'excitabilité du cortex moteur évaluée chez des sujets témoins. Nous avons aussi cherché à confirmer ou infirmer, l'existence d'anomalies dans l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps présentant les signes moteurs chez les 18 patients *de novo*.

Un Dat-SPECT a de plus été réalisé chez 15 patients *de novo* et 8 sujets sains. Cet examen permet en effet de confirmer le diagnostic de la MP chez les patients et l'intégrité du striatum chez les témoins. Dans le **chapitre 7**, après avoir évalué le niveau de dénervation, reflété par la fixation du radiotracer ^{123}I -FP-CIT, chez ces 15 patients *de novo*, nous avons cherché de possibles corrélations entre le niveau de dénervation et l'excitabilité du cortex moteur d'une part et le niveau de dénervation et le déficit moteur (score et sous-scores moteurs de l'UPDRS) d'autre part.

Comme nous l'avons vu précédemment, bien que les signes soient unilatéraux au début de la maladie, la dénervation est quant à elle bilatérale. Nous avons constaté que chez certains patients *de novo*, le potentiel de liaison du radiotracer sur le putamen controlatéral à l'hémicorps apparemment sain paraissait normal. Une sous analyse des patients *de novo* ayant effectué un Dat-SPECT a donc été réalisée dans le **chapitre 8**.

Deux groupes de patients *de novo* ont été constitués en fonction du potentiel de liaison, normal ou non, du radiotracer sur le putamen controlatéral à l'hémicorps apparemment sain. L'hémisphère présentant une fixation dans la limite de la normalité, pourrait compenser la perte des neurones dopaminergiques et influencer l'excitabilité de l'hémisphère controlatéral. Dans le groupe de patients présentant une hypofixation bilatérale asymétrique sur le putamen, l'hémisphère le moins dénervé pourrait être le siège de compensation active, expliquant l'asymétrie des signes moteurs chez ces patients. Dans ce **chapitre 8**, nous avons donc étudié, pour un groupe de patients donné, les différences d'excitabilité entre les 2 hémisphères. Nous avons aussi comparé l'excitabilité des hémisphères entre les groupes.

Nous avons revu après la mise en place de leur traitement, certains patients ayant participé à l'étude présentée dans le chapitre 7. L'effet du traitement dopaminergique sur l'excitabilité des 2 hémisphères chez ces 10 patients est décrit dans **le chapitre 9**.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, les dyskinésies pourraient être le reflet de phénomènes de plasticité aberrants. Dans le **chapitre 10**, nous nous sommes donc intéressés à l'excitabilité du cortex moteur de 10 patients dyskinétiques. L'excitabilité du cortex moteur de ces patients a été comparée à l'excitabilité de 10 patients non-dyskinétiques de même stade ainsi qu'à l'excitabilité de 10 patients *de novo* non traités. Nous avons ainsi cherché d'éventuelles différences d'excitabilité dans l'hémisphère le plus atteint, reflétant des changements au sein des circuits intracorticaux et imputables à la présence des dyskinésies. De tels changements pourraient être le reflet d'une plasticité non fonctionnelle, inadaptée au niveau du comportement moteur.

DEUXIEME PARTIE - CONTRIBUTION PERSONNELLE

CHAPITRE 5. Sujets et Méthodes

Dans ce chapitre, nous décrivons l'appareil et les méthodes utilisées dans les différents protocoles expérimentaux. Les deux principales études décrites dans ce travail (chapitre7, chapitre10) portaient sur 2 stades de la MP. La première étude (chapitre 7), comprenait un groupe de patients considérés à un stade précoce de la maladie de parkinson ainsi qu'un groupe contrôle de sujets sains plus particulièrement étudié dans le chapitre 6. Les chapitres 8 et 9 sont des sous-analyses, les sujets décrits dans ces chapitres sont des patients ayant participé à l'étude décrite dans le chapitre 7.

La seconde étude (chapitre10) portait sur un stade avancé de la maladie, lors de l'apparition des complications motrices. Elle comprenait 2 groupes de patients de même stade (avancé), l'un présentant des dyskinésies et un autre groupe de patients ne présentant pas de mouvements anormaux ainsi qu'un certain nombre de patients *de novo*.

5.1. Population étudiée

Tous les participants, patients et sujets sains, ont reçu une lettre d'information et signé un formulaire de consentement éclairé. Les expérimentations réalisées ont été approuvées par le comité éthique du CHU de Nantes. Les volontaires sains ont été recrutés parmi les proches du personnel du CHU de Nantes, les proches des patients parkinsoniens et plus rarement parmi les membres du personnel du centre hospitalier.

5.1.1. Critères de sélection

5.1.1.1. Sujets sains

Les volontaires sains ne devaient pas présenter d'antécédents ou d'atteintes d'origine neurologique et notamment de crises d'épilepsie. La présence, de fragments métalliques dans le crâne ou la mâchoire, de pace maker, de pompe viscérale interne ou externe, était considérée comme des critères d'exclusion. De même, l'existence d'une insuffisance hépatique ou rénale modérée ou sévère, ou d'une allergie à l'iode ou à l'un de ses excipients ne permettaient pas aux sujets de participer à l'étude. Les sujets sains étaient appariés par l'âge aux patients *de novo*.

5.1.1.2. Etude portant sur le début de la maladie

Les patients inclus, hommes ou femmes, présentaient une maladie de Parkinson idiopathique (Critères de l'échelle United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank (UKPDSBB)). Ils ne devaient jamais avoir reçu de traitement, dopaminergique ou autre, à visée antiparkinsonienne, et présentaient une gêne fonctionnelle unilatérale. Les patients ne devaient pas présenter d'autres pathologies neurologiques et notamment de crises d'épilepsie. La présence de fragment métallique dans le crâne ou la mâchoire, de pace maker, pompe viscérale interne ou externe, était considérée comme des critères d'exclusion. De même, l'existence d'insuffisance hépatique ou rénale, modérée ou sévère, ou l'allergie à l'iode ou à l'un de ses excipients constituaient des critères d'exclusion.

5.1.1.3. Etude portant sur le stade des complications motrices

Les patients inclus, hommes ou femmes, présentaient une maladie de Parkinson idiopathique (Critères de l'échelle United Kingdom Parkinson Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) à un stade de gravité II à IV sur l'échelle de Hoehn et Yahr. Ils étaient sous traitement stable depuis au moins 4 semaines. Les patients présentaient une période de bonne correction thérapeutique d'au moins 2 heures. Les patients ne devaient pas avoir d'autres antécédents neurologiques et notamment de crises d'épilepsie. La présence de fragment métallique dans le crâne ou la mâchoire, d'un pace maker, pompe viscérale interne ou externe, était considérée comme des critères d'exclusion. Les patients sous, ou ayant été traités par des neuroleptiques ne pouvaient être inclus. Le groupe de patients présentant des mouvements anormaux, manifestait des dyskinésies de milieu de dose légères à modérées (UPDRS IV), permettant cependant la réalisation de la SMT. Le groupe de patients ne présentant pas de DDI de milieu de dose étaient appariés sur le nombre d'année d'évolution de la maladie de Parkinson et présentaient un score UPDRS IV nul pour l'ensemble des items.

5.2. Matériels et techniques utilisés

5.2.1. Evaluations neurophysiologiques

Dans ce travail, une bobine circulaire de 90 mm de diamètre a été utilisée. Elle était connectée à un stimulateur Magstim 200 (Magstim Company, Carmarthenshire, UK) pour la stimulation à simple impulsion et au stimulateur Bigstim (Magstim Company, Carmarthenshire, UK) pour la stimulation couplée. Les réponses motrices (PEM) étaient obtenues à l'aide d'électrodes de surface placées

(électrodes barre) sur l'abducteur du V (*ADM*). Les signaux étaient amplifiés (bande passante 30 Hz-3KHz) et enregistrés à l'aide d'un appareil Bravo (Nicolet, Madison, USA) pour l'analyse ultérieure.

La bobine était positionnée au dessus du vertex. Afin d'obtenir une réponse de l'ADM de la main droite, la bobine était placée « face A » vue de dessus. La bobine ainsi placée active préférentiellement l'hémisphère gauche et donc la main droite, le courant dans la bobine circule en sens inverse des aiguilles d'une montre et dans le sens des aiguilles d'une montre dans le cerveau. Afin d'obtenir une contraction du muscle gauche, et d'activer préférentiellement l'hémisphère droit, la bobine était alors retournée « face B » vers le haut, le courant circulait ainsi dans le cerveau dans le sens inverse des aiguilles d'une montre. Elle pouvait être légèrement déplacée, si nécessaire, à partir de sa position initiale afin d'obtenir la réponse de l'ADM de plus grande amplitude pour une intensité au dessus du seuil de 60 % à 70% de l'intensité maximale de sortie du stimulateur. L'emplacement était marqué avec un feutre et la bobine était fixée sur un bras afin de garder la même position tout au long de l'examen.

Chaque sujet était confortablement installé sur un lit avec un dossier inclinable. Pour l'étude portant sur le stade précoce de la MP, les deux hémisphères cérébraux ont été stimulés successivement tandis que pour l'étude portant sur le stade avancé de la MP, seul l'hémisphère le plus atteint (controlatéral à l'hémicorps présentant la gêne fonctionnelle la plus importante) était stimulé.

5.2.1.1. Contrôle de l'activité musculaire

L'activité du muscle étudiée était contrôlée à l'aide d'électrodes de surfaces à usage unique (Blue Sensor, Ambu, medicotest, Danemark) placées selon un montage bipolaire. L'électrode active était positionnée au dessus du ventre musculaire de l'abducteur du V et l'électrode de référence était en position distale à proximité du tendon ou de l'os. Les électrodes étaient connectées à un appareil Viking (Nicolet, Madison, USA) permettant d'amplifier (sensibilité 50 μ V) et de filtrer (bande passante 30Hz-3kHz) les réponses électromyographiques. L'expérimentateur pouvait ainsi avoir un contrôle visuel et sonore de l'activité musculaire durant la stimulation magnétique et s'assurer du repos musculaire lorsque celui-ci était nécessaire.

5.2.1.2. Paramètres évalués

Les paramètres évalués à l'aide de choc unique étaient le seuil moteur au repos (SMR) et la période de silence. Les doubles chocs ont été utilisés pour évaluer l'inhibition et la facilitation intracorticale pour des intervalles inter-stimuli, courts et long.

-Tests réalisés en choc unique

Le seuil d'apparition des réponses motrices était étudié au repos (SMR). Ce seuil était défini comme l'intensité de stimulation minimale capable d'évoquer des réponses de plus de 50 μ V d'amplitude mesurée de pic à pic, dans au moins la moitié de dix essais successifs, le muscle cible étant au repos.

La durée de la période de silence (PS) était évaluée lors de la contraction musculaire maximale possible par le patient. Elle était étudiée pour des intensités de stimulation croissante depuis une intensité de 10% du maximum de sortie de l'appareil jusqu'à une intensité de 100% par incréments de 10 %. La durée de la PS était mesurée à partir de l'artéfact de stimulation jusqu'à la reprise de l'activité musculaire. Trois essais reproductifs ont été réalisés et une moyenne de ces essais était effectuée pour chacune des intensités testées.

-Tests réalisés en double choc

L'inhibition et la facilitation intracorticale, respectivement IIC et FIC, ont été étudiées en appliquant successivement un stimulus conditionnant infraliminaire (SC) et un stimulus test supraliminaire (ST). L'intensité du stimulus conditionnant était fixée à 80% du seuil moteur au repos (0.8SMR). L'intensité du stimulus test était fixée à 1.2SMR. Les tests s'effectuaient alors que le muscle étudié était au repos. L'intervalle inter-stimulus (IIS) était de 3 ms pour l'inhibition intracorticale et de 15 ms pour la facilitation intracorticale.

Quatre stimulations reproductibles ont été effectuées dans chacune des conditions de stimulation, simple (ST seul) et stimulation couplée (SC suivi de ST). L'amplitude de chaque réponse était mesurée de pic à pic et une moyenne de la réponse conditionnée (obtenue lorsque SC était suivi de ST) et de la réponse contrôle (obtenue lorsque ST était appliqué seul), étaient réalisées pour chacun des IIS testés. L'amplitude de la réponse conditionnée était ensuite exprimée en pourcentage de la

réponse contrôle pour chacun des intervalles 3 et 15 ms pour évaluer respectivement le niveau d'inhibition (<100) et le niveau de facilitation (>100).

L'inhibition intracorticale était aussi étudiée pour un intervalle plus long entre les stimulations fixé à 100ms. Les deux stimuli, test et conditionnant, étaient alors supraliminaires et de même intensité. Deux intensités ont été testées et fixées successivement à 1.2SMR et 1.8SMR. Dans le reste du texte, l'excitabilité obtenue suite à 2 stimulations de 1.2SMR sera désignée par le terme inhibition tardive ou LICl « long interval intracortical inhibition ». Pour 2 stimulations de fortes intensités séparées par de longs intervalles, une facilitation peut être observée (Valzania et al., 1994), l'excitabilité obtenue suite à 2 chocs de forte intensité sera donc désignée pour des raisons de lisibilité, par le terme facilitation tardive.

Pour chaque intensité, quatre stimulations couplées reproductibles ont été effectuées. L'amplitude de chaque réponse était mesurée de pic à pic. L'amplitude de la première réponse, suite au SC, était considérée comme l'amplitude de référence (contrôle). L'amplitude de la réponse conditionnée était exprimée en pourcentage de l'amplitude de la réponse contrôle et une moyenne était effectuée pour l'ensemble des essais afin d'évaluer pour chacune des conditions testés, 1.2SMR ou 1.8 SMR, le niveau d'inhibition et le niveau de facilitation.

Chaque intervalle de temps (3, 15, 100 ms) entre les stimulation constituait un bloc indépendant dans lequel les 2 conditions de stimulation (seule, conditionnée) étaient comparées. Dans les différents blocs, nous avons comparé l'amplitude de la réponse contrôle entre les 2 hémisphères des patients *de novo* grâce au test de Wilcoxon. Dans chacun des blocs nous avons comparé l'amplitude du PEM contrôle des témoins et des hémisphères, HA et HS des patients *de novo* à l'aide d'une régression logistique conditionnelle.

5.2.2. Evaluations Cliniques

La motricité de l'ensemble des participants était évaluée à l'aide de la partie motrice (partie III) de l'échelle UPDRS (Unified Parkinson disease rating scale part III) (annexe). L'UPDRS a permis de déterminer le score moteur global des malades, ainsi que des sous-scores d'akinésie, rigidité, tremblement de chacun des hémicorps. L'évaluation motrice est filmée pour évaluation complémentaire en aveugle. Un score Hoehn et Yarh a aussi été établi.

Les mouvements anormaux des patients à un stade avancés ont été évalués en best ON (maximum d'amélioration sous L-Dopa). La présence et la sévérité des dyskinésies ont été évaluées à l'aide de l'échelle de Marconi. Le système d'évaluation prenait en compte les parties du corps suivantes : visage, cou, tronc et les 4 membres. Le score de sévérité pouvait aller de 0 à 4 (du moins au plus sévère). L'évaluation des DDI se faisait alors que le patient était au repos puis lorsqu'il effectuait un calcul mental (100 moins 7 moins 7...). L'évaluation des dyskinésies était enregistrée pour une évaluation complémentaire par un investigateur ne connaissant pas l'état ON (corrigé sous traitement) ou OFF (à jeun de traitement) du patient.

5.2.3. Calcul de la dose de traitement en équivalent DOPA

Cette dose d'équivalent en dopamine est calculée en admettant que 100 mg de lévodopa équivaut à ; 10 mg de bromocriptine, 5 mg de ropinirole, 1 mg de pergolide, 1 mg de lisuride, 50 mg de piribedil et 1 mg de pramipexole

5.2.4. Tomographie mono-photonique : Dat-SPECT

Afin de confirmer la perte dopaminergique chez les patients parkinsoniens *de novo* inclus dans ce travail nous avons réalisé un examen de tomographie mono-photonique (SPECT) à l'aide d'un traceur des transporteurs présynaptiques de la dopamine [¹²³I]-FP-CIT (DaTscan®; Nycomed Amersham, GE Healthcare, UK). L'examen a aussi été réalisé chez des sujets sains afin de confirmer l'intégrité des neurones dopaminergiques nigrostriataux chez ces témoins. Le Dat-SPECT est effectué en consultation externe dans le service de médecine nucléaire.

5.2.4.1. Acquisition

L'ioflupane ([¹²³I]-FP-CIT) est un analogue de la cocaïne qui présente une affinité élevée (K_i=3.5 nM) pour le transporteur présynaptique de la dopamine (TDA) et une plus faible affinité pour les transporteurs de la sérotonine (K_i=9.73 nM) (Abi-Dargham et al., 1996). Ce traceur se présente sous la forme d'une injection alcoolique à 5%. L'administration intraveineuse de l'ioflupane (110 et 180 MBq) se fait lentement dans une veine du bras. Une heure avant l'administration, le patient suit un traitement, à base de perchlorate de potassium (2 comprimés 400 mg) bloquant la fixation d'iode par la glande thyroïde, ce traitement est renouvelé 12 heures après.

L'acquisition des images en tomoscintigraphie se fait environ 4 heures après l'injection. Le patient est allongé sur le dos sur la table d'examen, les bras le long du corps. La tête est disposée dans une têtère pour assurer l'immobilité durant les 40 minutes de l'examen. L'acquisition des images se fait à l'aide d'une gammacamera à trois têtes (Siemens) munie d'un collimateur parallèle à haute résolution (angles de projection 120 pour un rayon de giration de 360°, 40 projections séparées de 3°, matrice 128x128, fenêtre d'énergie de 15% centrée sur 158 keV).

5.2.4.2. Traitement des données

Les images sont reconstruites sur la station MIRAGE (version V5.0, Segami corp) à l'aide d'une méthode de reconstruction itérative (OSEM, 6 itérations et 12 sous ensembles) une correction d'atténuation selon la méthode de Chang a de plus été appliquée. Les images sont ensuite réorientées suivant l'axe CA-CP à l'aide de 3 plans, frontal, horizontal et sagittal.

La quantification des activités dopaminergiques des striata a été réalisée dans les deux hémisphères à l'aide du logiciel Neurotrans 3D sur la station MIRAGE (version V5.0, Segami corp). Les images étaient recalées par rapport à un atlas de Talairach. Ce recalage s'effectuait manuellement à l'aide des trois plans de coupe (frontal, horizontal, sagittal). L'écartement et l'orientation des striata pouvaient être modifiés si nécessaire. Les potentiels de liaison des régions d'intérêt, Noyau Caudé et Putamen de chacun des hémisphères étaient calculés à l'aide de l'activité de référence du Cervelet selon la formule

Potentiel de liaison (PL) = [Activité zone d'intérêt - Activité zone de référence]/Activité zone de référence.

Une correction du volume partielle a été appliquée. La limite de normalité a été fixée à 4.5 en valeur corrigée. Cette limite a été établie à l'aide d'une courbe de ROC qui permet d'étudier les variations de la spécificité et de la sensibilité, du diagnostic pour différentes valeurs du seuil de discrimination (ici le potentiel de liaison). En dessous de cette valeur les potentiels de liaison sont anormaux.

5.3. Analyses statistiques

Pour les données neurophysiologiques (à l'exception de la période de silence) et pour les données de tomoscintigraphie, les comparaisons entre les hémisphères, dominant et non dominant, des témoins d'une part et les comparaisons entre l'hémisphère controlatéral et l'hémisphère ipsilatéral à l'hémicorps apparemment sain des témoins d'autre part, des tests de Wilcoxon ont été effectués. Pour les données de tomoscintigraphie, les différences entre les patients *de novo* et les témoins ont été évaluées à l'aide du test non paramétrique de Mann et Whitney.

Pour la comparaison des données neurophysiologiques, exception faite de la période de silence, entre les patients *de novo* et témoins (appariés par l'âge), une régression logistique conditionnelle a été utilisée. De même les comparaisons entre les patients dyskinétiques et non dyskinétiques (appariés par la durée de la MP) que ce soit à l'état ON ou à l'état OFF ont été réalisées à l'aide de la régression logistique conditionnée.

Une régression logistique a été utilisée pour les comparaisons des données neurophysiologiques entre les patients dyskinétiques et les patients *de novo* ou entre les patients non dyskinétiques et les patients *de novo*, quel que soit l'état ON ou OFF des patients dyskinétiques et des patients non dyskinétiques. Pour comparer les données cliniques (dyskinétiques vs *de novo* et non-dyskinétiques vs *de novo*) un test de Mann et Whitney a été effectué.

Pour comparer au sein d'un même groupe (patients dyskinétiques ou non-dyskinétiques ou *de novo* ou sujets sains) l'inhibition tardive et la facilitation tardive, le test de Wilcoxon a été utilisé.

Les effets du traitement sur les données neurophysiologiques et sur les données cliniques chez les patients *de novo* ainsi que chez les patients dyskinétiques ou non dyskinétiques étaient étudiés à l'aide du test de Wilcoxon.

La comparaison de la période de silence entre les 2 hémisphères des patients *de novo* a été réalisée à l'aide de modèles linéaires mixtes avec les sujets comme effet aléatoire et l'intensité (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100%) et l'hémisphère (controlatéral à l'hémicorps apparemment sain, ipsilatéral à l'hémicorps apparemment sain) comme effets fixes. Si le facteur hémisphère présentait un effet principal significatif, cet effet était testé à chacune des intensités à l'aide d'un test de Wilcoxon.

La comparaison entre les patients *de novo* et les sujets témoins a été effectuée à l'aide d'analyses séparées pour chacun des hémisphères (controlatéral à l'hémicorps apparemment sain ou ipsilatéral à l'hémicorps apparemment sain) avec les sujets comme effet aléatoire et l'intensité (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100%) et le groupe (*de novo*, témoins) comme effets fixes. Si le facteur groupe présentait un effet significatif, l'effet du groupe à chacune des intensités était évalué à l'aide d'une régression logistique conditionnelle.

La comparaison de la période de silence entre les patients dyskinétiques et non dyskinétiques dans chacune des conditions état ON et état OFF a été réalisée à l'aide de modèles linéaires mixtes avec les sujets comme effet aléatoire et l'intensité (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100%) et le groupe de patients (dyskinétiques, non dyskinétiques) comme effets fixes. Si le facteur groupe présentait un effet principal significatif, l'effet du groupe à chacune des intensités était évalué à l'aide d'une régression logistique conditionnelle.

Les comparaisons entre les groupes (dyskinétiques vs *de novo*, non dyskinétique vs *de novo*) ont été effectuées à l'aide de modèles linéaires mixtes séparés comme décrit dans le paragraphe précédent. Si le facteur groupe avait un effet principal significatif, l'effet du groupe à chacune des intensités était évalué à l'aide d'une régression logistique.

L'analyse de l'effet du traitement chez les patients dyskinétiques ou non dyskinétiques ou chez les patients *de novo* revus après traitement a été réalisée à l'aide d'un modèle linéaire mixte avec les sujets comme effets aléatoires et avec comme effets fixes l'intensité (10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100%) de la stimulation et l'état (OFF ou ON) des patients. Si le facteur « état » avait un effet significatif, l'effet du traitement pour chacune des intensités était évalué à l'aide du test de Wilcoxon.

Les corrélations entre les différents paramètres d'excitabilité (inhibition précoce et tardive, la période de silence obtenue pour une intensité maximale, facilitation, facilitation tardive) au sein d'un hémisphère donné ont été étudiées à l'aide du coefficient du rang de Spearman

Les relations entre le PL sur le Putamen ou sur le Noyau Caudé, au sein d'un hémisphère (asymptomatique ou symptomatique), et les paramètres d'excitabilité (ICI, IFC, LICl, SP max) obtenus dans l'hémisphère ipsilatéral, ont été analysées à l'aide du coefficient du rang de Spearman.

Les résultats sont présentés avec la moyenne \pm SEM. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R et le seuil de significativité des résultats des tests statistiques était toujours $p < 0.05$.

CHAPITRE 6. Etude de l'influence de la préférence manuelle sur l'excitabilité du cortex moteur chez les sujets sains à l'aide de la SMT.

6.1. Introduction

Dans ce chapitre, nous avons étudié l'excitabilité des hémisphères, dominant et non dominant, chez des sujets sains afin de déterminer l'existence d'une possible asymétrie de l'excitabilité corticale liée à la préférence manuelle.

La main dominante par rapport à la main non dominante, réalise des séquences de mouvements plus complexes de manière plus efficace et avec moins de variabilité en ce qui concerne les paramètres du mouvement comme l'amplitude ou la vitesse (Henkel et al., 2001; Phillips et al., 1999). Les doigts de la main dominante sont plus rapides et plus performants dans l'exécution de mouvements simples ou de tapping. Cette asymétrie au niveau comportemental, peut refléter une asymétrie dans le contrôle nerveux liée à la préférence manuelle ou encore des différences anatomiques et neurophysiologiques entre les 2 hémisphères, dominant et non dominant.

La littérature suggère en effet que le cortex moteur primaire (M1) est plus important dans l'hémisphère dominant que dans le non dominant. D'après les études en SMT, l'aire de représentation des muscles de la main dominante serait plus importante (Triggs et al., 1999), d'autres études ne rapportent cependant pas cette asymétrie (Cicinelli et al., 2000 ; Classen et al., 1998). Dans l'hémisphère gauche, M1 a moins de tissu cortical occupé par les corps cellulaires et possède un grand volume occupé par les fibres. Le volume plus important de neuropiles dans l'hémisphère gauche, suggère des connexions horizontales plus importantes dans cet hémisphère (Amunts et al., 1996). Dans la population générale le nombre de droitier est plus important, l'hémisphère gauche est donc plus souvent l'hémisphère dominant.

Les connexions intracorticales plus importantes dans M1 de l'hémisphère dominant, supportent des interactions plus complexes entre les représentations de mouvements dans cet hémisphère. Cette organisation permettrait dans l'hémisphère dominant des interactions, inhibitrices et excitatrices, entre les représentations élémentaires du mouvement, responsables d'une plus grande efficacité avec la pratique.

Ces asymétries comportementales et anatomiques pourraient aussi se refléter dans une asymétrie de l'excitabilité corticale motrice. Il nous paraît important d'évaluer l'effet de la préférence manuelle, cet effet pouvant en effet s'ajouter ou masquer les conséquences de la dénervation étudiées chez les patients parkinsoniens. De plus, l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps apparemment sain des patients *de novo* que nous avons inclus dans notre étude, n'est pas toujours l'hémisphère dominant. Il nous faut donc évaluer l'effet de la préférence manuelle sur l'excitabilité afin de mieux appréhender les futures comparaisons entre les hémisphères, controlatéral et ipsilatéral, à l'hémicorps apparemment sain, des patients *de novo* parkinsoniens d'une part et les comparaisons patients-sujets sains d'autre part.

6.2. Méthodologie

Nous ne reviendrons pas en détail sur la méthodologie utilisée dans ce protocole expérimental. Le lecteur peut se référer au chapitre précédent pour plus de détail. En bref, au cours d'une seule session d'examen, les 2 hémisphères, dominant (HD) et non dominant (HND), de chaque sujet ont été stimulés successivement à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne.

Pour chaque hémisphère, le seuil moteur, au repos (SMR) a été recherché et nous avons étudié l'évolution de la durée de la période de silence en augmentant progressivement l'intensité de stimulation (exprimée en fonction du pourcentage de sortie du stimulateur) par pallier de 10% à partir de 10% jusqu'à l'intensité maximale ($I_{max}=100\%$). Des stimulations couplées à des intervalles de temps différents entre les stimulations IIS (3, 15, 100ms) ont été réalisées afin d'évaluer respectivement, l'inhibition intracorticale (IIC), la facilitation intracorticale (FIC), l'inhibition et la facilitation tardive.

La population de sujets normaux étudiés, était formée de 18 sujets droitiers selon le questionnaire sur la préférence manuelle d'Edimbourg (Oldfield 1071) avec un quotient de latéralité ($QL=0.85\pm 0.04$ allant de 0.4 à 1). Le groupe était constitué de 8 femmes et 10 hommes âgés de 42 à 70 ans. L'âge moyen du groupe était de 53.3 ± 1.9 ans.

6.3. Résultats

6.3.1. Seuils moteurs

Le seuil moteur des hémisphères dominant (HD) et non dominant (HND) était équivalent (HD $49.4 \pm 1.2\%$ vs HND $49.7 \pm 1.5\%$) lorsque le muscle étudié l'abducteur du V était au repos.

6.3.2. La stimulation couplée

Le niveau d'inhibition précoce ainsi que le niveau d'inhibition tardive ne différaient pas entre les deux hémisphères, HD et HND. La FIC, plus importante dans l'HD que dans l'HND, n'était cependant pas statistiquement différente entre les 2 hémisphères (Tableau 6.1). La facilitation tardive n'était pas différente entre les 2 hémisphères (Tableau 6.1).

Tableau 6.1. Amplitude des potentiels évoqués moteurs conditionnés dans les hémisphères, dominant et non dominant, suite à la stimulation couplée à des intervalles de temps de 3, 15 et 100 ms entre les deux stimulations. Les résultats sont désignés par la moyenne \pm SEM

Intervalles de temps entre les stimulations (ms)	Intensités : Stimulus conditionnant- Stimulus test (%SMR)	Amplitude des potentiels évoqués moteurs (% de la réponse contrôle)	
		Hémisphère dominant	Hémisphère non dominant
3	80 - 120	33.5 ± 3.4	39.8 ± 5.3
15	80 - 120	186.7 ± 5.3	167.3 ± 13.9
100	120 - 120	20.6 ± 9.5	16.31 ± 6.21
	180 - 180	117.4 ± 14.4	121.9 ± 18.1

6.3.3. La période de silence

L'analyse à l'aide d'un modèle linéaire mixte a montré que la période de silence augmentait progressivement avec l'intensité de stimulation ($p < 0.0001$) dans les deux hémisphères. Il n'existait pas d'effet Hémisphère significatif (Figure 6.1). L'effet de l'augmentation de l'intensité apparaissait cependant significativement différent entre les hémisphères, dominant et non dominant, il existe une interaction intensité x Hémisphère significative ($p < 0.05$).

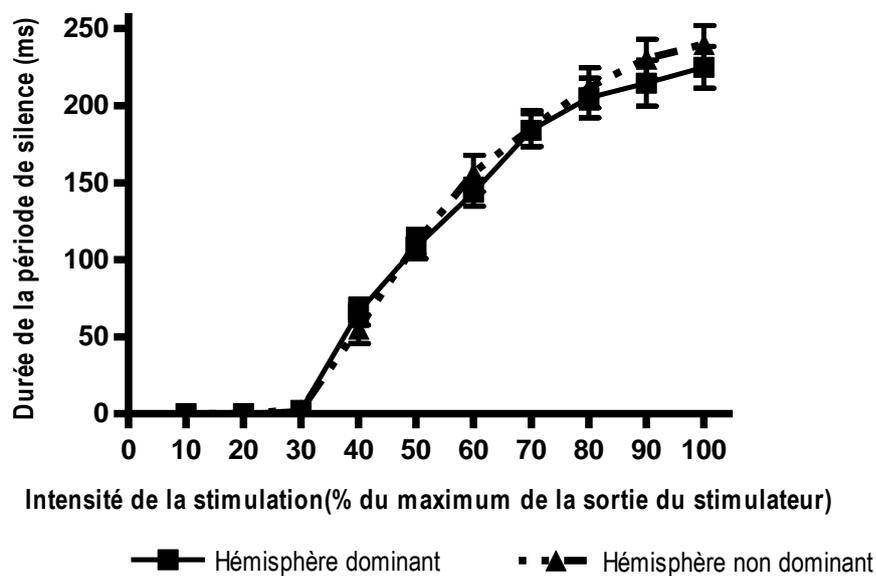


Figure 6.1. Evolution de la période de silence au sein des hémisphères, dominant et non dominant, des sujets témoins en fonction de l'augmentation de l'intensité. La barre d'erreur indique la SEM.

6.4. Discussion

Dans ce travail nous n'avons pas constaté d'asymétrie entre l'HD et l'HND concernant, le seuil moteur au repos, l'IIC, la FIC, l'inhibition tardive et la facilitation tardive. La durée de la période de silence semblait dans l'ensemble ne pas différer entre les 2 hémisphères. Bien que ce dernier résultat doive être nuancé par l'existence d'une interaction significative entre l'hémisphère stimulé et l'intensité de la stimulation.

L'absence de différence concernant le seuil d'intensité nécessaire pour engendrer un potentiel évoqué moteur (PEM) dans l'ADM est en accord avec un certain nombre d'études qui n'ont pas montré de différence du seuil lié à la préférence manuelle dans des muscles de la main (Cicinelli et al., 1997 ; Civardi et al., 2000 ; Priori et al., 1999 ; Semmler et Nordstrom, 1998 ; Triggs et al., 1999 ; Ziemann et Hallett, 2001) ou dans des muscles proximaux du bras (Macdonell et al., 1991).

Certaines études ont cependant rapporté une asymétrie entre les hémisphères, dominant et non dominant, concernant le seuil moteur de muscles intrinsèques de la main (Cantello et al., 1992 ; Macdonell et al., 1991 ; Triggs et al., 1994) qui pourrait être de plus liée à l'âge, du moins chez les sujets jeunes ou d'âge moyen (Hammond, 2002). Le seuil moteur serait plus bas dans l'HD de sujets droitiers (Macdonell et al., 1991). Cette asymétrie s'expliquerait par une plus grande sommation spatiale des effets excitateurs de la SMT dans l'HD due, dans cet hémisphère, à une plus grande dispersion des cellules de sortie associée à une plus grande densité de fibres.

Nous n'avons pas non plus, en accord avec un certain nombre de travaux antérieurs (Cicinelli et al., 2000 ; Maeda et al., 2002), trouvé de différence d'IIC entre les hémisphères liée à la préférence manuelle. Dans certains travaux antérieurs, des résultats non concluants ont cependant été rapportés concernant l'effet de la préférence manuelle sur l'excitabilité corticale et notamment sur l'inhibition intracorticale (IIC) et la période de silence. Ainsi certaines études antérieures ont montré une IIC plus importante dans l'HD que dans l'HND chez des sujets droitiers (Civardi et al., 2000 ; Hammond et al., 2004) et non chez des gauchers (Civardi et al., 2000). Cette inhibition précoce plus puissante dans l'hémisphère dominant pourrait jouer un rôle dans le fractionnement du mouvement et participer à la capacité plus importante de la main dominante à séquencer les mouvements de manière efficace. Les travaux menés par Ilic en 2004 quant à eux indiquent que chez des sujets droitiers l'HD est gouverné par un tonus inhibiteur moins important que l'HND (Ilic et al., 2004).

Le passage entre les effets inhibiteurs et facilitateurs dépend de l'intensité du stimulus conditionnant et de l'intervalle de temps entre les stimuli. Les différences observées entre les hémisphères, dominant et non dominant, peuvent aussi dépendre de ces mêmes paramètres. Ainsi des différences entre les hémisphères ont été observées pour des intensités du stimulus conditionnant de 0.4 ou 0.5SM. Ces différences ne s'observaient plus pour des intensités plus importantes du stimulus conditionnant 0.6 ou 0.9SM (Hammond et al., 2004). L'absence de différence entre l'HD et l'HND dans notre étude pourrait être due à l'intensité du stimulus conditionnant 0.8 SMR trop importante pour observer des différences entre les hémisphères.

Dans l'ensemble nous n'avons pas trouvé de différence entre la durée de la période de silence évaluée dans l'HD et celle évaluée dans l'HND, en accord avec les travaux menés par Braune et ses collaborateurs (Braune et Fritz, 1996). Une conclusion définitive est cependant rendue difficile puisque la période de silence (PS) ne semble pas dans les 2 hémisphères, augmenter de la même façon, parallèlement à l'augmentation de l'intensité de stimulation. En effet, la période de silence pour de fortes intensités de stimulation et notamment pour l'intensité maximale de sortie de l'appareil, tend à être plus courte dans l'HD (224.9 ± 13.6) que dans l'HND (239.8 ± 12.3). De plus, l'étude antérieure de l'effet de la préférence manuelle sur la durée de la PS chez des gauchers et des droitiers suggère que la période de silence est plus courte (Priori et al., 1999) et apparaît pour une plus faible intensité (Lo et Fook-Chong, 2005) dans l'hémisphère dominant.

Il est possible que le type de tâche effectuée pour mesurer la période de silence ne permette pas d'observer l'asymétrie. La période de silence est en effet plus longue lors de la manipulation d'objets que lors d'une simple contraction, suggérant un plus grand engagement de l'inhibition intracorticale durant des mouvements fractionnés que durant des changements lents et statiques de l'activation du muscle (Hess et al., 1999). Toutefois cela nous paraît peu vraisemblable, puisque l'étude menée par Priori et ses collaborateurs (Priori et al., 1999) avait été effectuée à l'aide d'une simple contraction.

Nous n'avons pas observé d'asymétrie concernant l'inhibition tardive entre l'HD et l'HND à la différence des travaux menés par Hammond et ses collaborateurs qui suggèrent une inhibition tardive plus forte apparaissant plus rapidement dans l'hémisphère dominant que dans l'hémisphère non dominant (Hammond et Garvey, 2006).

Les résultats de notre étude concernant l'inhibition précoce et tardive ont été obtenus avec des muscles au repos. Il est possible que la contraction musculaire facilite l'observation de différences préexistantes mais difficilement observable lorsque le muscle est relâché (limitant le contrôle sélectif des muscles de la main). L'asymétrie est plus évidente lors de mouvements qui nécessitent une coordination spatiale et temporelle, ce qui pourraient expliquer l'absence d'asymétrie de l'excitabilité liée à la préférence manuelle chez les sujets sains inclus dans notre étude. L'asymétrie de la période de silence observée par Priori et ses collaborateurs pourrait aussi être due, à une implication plus importante du système corticospinal de l'hémisphère non dominant dans la genèse de la contraction tonique (Priori et al., 1999). On peut alors supposer que les sujets de notre étude ne sont pas des droitiers à 100% ce qui pourraient expliquer cette absence de franche asymétrie concernant la durée de la période de silence. Le quotient de latéralité pourrait donc expliquer ces résultats, cela semble peu vraisemblable cependant puisque même si 3 des sujets présentent un coefficient inférieur à 0.65, la majorité des sujets (12 patients) présentent un QL supérieur à 0.8.

Bien que nous n'ayons pas observé un effet de la préférence manuelle sur l'excitabilité corticale motrice de nos 18 sujets sains, cet effet ne peut être complètement exclu. Quoiqu'il en soit, nous avons décidé lors des futures comparaisons entre les hémisphères des patients parkinsoniens *de novo* et des sujets témoins, d'utiliser chez les sujets témoins la moyenne des hémisphères, HD et HND. Nous avons fait ce choix en raison de l'absence d'une franche asymétrie d'excitabilité entre les 2 hémisphères, HD et HND, des témoins. Ce choix a aussi été orienté par la localisation de la dénervation initiale (hémisphère controlatéral à l'hémicorps présentant une gêne fonctionnelle) chez les sujets parkinsoniens *de novo*. Les patients parkinsoniens inclus dans l'ensemble de ce travail n'étaient en effet pas tous atteints au niveau de leur hémisphère dominant. On peut donc s'interroger sur les conséquences différentes ou non d'une lésion selon la préférence manuelle. Ces conséquences sont elles identiques selon la localisation (hémisphère dominant ou non dominant) de la lésion prédominante. Notre effectif ne nous permet pas de répondre à cette question. Les études antérieures n'ont pas forcément abordé cette problématique, l'intérêt du physiologiste s'étant porté sur l'effet de la dénervation sans forcément tenir compte des possibles interactions entre la dénervation et la dominance.

CHAPITRE 7. Etude en SMT de l'excitabilité des hémisphères, asymptomatique et symptomatique, de patients *de novo* non traités.

7.1. Introduction

Dans ce chapitre nous avons étudié les asymétries possibles d'excitabilité entre les hémisphères, controlatéral et ipsilatéral à l'hémicorps apparemment sain, de patients parkinsoniens *de novo*. L'asymétrie du déficit moteur, pourrait en effet être reflétée par une asymétrie d'excitabilité du cortex moteur entre les 2 hémisphères. L'absence de gêne fonctionnelle observée sur un hémicorps au début de la maladie de Parkinson alors que la dénervation, bien qu'asymétrique est bilatérale (Marek et al., 1996 ; Rakshi et al., 1999 ; Schwarz et al., 2000), pourrait être la conséquence soit du maintien d'un fonctionnement normal de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps apparemment sain (en raison d'un niveau de dénervation insuffisant) soit de mécanismes d'adaptation mis en place au sein de cet hémisphère. Ces mécanismes mis en place pour maintenir l'invariant fonctionnel (une sortie motrice normale), seraient refléter par des modifications d'excitabilité.

Des études antérieures ont révélé que des anomalies d'excitabilité existaient précocement dans les deux hémisphères de patients parkinsoniens, prédominants dans l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps symptomatique (Bares et al., 2003 ; Cantello et al., 2007). Dans ce chapitre, nous chercherons aussi à confirmer l'existence de ces changements précoces au sein de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps symptomatique, chez des patients parkinsoniens *de novo* n'ayant jamais reçu de traitement antiparkinsonien, dopaminergique ou non.

Nous avons aussi évalué le niveau de dénervation dans le STR le noyau caudé et le putamen dans chacun des hémisphères, afin d'établir de possibles corrélations entre le niveau de dénervation et la gêne fonctionnelle d'une part et entre le niveau de dénervation et l'excitabilité d'autre part. Les résultats décrits dans ce chapitre font l'objet d'un manuscrit en préparation lors de la rédaction de cette thèse.

7.2. Méthodologie

Nous avons recruté 18 patients parkinsoniens *de novo* (7 femmes, 11 hommes, âgés de 39 à 68 ans, âge moyen 56.3 ± 2.1 ans), 17 des patients étaient considérés comme droitiers selon le questionnaire de préférence manuelle d'Edimbourg (Oldfield 1971).

Nous avons effectué une évaluation du déficit moteur à l'aide de la partie III de l'UPDRS en considérant que chacun des items pouvait être coté de 1 à 4 par pas de 0.5. En plus du score moteur UPDRS total, nous avons établi le score des membres supérieurs et le score de chacun des hémicorps. Le score du membre supérieur comprenait les items le concernant (20, 22, 23, 24, 25). Le score de chacun des hémicorps comprenait les items 20, 22, 23, 24, 25 26, il est désigné comme score UPDRS latéralisé dans la suite du texte.

Un score maximal de 1 sur le membre supérieur considéré comme « sain » était toléré et l'hémisphère controlatéral à ce dernier est appelé dans le reste du texte « hémisphère asymptomatique » (HA). L'hémisphère ipsilatéral est quant à lui, désigné par le terme hémisphère symptomatique (HS). Les 18 patients inclus ne recevaient aucun traitement antiparkinsonien au moment de leur participation. La population de sujets témoins était constituée des 18 sujets étudiés dans le chapitre précédent. Les patients et les témoins étaient appariés sur l'âge.

Nous ne reviendrons pas en détail sur la méthodologie utilisée pour la stimulation magnétique transcrânienne. Le protocole expérimental est identique à celui utilisé dans le chapitre précédent et les détails des paramètres de stimulation ont été décrits dans le chapitre 5. En bref nous avons testé le seuil moteur au repos (SMR), l'inhibition intracorticale précoce, la facilitation intracorticale (FIC), l'inhibition tardive (LICI) et la facilitation tardive, la période de silence pour une intensité croissante de 10% à 100% du maximum de sortie de l'appareil. Les deux hémisphères, HA et HS, ont été successivement stimulés au cours d'une même session d'examen et comparés entre eux ainsi qu'à la moyenne des deux hémisphères (dominant et non dominant) des sujets témoins.

Une tomoscintigraphie cérébrale (Dat-spect) dont la méthodologie est décrite en détail dans le chapitre 5 a été effectuée chez 15 des patients parkinsoniens *de novo* avant l'initiation de leur traitement antiparkinsonien et chez 8 des sujets témoins. La SMT et la scintigraphie cérébrale ont été réalisées au cours de deux journées différentes d'examen. Le potentiel de liaison (PL) de l'ioflupane sur le putamen et le noyau caudé, dans chaque hémisphère des patients parkinsoniens, ainsi que dans chaque hémisphère des sujets témoins, est déterminé pour les futures comparaisons entre hémisphère et entre patients-témoins.

Une moyenne des PL sur les putamens, droit et gauche, ainsi qu'une moyenne des PL sur les noyaux caudé, droit et gauche, ont été effectuées chez les patients *de novo*. Ces PL « moyens » sont désignés par PL_{NCm} pour le noyau caudé et PL_{Pm} pour le putamen. Les relations entre les PL moyens

et les données cliniques (UPDRS total, rigidité : item 22, bradykinésie : items 31 et 23-26, tremblement item 20-21) sont étudiées à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson (après vérification des conditions de normalité par le test de Kolmogorov-Smirnov).

De même, les relations entre les PL sur le putamen ou le noyau caudé au sein d'un hémisphère donnée (asymptomatique ou symptomatique) et les sous-scores moteurs de l'hémicorps controlatéral à cet hémisphère (tremblement : item 20, rigidité : item 22, bradykinésie 23-26, score total de l'hémicorps symptomatique, sous-score spécifique du membre supérieur) ou le score moteur UPDRS total sont étudiés à l'aide du coefficient de corrélation du rang de Spearman.

Les corrélations entre les potentiels de liaison de l'ioflupane sur le putamen ou le noyau caudé (PL moyen et PL latéralisé) et les données neurophysiologiques (IIC, FIC, LIC1, facilitation tardive, période de silence obtenue pour l'intensité maximale de stimulation, PS max) ont aussi été étudiées, à l'aide du coefficient du rang de Spearman.

7.3. Résultats

Les données démographiques et cliniques des patients parkinsoniens sont rapportées dans le Tableau 7.1. Onze des patients présentaient un déficit moteur sur leur membre supérieur dominant. La durée moyenne de la maladie était 14 ± 2.3 mois (de 3 à 36 mois). Le score UPDRS total des patients *de novo* était 10.9 ± 1.1 . Le score moteur UPDRS était significativement différent entre le membre supérieur ipsilatéral (5.06 ± 0.5) et le membre controlatéral (0.5 ± 0.1) ($p < 0.001$) à HA. Les scores des hémicorps, asymptomatique et symptomatique, respectivement 0.75 ± 0.25 et 5.5 ± 0.5 étaient significativement différents ($p < 0.01$). Une légère gêne fonctionnelle pouvait aussi exister chez les sujets témoins, ainsi le score moteur total des sujets témoins était 0.37 ± 0.11 .

Tableau 7.1. Données démographiques et cliniques des patients parkinsoniens *de novo*

Sujets	Age (année)/ Sexe	Durée de la maladie (mois)	Côté gène fonctionnelle/Préférence manuelle	UPDRS score moteur	Score MS Sain/Atteint	Score Hémicorps sain	Score Hémicorps atteint	H&Y	signe
1	62/M	24	D/D	23	1/5	4	6	1.5	AT
2	64/F	24	D/D	3,5	0/0.5	0	0.5	1	T
3	58/M	36	D/D	10	0/3	0	6	1	T
4	55/M	9	G/D	12	0/4	0	7	1	AT
5	68/M	24	D/D	3	0/1	0	1	1	T
6	41/M	24	D/D	13	0/4.5	0	6	1.5	AT
7	53/M	13	G/D	13	1/4	1.5	6.5	1.5	AT
8	39/M	10	G/G	13,5	0/5	0	8.5	1	AT
9	58 /M	10	D/D	8	1/3.5	1	5.5	1.5	AT
10	61 /M	24	G/D	8	0/1.5	0	4	1.5	AT
11	58/ F	2	D/D	8.5	1/2.5	1	3	1.5	A
12	49/ M	18	D/D	13	0.5/4.5	1.5	4.5	1.5	A
13	66/ F	3	G/D	13.5	0.5/5	0,5	7	1.5	AT
14	43/ F	3	G/D	9.5	1/4	1	5.5	1.5	AT
15	67/ F	6	D/D	11.5	1/5	1.5	9	1	AT
16	57/ F	6	G/D	8	0.5/2	0.5	4.5	1.5	AT
17	50/ F	5	G/D	15	1/6	2	8	1.5	A
18	65/ M	11	D/D	8	0/6	0	6	1	AT

UPDRS Unified Parkinson disease rating scale part III : score moteur total; Score membre supérieur : somme des items de l'échelle UPDRS 20, 22, 23, 24, 25 concernant le membre supérieur ; Score UPDRS latéralisé : somme des items de l'échelle UPDRS 20, 22, 23, 24, 25 26 (membre supérieur et membre inférieur); H&Y : score hoehn et Yarh. Signe moteur : A : akinésie, T : tremblement.

7.3.1. Résultats neurophysiologiques

Le seuil moteur de l'hémisphère asymptotique (HA) était équivalent à celui de l'hémisphère symptomatique (HS) lorsque le muscle était relâché (SMR_{HA} : 50.5±2.2% vs SMR_{HS} : 50.3±2.0%). Les seuils moteurs ne différaient pas entre les patients, quel que soit les hémisphères (HA, HS) et les sujets témoins (SMR_{témoin} : 49.6 ±0.9%).

Le niveau d'inhibition intracorticale (IIC), apparaissait moins important dans l'HA (48.2±8.3%) que dans l'HS (37.8±6.1%) mais cette différence n'était pas significative (Figure 7.1). L'IIC dans l'HA (48.2±8.3%) tendait à être moins importante que l'inhibition évaluée chez les sujets témoins (36.6±3.1%) (régression logistique conditionnelle, p=0.09) (Figure 7.1). Le niveau d'IIC observé dans l'HS des patients (37.8 ±6.1%) était similaire à celui évalué chez les témoins (36.6±3.1%).

Pour une intensité de stimulation de 1.2SMR, l'amplitude du PEM contrôle évaluée lors du test de double choc séparé par un IIS de 3 ms, était similaire entre les hémisphères, HA (271.5±47.5µV) et HS (276.1±42.4 µV) des patients *de novo*. Aucune différence significative n'était observée entre l'amplitude du PEM contrôle des sujets témoins (198.4 ± 33.46 µV) et l'amplitude du PEM contrôle des patients parkinsoniens quel que soit l'hémisphère, HA ou HS, considéré.

Il n'existait pas d'asymétrie significative entre l'HA et l'HS concernant la FIC. Le niveau de facilitation était équivalent entre les deux hémisphères HA (169.9±19.7%) et HS (164.6±12.6%) des patients *de novo*. Le niveau de facilitation n'était pas différent significativement bien que moins important chez les patients quel que soit l'hémisphère stimulé (HA, HS) que chez les témoins (177±11.2%).

L'amplitude du PEM contrôle évaluée lors du test de double choc séparé par un IIS de 15 ms, était similaire entre les hémisphères, HA (241.5±35.5 µV) et HS (351.9±80.8 µV) des patients *de novo*. L'amplitude du PEM contrôle était plus importante dans l'HS que chez les témoins (168.4±22 µV) (p<0.05).

L'inhibition tardive mesurée dans l'HA (16.1±5.4%) et l'HS (18.5±5.4%) n'était pas significativement différente. De même il n'existait pas de différence entre les patients, quel que soit l'hémisphère stimulé (HA, HS) et les témoins (18.5±5.4%) concernant LICl (Figure 7.2).

Aucune différence significative n'était observée entre les hémisphères, HA (224.5±65.5µV) et HS (473.4±125.3µV) concernant l'amplitude du PEM contrôle des patients *de novo*. L'amplitude du

stimulus test mesurée dans l'HS des patients *de novo* tendait à être plus grande que chez les sujets témoins ($473.4 \pm 125.3 \mu\text{V}$ vs $215.6 \pm 30.2 \mu\text{V}$, $p=0.06$) tandis que celle évaluée dans HA n'était pas différente significativement.

Concernant l'excitabilité évaluée pour 2 stimulations successives de fortes intensités (1.8SMR) séparés par un long intervalle (100 ms), aucune asymétrie n'était observée entre les hémisphères, asymptomatique ($90 \pm 11\%$) et symptomatique ($94.3 \pm 9.7\%$) des patients parkinsoniens *de novo*. Pour ces mêmes paramètres de stimulation (IIS 100 ms ; SC=ST=1.8SMR), aucune différence significative n'était observée entre l'excitabilité corticale des patients et des témoins ($119.7 \pm 11.1\%$) (Figure 7.2).

On constate cependant que chez les sujets témoins l'amplitude de la réponse conditionnée est supérieure à 100 tandis qu'elle est inférieure à 100 chez les patients *de novo* quel que soit l'hémisphère (HA, HS) stimulé. Chez les patients l'augmentation de l'intensité a toutefois diminué l'inhibition de manière significative quel que soit l'hémisphère HA ($16.1 \pm 5.4\%$ vs $90 \pm 11\%$, $p < 0.001$) ou HS ($18.5 \pm 5.4\%$ vs $94.3 \pm 9.7\%$, $p < 0.001$). Cet effet de l'augmentation de l'intensité (différence d'excitabilité entre la réponse obtenue à 1.8 SMR et celle obtenue à 1.2 SMR) tendait à être moins important dans l'HA ($73.9 \pm 10\%$) des patients que chez les témoins ($101.2 \pm 10\%$) ($p=0.087$).

Pour une intensité de 1.8SMR, l'amplitude dans du PEM contrôle dans HS est plus grande que celle évaluée dans l'HA ($890.3 \pm 162.2 \mu\text{V}$ vs 524.4 ± 87.5 , $p < 0.05$), elle est aussi plus grande que celle évalué chez les témoins ($890.3 \pm 162.2 \mu\text{V}$ vs $439.3 \pm 54.2 \mu\text{V}$, $p < 0.05$). Aucune différence significative n'était constatée entre l'amplitude du PEM contrôle des sujets témoins ($439.3 \pm 54.2 \mu\text{V}$) et celui évalué dans l'HA des patients *de novo*.

Chez les patients parkinsoniens, le modèle linéaire mixte indiquait que l'effet hémisphère (HA ; HS) n'était pas significatif et que la période de silence augmentait avec l'intensité de stimulation dans HA et dans HS ($p < 0.0001$). Il n'existait pas d'interaction intensité x Hémisphère significative (Tableau 7.2). Les analyses séparées entre les hémisphères patients (HA ou HS) et la moyenne des hémisphères témoins ont révélé que la durée de la période de silence n'était pas différente significativement entre les patients quel que soit l'hémisphère stimulé (HA, HS) et les témoins. De plus il n'existait pas d'interaction groupe x intensité significative (Figure 7.3).

Aucune donnée neurophysiologique n'était corrélée aux données cliniques chez les 18 patients *de novo* que cela soit dans HS ou HA, que les données soient latéralisées ou non.

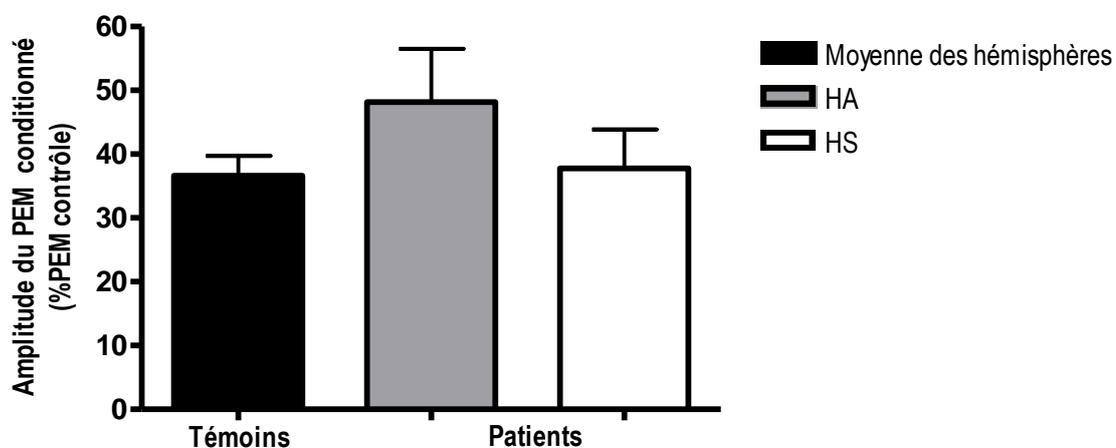


Figure 7.1. Inhibition intracorticale produite à l'aide de deux stimulations successives séparées par un intervalle de temps de 3 ms au sein des hémisphères, asymptomatique (HA) et symptomatique (HS), de patients parkinsoniens *de novo* non traités et chez des sujets contrôles. Les données des témoins représentaient la moyenne des hémisphères, dominant et non dominant. Le niveau d'inhibition est exprimé en pourcentage du potentiel évoqué moteur (PEM) contrôle et la barre d'erreur représente la SEM. Le niveau d'inhibition au sein de l'HA tendait à être moins important que chez les sujets témoins ($p=0.09$).

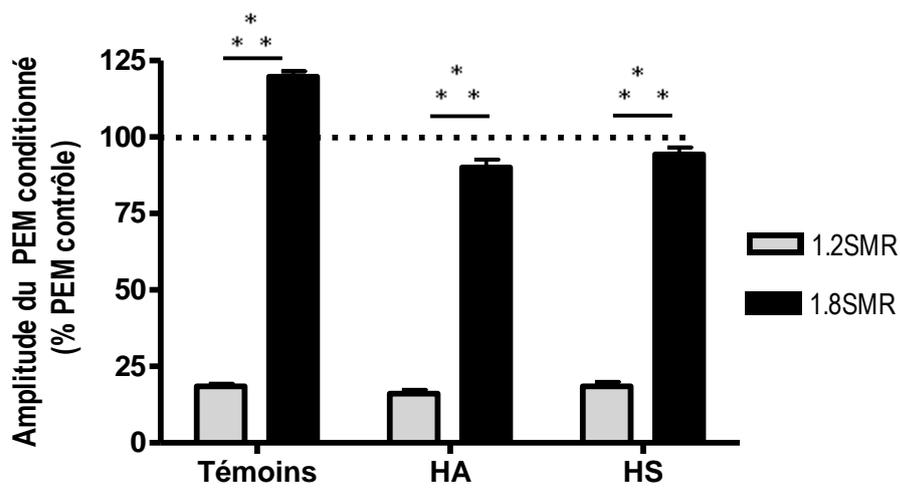


Figure 7.2. Evolution de l'excitabilité au sein de l'HA et l'HS chez les patients *de novo* et chez les sujets témoins lors de tests de double choc séparé par un intervalle de 100 ms réalisés pour deux intensités de stimulations (1.2SMR,1.8 SMR). La barre d'erreur représente la SEM et*** $p < 0.01$. On constate que chez les témoins l'amplitude de la réponse conditionnée est supérieure à 100%, pour des intensités de stimulation de 1.8SMR

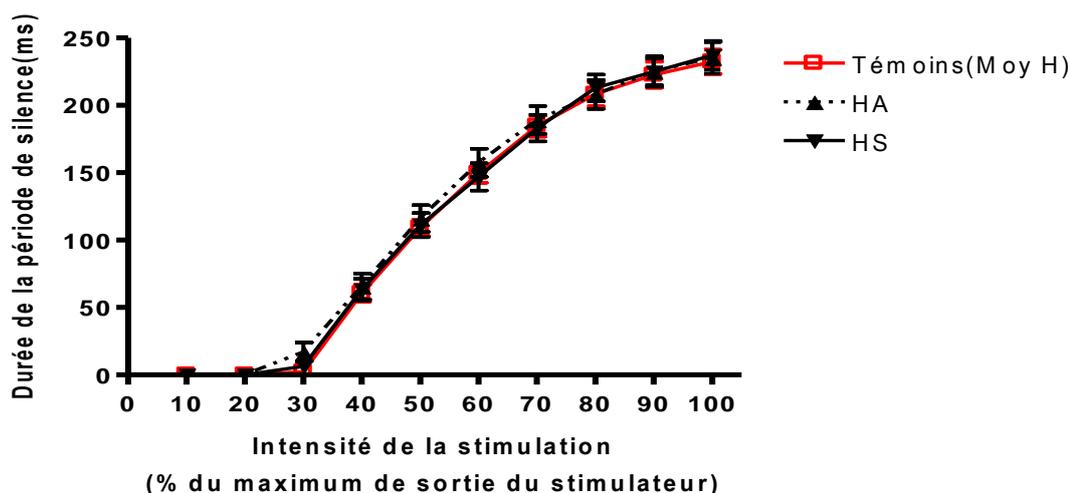


Figure 7.3. Evolution de la période de silence avec l'intensité de stimulation dans les hémisphères, asymptomatique (HA) et symptomatique (HS), de patients parkinsoniens *de novo* ainsi que dans la moyenne des hémisphères, droit et gauche, des sujets témoins. La barre d'erreur représente la SEM

Tableau 7.2. Récapitulatif de la durée de la période de silence dans HA et HS des patients parkinsoniens *de novo* et chez des sujets contrôles sains.pour les différentes intensité de stimulation testées

Intensité de la stimulation (% du maximum de la sortie du stimulateur)	Période de silence (ms)		
	Témoins (moyenne des hémisphères)	Patients <i>de novo</i> HA	Patients <i>de novo</i> HS
10	0	0	0
20	0	0	0
30	2.4±1.7	17±6.9	6.4±4.53
40	60.5±6.22	65.7±9.6	63.3±8
50	109.3±5.9	116±9.8	111.1±9
60	149.8±7.24	157.4±10.5	146.9±10.1
70	184.63±7.8	189.1±10.3	183.1±9.9
80	208.4±9	208.1±10.8	212.9±10
90	221.7±9.5	225±11.3	224.9±9.7
100	231.3±8.9	233.1±11.2	237.1±10.7

7.3.2. Résultats de la scintigraphie cérébrale

15 patients et 8 sujets témoins ont réalisé cet examen. Une première analyse visuelle indique que chez l'ensemble des sujets témoins les striatum (caudé et putamen) sont symétriques et d'intensité équivalente (Figure 7.5). Les patients *de novo* présentent quant à eux une dénervation asymétrique, l'intensité peut être inégale. Les potentiels de liaisons (PL) chez les sujets parkinsoniens et les témoins sont présentés ci-dessous dans la Figure 7.4

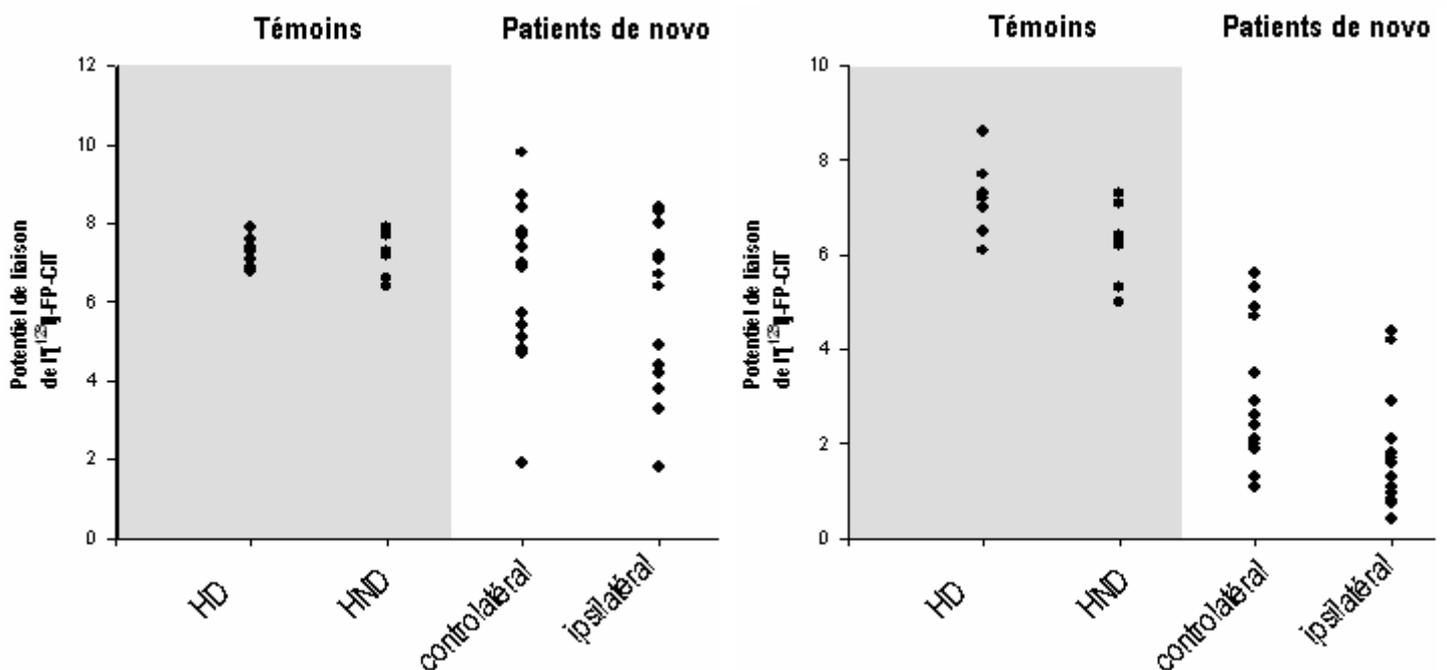


Figure 7.4. Potentiels de liaison de l'ioflupane ($^{123}\text{I-FP-CIT}$) au niveau du noyau caudé (à droite) et du putamen (à gauche) chez les sujets témoins et chez les patients *de novo* non traités. Mesures réalisées dans les hémisphères, dominant (HD) et non dominant (HND) des sujets témoins ainsi que dans les hémisphères, controlatéral et ipsilatéral, au côté ne présentant pas de signe moteur, respectivement HA et HS

Nous avons constaté que 5 des patients *de novo* présentaient une fixation du radiotracer sur le putamen controlatéral à l'hémicorps « asymptotique » qui pouvait être considéré comme normal (PL >4.5). Nous avons donc décidé d'effectuer une sous analyse en séparant la population de patients parkinsoniens *de novo* en fonction de ce potentiel de liaison. Ce travail sera décrit dans le chapitre 8. La suite des résultats prend en compte l'ensemble des patients ayant réalisé la scintigraphie cérébrale.

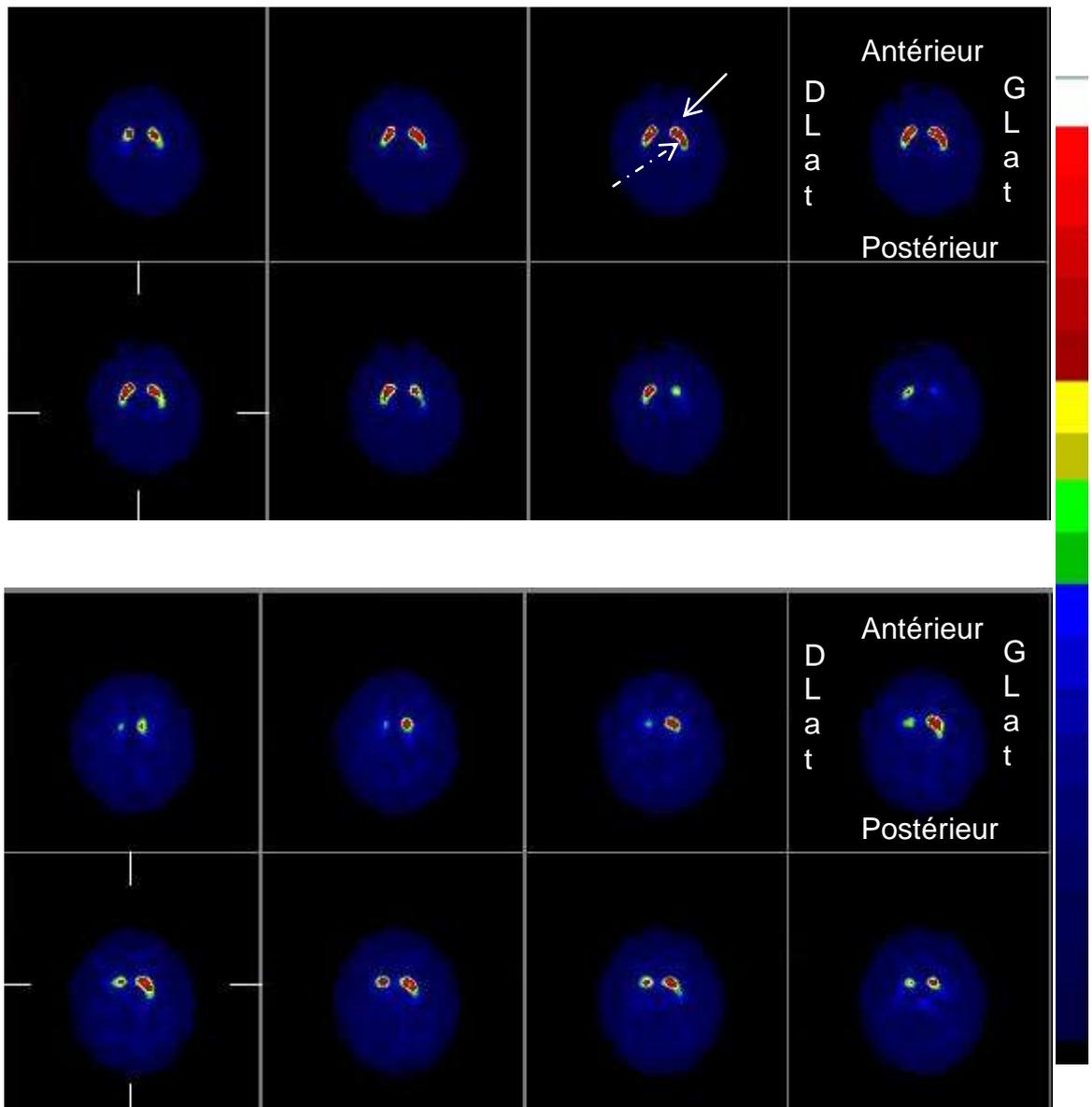


Figure 7.5. Exemples de Datscan réalisés chez un sujet contrôle sain (Haut) et chez un patient *de novo* parkinsonien non traité (Bas). On remarque sur les coupes transverses de cerveau, la forme caractéristique du striatum en virgule présente chez le sujet sain et l'asymétrie de dénervation chez le patient *de novo*. Le noyau caudé est indiqué par une flèche blanche pleine et le putamen par une flèche blanche en pointillée.

Chez les témoins, le potentiel de liaison de l' ^{123}I -FP-CIT sur le noyau caudé était similaire entre les hémisphères, dominant et non dominant, et la fixation de l'ioflupane était moins importante dans le putamen non dominant que dans le putamen dominant ($p < 0.05$) (Tableau 7.3).

Chez les patients *de novo*, la fixation de l'ioflupane était moins importante dans l'HS que dans l'HA que ce soit au niveau du noyau caudé ($p < 0.001$) ou du putamen ($p < 0.001$) (Tableau 7.3). Chez les patients *de novo*, il existait une hypofixation bilatérale au niveau du putamen, prédominant dans l'HS par rapport aux sujets témoins quel que soit l'hémisphère considéré, dominant ou non (PL putamen HA vs PL putamen HD, $p < 0.001$; PL putamen HA vs PL putamen HND, $p < 0.001$; PL putamen HS vs PL putamen HD, $p < 0.001$; PL putamen HS vs PL putamen HND, $p < 0.001$.) (Tableau 7.3). La fixation du radiotracer des TDA sur le noyau caudé tendait à être moins importante dans l'HS des patients *de novo* que chez les sujets témoins que ce soit dans l'HD ($p = 0.05$) ou dans l'HND ($p = 0.09$). Aucune différence significative n'était observée entre le PL de l'ioflupane sur le noyau caudé de l'HA et celui mesuré chez les sujets témoins que ce soit dans l'HD ou l'HND. Le rapport putamen/caudé des PL obtenus chez les patients, indique que la fixation de l'ioflupane est moins importante dans le putamen que dans le noyau caudé que ce soit dans l'HA et dans l'HS et de manière plus marquée dans l'HS. De plus, ces rapports sont plus petits chez les patients que chez les témoins (Tableau 7.3).

Tableau 7.3. Mesures du potentiel de liaison de l'ioflupane chez les sujets témoins et chez les patients *de novo* parkinsoniens non traités.

	Témoins	Patients <i>de novo</i>
Noyau Caudé		
Controlatéral	7.3±0.1	6.9±0.4
Ipsilatéral	7.2±0.2	5.9±0.5***
Putamen		
Controlatéral	7.1±0.3¥¥¥	3.1±0.4
Ipsilatéral	6.3±0.3¥¥¥ *	1.8±0.3***
Putamen/Caudé		
Controlatéral	0.97±0.03¥¥¥	0.46±0.05
Ipsilatéral	0.87±0.03¥¥¥	0.29±0.04**

Controlatéral chez les patients représente l'hémisphère à l'opposé du côté ne manifestant pas de signe soit HA. Chez les témoins controlatéral désigne de manière arbitraire l'hémisphère gauche qui correspond à l'hémisphère dominant (HD).

* indique les différences significatives entre les côtés ipsi et controlatéral des patients *de novo*, *<0.05, *<0.01 ***<0.001. ¥ indique les différences significatives entre les patients *de novo* et les témoins, ¥<0.05, ¥¥¥<0.001.

7.3.3. Corrélations

7.3.3.1. Données cliniques et données d'imagerie

Le score moteur UPDRS total, était négativement corrélé au PL_{Pm} (Figure 7.6), mais n'était pas significativement corrélé au PL_{NCm} ($r=-0.19$, $p=0.5$). De même le sous-score de bradykinésie était négativement corrélé au PL_{Pm} (Figure 7.6) mais n'était pas significativement corrélé au PL_{NCm} ($r=-0.19$, $p=0.51$). Les sous-scores de, tremblement et rigidité, n'étaient corrélés de manière sigificative ni au PL_{Pm} (tremblement $r=-0.23$, $p=0.41$; rigidité : $r=0.02$ $p=0.93$) ni au PL_{NCm} (tremblement $r=0.01$, $p=0.9$; rigidité : $r=0.1$, $p=0.7$).

Le score moteur de l'hémicorps « asymptotique » ainsi que le sous-score spécifique du membre supérieur, n'était corrélé ni au PL_{Pm} ni au PL_{NCm}. Le sous-score moteur du membre supérieur symptomatique tendait à être négativement corrélé au PL_{Pm} ($r=-0.48$, $p=0.07$), les autres scores et sous-scores associés à l'hémicorps symptomatique n'étaient pas significativement liés au PL_{Pm}. De même, aucune corrélation sigificative entre le PL_{NCm} et les scores et sous scores moteurs associés à l'hémicorps symptomatique n'a été observée.

Le score moteur latéralisé et les sous scores moteurs de l'hémicorps symptomatique n'étaient pas significativement corrélés aux potentiels de liaisons de l'ioflupane latéralisés, controlatéral à l'hémicorps symptomatique que ce soit sur le putamen ou le noyau caudé. De même pour l'hémicorps asymptotique nous n'avons observé aucune corrélation sigificative.

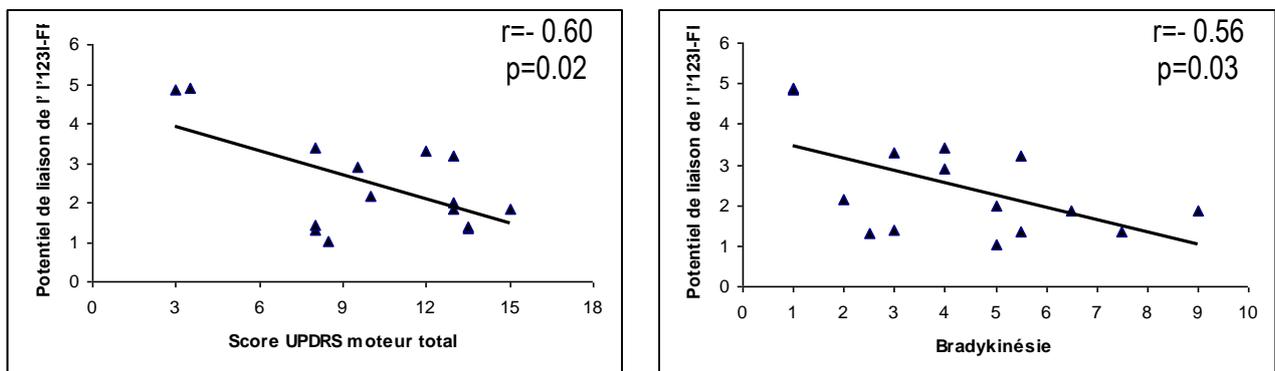


Figure 7.6. Corrélation entre le score UPDRS moteur total et le potentiel de liaison de l'ioflupane (¹²³I-FP-CIT) sur le putamen (gauche) et corrélation entre le sous-score de bradykinésie et le potentiel de liaison de l'ioflupane sur le putamen (droit). Le potentiel de liaison correspond à la moyenne des 2 hémisphères pour chaque patient.

7.3.3.2. Données neurophysiologiques et données d'imagerie

Les différents paramètres d'excitabilité obtenus dans l'hémisphère asymptotique n'étaient significativement corrélés ni au PL_{Pm} ni au PL_{NCm}. De même, aucune corrélation significative entre l'excitabilité de l'HA et le potentiel de liaison latéralisé de l'ioflupane (obtenu dans l'HA), que ce soit sur le putamen ou sur le noyau caudé n'a été observée. Cependant, le potentiel de liaison latéralisé (obtenu dans l'HA) tendait à être corrélé à l'inhibition tardive ($r=-0.49$, $p=0.063$) et à l'excitabilité obtenue pour une forte intensité (1.8SMR) et un intervalle de 100 ms entre les stimulations ($r=-0.45$, $p=0.09$).

La FIC et PSmax, obtenues dans l'HS étaient significativement corrélées au PL_{Pm} (Figure 7.7, A). L'inhibition précoce tendait à être corrélée à ce même potentiel de liaison ($r=-0.49$, $p=0.06$) (Figure 7.7, A). Les autres paramètres d'excitabilité (inhibition tardive et facilitation tardive) n'étaient pas corrélés significativement PL_{Pm}. Dans le putamen de l'hémisphère symptomatique, l'inhibition précoce était significativement corrélée au PL obtenu dans ce même hémisphère (Figure 7.7, B) tandis que la période de silence maximale ($r=0.36$, $p=0.18$) et la facilitation ($r=0.44$, $p=0.1$) n'étaient plus corrélées significativement au potentiel de liaison de l'ioflupane. De même dans l'HS, il n'existait pas de corrélation significative entre le potentiel de liaison du radiotracer et les autres paramètres évaluant l'excitabilité

La période de silence maximale était aussi corrélée au PL_{NCm} (Figure 7.8). Cette corrélation était retrouvée, mais semblait moins forte entre la période de silence maximale et le potentiel de liaison latéralisé obtenus dans l'HS (Figure 7.8). Les autres paramètres de stimulations n'étaient pas corrélés significativement au PL_{NCm}, ni au PL de l'ioflupane sur le noyau caudé de l'HS.

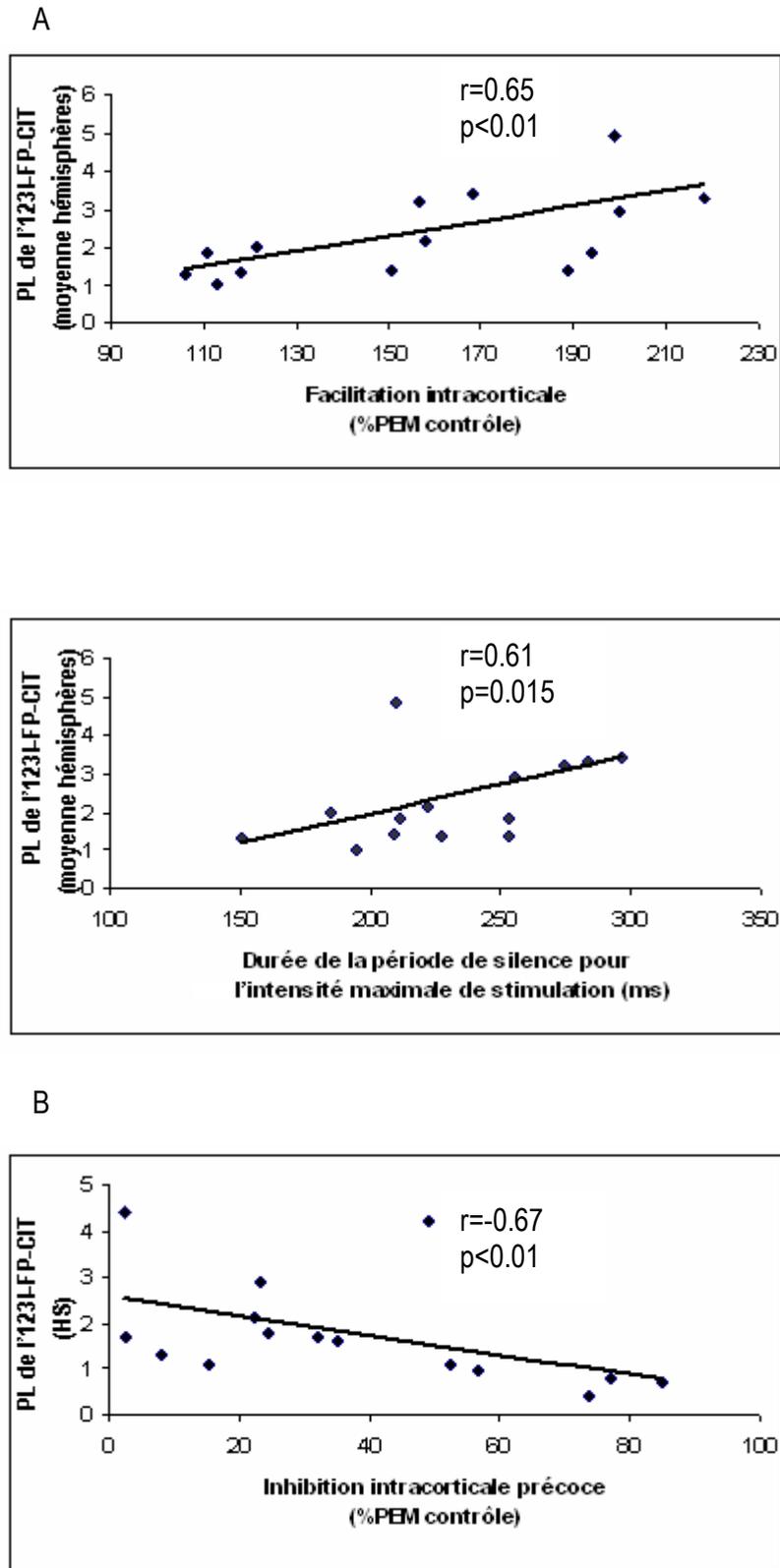


Figure 7.7. Corrélations entre la moyenne des potentiels de liaisons de l'ioflupane sur le putamen et la facilitation intracorticale ou la période de silence maximale (A). Corrélation entre le potentiel de liaison de l'ioflupane sur le putamen de l'hémisphère symptomatique et l'inhibition précoce (B).

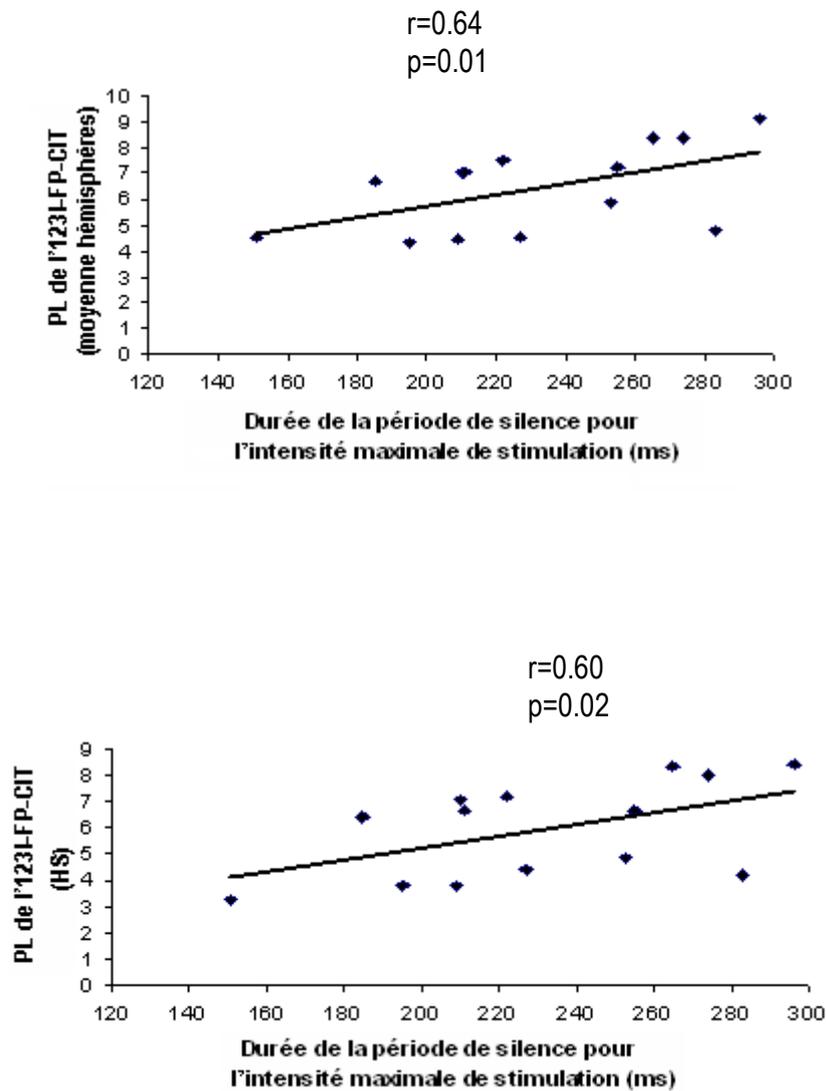


Figure 7.8. Corrélation entre la durée de la période de silence et la moyenne des potentiels de liaison de l'iopflupane sur le noyau caudé (en haut) et entre la période de silence et le potentiel de liaison de l'iopflupane sur le noyau caudé de l'hémisphère symptomatique (en bas). La période de silence est évaluée pour une stimulation dont l'intensité correspond au maximum de sortie du stimulateur.

7.4. Discussion

Ce travail a eu 3 objectifs : étudier les asymétries d'excitabilité entre les hémisphères, controlatéral et ipsilatéral, à l'hémicorps « asymptomatiques », et comparer d'autre part l'excitabilité de l'HA, à l'excitabilité évaluée chez des sujets témoins. Le second était de confirmer des anomalies de l'excitabilité corticale motrice au sein de l'hémisphère symptomatique. Le troisième était d'étudier les possibles corrélations entre la fixation striatale de l'ioflupane, dans les noyaux caudé et putamen et les scores cliniques ainsi que les corrélations qui pouvaient exister entre l'excitabilité corticale et la fixation striatale de l'ioflupane dans les noyaux caudé et putamen.

A notre connaissance, nous sommes les premiers à avoir étudié en parallèle l'excitabilité de différents circuits intracorticaux, inhibiteurs et facilitateurs, et le niveau de dénervation au sein du noyau caudé et du putamen chez des patients parkinsoniens *de novo* non traités. De plus, il n'existe qu'une seule autre étude portant sur l'excitabilité des 2 hémisphères de patients *de novo* non traités et parue récemment (Cantello et al., 2007).

7.4.1. Comparaison des potentiels de liaison de l'ioflupane dans le noyau caudé et putamen

Il nous faut avant tout revenir sur l'asymétrie de fixation de l'ioflupane dans le putamen de l'HD (gauche) observée chez les témoins. Cette asymétrie a été montrée dans d'autres études (van Dyck et al., 2002; Volkow et al., 1996). Elle ne serait pas due à la préférence manuelle (van Dyck et al., 2002). Elle pourrait résulter de la différence d'âge entre les sujets témoins (42 à 70 ans), la disponibilité des TDA décline en effet linéairement avec l'âge. Peterson a rapporté en 1993, un volume total des NGC plus important à gauche qui pourrait aussi en partie expliquer ce résultat.

Nous avons constaté une hypofixation bilatérale du traceur des TDA chez les patients parkinsoniens *de novo* par rapport aux sujets témoins qui était prédominante dans l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps symptomatique. Chez les patients parkinsoniens *de novo*, le noyau caudé était relativement préservé par rapport au putamen. Ces résultats sont en accord avec des études antérieures utilisant ce marqueur ou d'autres traceurs des TDA et confirmant l'hypofixation dans l'HA (Marek et al., 1996 ; Tissingh et al., 1998a) ainsi qu'une perte préférentielle dans le putamen (Booij et al., 1999).

Il faut cependant garder à l'esprit que durant la phase précoce de la maladie de Parkinson, comme nous l'avons vu dans le chapitre 2, une sous régulation des transporteurs de la dopamine peut avoir lieu afin de maintenir des niveaux de dopamine satisfaisants (Lee et al., 2000). On ne peut exclure la possibilité que ces mécanismes de compensation jouent un rôle dans l'hypofixation observée dans HA alors que les symptômes ne sont pas déclarés. Ce phénomène ne diminue en rien la sensibilité du SPECT (Haapaniemi et al., 2001; Lee et al., 2000).

La perte des transporteurs de la dopamine dans le striatum est parallèle à celle des neurones dopaminergiques de la substance noire (Kaufman et Madras, 1991), ce qui semble confirmé par les modèles animaux de la MP (Ito et al., 1999). Dans ce travail, nous avons en effet montré, une corrélation inverse entre la sévérité de la maladie de parkinson, refléter par le score UPDRS moteur total, et la fixation de l'ioflupane dans le putamen de l'HS. De plus, la fixation de l'ioflupane dans le putamen de l'HS semblait corrélée au score de bradykinésie-akinésie, sensible à la dopamine. D'autres études ont en effet montré que la carence en dopamine était corrélée à la sévérité des signes moteurs (Asenbaum et al., 1997 ; Pirker, 2003; Seibyl et al., 1995) et plus particulièrement à l'akinésie (Benamer et al., 2000 ; Gibb et Lees, 1991 ; Pirker, 2003; Rinne et al., 1999).

La fixation de l'ioflupane sur le noyau caudé n'était quant à elle, pas corrélée au score moteur, tout comme dans les travaux de Morrish et ses collaborateurs (Morrish et al., 1996). Selon l'organisation des NGC, les projections nigrostriées sur le putamen issues de la SN latérale sont plus étroitement liées à la fonction motrice tandis que les projections sur le noyaux caudé seraient liées aux processus cognitifs (Alexander et al., 1990), ce qui pourraient expliquer en partie cette absence de corrélation. Cependant d'autres études portant sur le traceur des TDA, ont montré une corrélation inverse significative entre la fixation du marqueur des TDA sur le noyau caudé et le score moteur (Pirker, 2003; Winogrodzka et al., 2001). Le niveau de corrélation n'est cependant pas homogène entre toutes les études et Tissingh et ses collaborateurs n'ont montré aucune corrélation entre la fixation de l'ioflupane dans le caudé et le putamen et le score moteur (Tissingh et al., 1997).

A la différence d'un certain nombre d'études (Benamer et al., 2000; Pirker, 2003 ; Seibyl et al., 1995), nous n'avons pas montré de corrélation entre les scores moteurs d'un hémicorps donné (symptomatique ou asymptomatique) et la fixation de l'ioflupane dans le caudé ou le putamen de l'hémisphère controlatéral. Les études antérieures avaient de plus montré que la corrélation était plus forte entre l'hémicorps le moins atteint et la fixation dans l'hémisphère controlatéral (Pirker, 2003; Seibyl

et al., 1995). L'absence de corrélation constatée dans notre étude, pourrait s'expliquer en partie par une trop forte homogénéité des scores latéralisés, du moins dans l'hémicorps asymptomatique.

7.4.2. Comparaison de l'excitabilité des hémisphères, HA et HS des patients *de novo*.

Nous n'avons pas constaté d'asymétrie d'excitabilité entre l'HA et l'HS concernant les différents paramètres testés, le seuil moteur, la facilitation, la période de silence et l'inhibition et la facilitation tardive. L'IIC, bien que légèrement moindre dans l'HA, n'était cependant pas différente de l'inhibition intracorticale précoce évaluée dans l'HS. Cette absence d'asymétrie est en accord avec d'autres études réalisées chez des patients à un stade précoce de la maladie et recevant un traitement non dopaminergique (Bares et al., 2003).

L'excitabilité semblait donc similaire dans les deux hémisphères des patients *de novo* bien que la fixation de l'ioflupane, dans le caudé et le putamen de l'hémisphère asymptomatique, soit plus importante que celle de l'hémisphère symptomatique. L'asymétrie de dénervation ne semble pas se répercuter au niveau de l'excitabilité corticale.

D'autres études ont montré des anomalies d'excitabilité bilatérales au début de la MP, plus importante dans l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps le plus atteint, suggérant que le comportement de l'HA est *a minima* celui de l'HS. Ainsi la période de silence tendait à être raccourcie et l'inhibition tardive plus prononcée dans l'hémisphère le plus atteint par rapport à l'hémisphère le moins atteint (Cantello et al., 2007) et l'activation thalamocorticale serait plus sévèrement diminuée dans l'hémisphère le plus atteint (Buhmann et al., 2003).

7.4.3. Comparaison témoins-HS des patients *de novo*

Il nous paraît difficile de conclure dans ce travail, comme cela a pu être le cas dans d'autres études (Cantello et al., 2007; Wu et al., 2007), à un comportement *a minima* de l'hémisphère asymptomatique par rapport à l'hémisphère symptomatique. En effet les comparaisons patients-témoins ne semblent pas conforter cette hypothèse.

L'IIC dans l'HS des patients inclus dans notre étude était similaire au niveau d'inhibition évalué chez les sujets témoins. Ce résultat semble en accord avec les travaux menés par Buhmann et ses collaborateurs chez des patients *de novo* (Buhmann et al., 2004). Ces derniers ont observé un niveau d'IIC moindre pour un intervalle inter-stimulus de 5 ms, alors qu'aucune différence n'était observée pour

l'intervalle de 3 ms utilisé dans notre étude. Il est donc possible que le paramètre d'IIS choisi dans notre étude explique cette absence de différence entre les patients *de novo* et les témoins. Quoiqu'il en soit d'autres études ont utilisé le même paramètre (3 ms) et ont cependant montré une réduction de l'IIC dans l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps le plus atteint chez des patients à un stade précoce de la MP (Bares et al., 2003; Pierantozzi et al., 2001 ; Strafella et al., 2000).

Des résultats discordants ont été trouvés concernant la FIC évaluée chez les patients au début de la maladie et ne recevant pas de traitement dopaminergique. Ainsi dans l'hémisphère le plus atteint, une augmentation de la facilitation (Pierantozzi et al., 2001), une diminution (Bares et al., 2003) ou un niveau de facilitation similaire (Strafella et al., 2000) ont pu être observés. Toutefois l'augmentation de la facilitation était observée pour un intervalle entre les deux stimulations de 6 ms (Pierantozzi et al., 2001), ce qui pourrait expliquer en partie la différence avec nos résultats. Dans notre étude, la FIC semblait en effet moins importante dans l'HS que chez des sujets témoins, ce résultat pourrait être dû à la plus grande amplitude du PEM contrôle observée dans l'HS par rapport à celle mesurée chez les témoins, il nous semble cependant peu vraisemblable que l'effet plateau soit déjà atteint. Bien que la différence du niveau de FIC ne soit pas significative, nous ne pouvons cependant pas exclure la possibilité que la FIC diminue avec le niveau de dénervation, la FIC étant corrélée à la fixation de l'ioflupane sur le putamen « moyen ».

L'absence de différence du niveau d'inhibition tardive entre les sujets témoins et l'HS des patients *de novo* observée dans notre étude semble contradictoire par rapport à la réduction de (Pierantozzi et al., 2001) ou l'augmentation de LICl (Cantello et al., 2007) observées dans les études antérieures. Ces différences pourraient s'expliquer par une plus grande homogénéité de la population des patients inclus dans notre étude (Pierantozzi et al., 2001) et de la condition dans laquelle l'évaluation de l'inhibition tardive a été réalisée, l'augmentation étant observée lors d'une contraction du muscle étudié (Cantello et al., 2007).

Nous n'avons pas non plus observé de différence entre la période de silence évaluée dans l'HS et la période de silence évaluée chez les sujets témoins à la différence des études antérieures qui ont montré que la période de silence était légèrement raccourcie (Pierantozzi et al., 2001) ou tendait à être plus courte dans l'hémisphère le plus atteint comparé aux sujets témoins (Cantello et al., 2007).

L'absence de différence entre l'excitabilité évaluée dans l'HS des patients *de novo* et celle évaluée chez les sujets témoins peut être légèrement nuancée. En effet l'augmentation de l'intensité (1.2SMR à 1.8SMR), lors de test du double choc séparé par un IIS de 100 ms diminue l'inhibition

tardive. Bien que le niveau d'excitabilité ne soit pas différente entre HS et les sujets témoins, la réponse (exprimée en % du PEM contrôle) reste cependant inférieure à 100% chez les patients tandis qu'elle est supérieure chez les sujets témoins. Ceci pourrait constituer les prémisses d'une anomalie de l'excitabilité dans l'HS des patients parkinsoniens.

De manière intéressante nous avons constaté que l'amplitude du PEM contrôle était plus importante lors de la réalisation des doubles chocs séparés de 100 ms alors qu'elle restait stable tout au long de la session d'examen chez les sujets témoins et dans l'HA des patients *de novo*. Pour des raisons de pénibilité ce test avait lieu à la fin de la session. L'amplitude du PEM dépend de l'intensité de la fixation et de l'activité musculaire. L'intensité étant fixée et l'activité musculaire étant contrôlée tout au long de l'examen, cette augmentation pourrait être due à une fatigue musculaire prédominante dans le membre supérieur atteint. La fatigue pourrait être la conséquence de la réalisation de la période de silence qui précédait ce test. En effet, la fatigue peut provoquer une facilitation du PEM, lorsque le muscle est évalué au repos. Cela nous semble peu vraisemblable compte tenu des phases de repos. La taille du PEM reflète le nombre de motoneurone alpha qui décharge en réponse à la stimulation et leur synchronisation (Valls-Sole et Valldeoriola, 2002). On ne peut cependant exclure l'existence d'un phénomène d'habituation engendrant une hyperexcitabilité du système cortico-motoneuronal des patients *de novo* à la fin de la session. Il aurait été intéressant d'effectuer la courbe de recrutement en début et en fin de session pour éclaircir ce point.

Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer l'absence de perturbation dans l'hémisphère le plus atteint, observée dans notre étude à la différence de ce qui a pu être décrit antérieurement.

L'excitabilité dans l'hémisphère le plus dénervé similaire à celle évaluée chez les témoins bien que la gêne fonctionnelle soit déjà présente et la dénervation conséquente suggérerait que l'excitabilité n'est pas un bon reflet des signes moteurs de la MP. L'absence de spécificité des anomalies (réduction SICI, SP), observées dans d'autres pathologies neurologiques va aussi dans ce sens.

Les modifications d'excitabilité observées classiquement dans la MP pourraient rendre compte de changements d'organisation, mis en place au sein des boucles motrices ou en dehors pour compenser ou diminuer la gêne fonctionnelle et ces modifications n'auraient pas encore eu lieu au début de la MP. Une hypoactivité de M1 a pu être observée dans l'hémisphère le plus atteint de patients unilatéraux non traités (Buhmann et al., 2003) alors qu'une hyperactivation de M1 est observée chez

des patients plus atteint (Sabatini et al., 2000). Cette diminution de l'activité, observée au début de la maladie serait la conséquence de la déafférentation fonctionnelle du cortex moteur. Chez les patients *de novo*, tandis que l'augmentation de l'activité observée pour des stades plus avancés pourraient être la conséquence des effets à long terme du traitement ou encore le résultat de la mise en place d'une réorganisation des circuits moteurs qui n'existerait pas encore chez les patients *de novo*.

La diminution de l'inhibition pourrait être un mécanisme mis en place pour compenser l'akinésie et la bradykinésie permettant ainsi d'initier et de réaliser plus facilement les mouvements (Dauper et al., 2002)). La baisse de l'IIC commencerait avant le début du mouvement, la modulation de l'inhibition pourrait permettre la conduite facilitatrice assurant la production du mouvement attendu (Floeter et Rothwell, 1999). Le faible niveau de bradykinésie des patients *de novo* inclus dans ce travail pourrait expliquer que ce mécanisme de réduction ne soit pas encore mis en place.

Le groupe de patients inclus dans notre travail semble plus homogène, stade de la maladie identique pour l'ensemble des patients (Hoehn et Yarh 1 ou 1.5) comparé aux groupes patients inclus dans les travaux antérieurs (scores de Hoehn et Yarh 1 à 3) (Pierantozzi et al., 2001; Strafella et al., 2000). De plus aucun des patients inclus dans notre travail ne recevaient de traitement antiparkinsonien, alors que les patients *de novo* étudiés précédemment recevaient un traitement antiparkinsonien non dopaminergique (Bares et al., 2003) ou avaient déjà été exposés à un traitement dopaminergique (Pierantozzi et al., 2001).

On peut supposer que les anomalies d'excitabilité habituellement observées dans la MP, réduction de l'IIC, raccourcissement de la PS, augmentation de LICl lors d'une contraction, n'apparaissent qu'à partir d'un certain niveau de dénervation et que celui n'est pas encore atteint dans cette étude. Les corrélations observées dans ce travail entre la fixation de l'ioflupane sur le putamen symptomatique et le niveau d'inhibition intracorticale semblent aller dans ce sens, de même que les corrélations entre la fixation et la durée de la PS maximale. De même l'IIC semble plus importante lorsque la maladie est avancée (Hanajima et Ugawa, 2000).

Enfin on ne peut exclure la possibilité que l'HA puisse jouer un rôle dans cette absence d'anomalie observée dans HS.

7.4.4. Comparaison témoins-HA des patients *de novo*

Le résultat intéressant de ce travail est en effet que l'HA ne se comporterait pas de la même manière qu'un hémisphère normal et l'excitabilité intracorticale ne serait donc pas *a minima* celle évaluée dans HS (Bares et al., 2003 ; Cantello et al., 2007) du moins en ce qui concerne l'inhibition précoce. L'IIC au sein de l'HA tendait à être moins importante que chez les sujets témoins alors que le niveau d'inhibition au sein de l'HS est équivalent à celui observé chez les témoins. La réduction du niveau d'IIC doit être considéré avec prudence puisqu'il ne s'agit que d'une tendance mais ce résultat ne peut cependant être négligé. Ce résultat suggèrent en effet qu'il pourrait exister au sein de l'hémisphère le moins dénervé des modifications de l'excitabilité alors que la gêne fonctionnelle n'est pas encore présente. Ces modifications pourraient être le reflet de changements mis en place durant la phase présymptomatique.

Il est difficile d'affirmer que de tels changements assurent le maintien de la sortie motrice fonctionnelle dans l'hémicorps controlatéral, les corrélations entre les signes cliniques et les anomalies observées classiquement étant faibles (Cantello et al., 2002). En effet, la relation entre les anomalies observées et les signes moteurs caractéristiques de la MP n'est pas chose aisée et reste encore à établir (Marchese et al., 2000; Ridding et al., 1995). De plus certaines anomalies, comme la réduction de l'IIC, ne sont pas spécifiques à la MP mais présentes dans d'autres troubles du mouvements ou d'autres atteintes neurologiques comme la sclérose latérale amyotrophique (Ziemann et al., 1997b) ou les syndromes épileptiques (Cantello et al., 2000).

7.4.5. Hypothèses émises pour expliquer la réduction de l'IIC dans l'HA par rapport aux sujets témoins.

Il faut tout d'abord noter que le coefficient de variabilité ($CV = SD / \text{moy}$) pour l'IIC est plus importante au sein de HA (0.73) que chez les sujets témoins (0.5) et que dans HS (0.68).

Cette différence entre l'HA et les témoins ne serait pas due à une différence d'amplitude du PEM contrôle, une plus grande amplitude du PEM favoriserait en effet l'inhibition (Chen et al., 1998). L'amplitude du PEM contrôle dans l'HA ($271.5 \pm 47.5 \mu V$) n'était pas significativement différente du PEM des sujets témoins ($196.4 \pm 33.46 \mu V$). De plus, l'amplitude suite à la stimulation de HS ($276 \pm 42.4 \mu V$) était équivalente à celle observée dans HA, on peut supposer que si l'amplitude du PEM influence l'IIC, cette influence se manifesterait dans les deux hémisphères des patients *de novo*.

La baisse du niveau de l'IIC pourrait aussi être la conséquence de la dénervation plus importante au sein de l'HS et des relations entre les 2 hémisphères. Une bobine ronde stimule en effet les 2 hémisphères. Il serait intéressant de vérifier ce résultat à l'aide d'une stimulation plus focale (bobine double). Toutefois il nous semble peu vraisemblable qu'une inhibition interhémisphérique (IHI) soit visible pour l'intervalle de 3 ms compte tenu du temps de conduction. Un SC appliqué sur un hémisphère inhibe le ST appliqué sur l'hémisphère controlatéral (Ferber et al., 1992; Hanajima et al., 2001) pour des IIS de 6 à 50 ms (Ferber et al., 1992 ; Gerloff et al., 1998), cette inhibition est plus forte pour des SC au-dessus du seuil (De Gennaro et al., 2004). L'IHI aurait pour origine l'activation de cellules dont les axones traversent le corps calleux pour agir sur les neurones inhibiteurs locaux de l'autre hémisphère (Daskalakis et al., 2002). Quoi qu'il en soit il est possible que la stimulation de l'hémisphère controlatéral interfère avec les différents mécanismes d'inhibition et de facilitation évalués dans cette étude. Il serait intéressant de tester la « communication.» entre les 2 hémisphères de patients *de novo* unilatéraux.

Le niveau d'IIC observé dans l'HA, pourrait être le reflet de modification de stratégie comportementale. Onze des patients manifeste des signes moteurs sur leur hémicorps dominant. En raison du « handicap moteur », les patients peuvent adopter une nouvelle stratégie en se servant plus facilement du membre non atteint. La moindre inhibition dans l'hémisphère controlatéral permettrait d'assurer la sélection du mouvement désiré sur un membre qui pouvait ne pas être avant utilisé.

D'autres études ont montré des modifications au sein de l'HA. L'étude du pattern d'activation des aires corticales lors de mouvements autoguidés chez des patients asymptomatiques porteurs d'une mutation du gène de la Parkine suggère la mise en place d'une réorganisation (augmentation aire prémotrice gauche, aire motrice cingulaire rostrale) au sein des boucles motrices cortico-sous-corticale avant que les signes ne se développent pour combattre les effets de la dénervation (Buhmann et al., 2005).

Le mécanisme de « surround inhibition » serait altéré précocement au début de la maladie avant même que les signes de la maladie ne se manifestent (Shin et al., 2007). Le mécanisme de « surround inhibiton » est un mécanisme qui permet de focaliser l'activité neuronale et de sélectionner la réponse appropriée des neurones. Il se traduit par une suppression de l'excitabilité dans l'aire qui entoure le réseau de neurones en activité. Ce mécanisme jouerait un rôle dans l'exécution sélective de mouvements (Mink, 1996). La déplétion en dopamine conduit à une augmentation anormale de l'inhibition tonique exercée sur la sortie thalamocorticale mais aussi à un défaut de libération du mouvement désiré (Mink, 1996).

La libération du programme désiré nécessite chez les patients, le recrutement d'un plus grand nombre de circuits parallèles dans le but de surmonter le déficit thalamocortical. Ce mécanisme de compensation pourrait perturber le mécanisme de « surround inhibition » en provoquant un chassé croisé des programmes moteurs en compétition. De la même manière, la réduction de l'IIC pourrait refléter des remaniements au sein des circuits inhibiteurs intracorticaux ou au sein de réseaux en relations avec ces circuits.

A l'exception de l'IIC, l'excitabilité de l'HA est similaire à celle évaluée chez les sujets témoins. Toutefois, tout comme dans l'HS et de manière plus marquée, la transition de l'inhibition à la facilitation tardive en augmentant l'intensité de la stimulation nécessiterait une intensité plus élevée que celle utilisée (1.8SMR). L'augmentation de l'intensité tendait en effet à avoir moins d'effet dans l'HA que chez les sujets témoins. Une intensité plus importante permet d'exciter des cibles plus profondes et/ou ayant un seuil plus haut (Valzania et al., 1997). Il est possible que les cibles ne soient pas les mêmes ou que leur seuil ait changé. Une intensité plus importante serait nécessaire dans l'HA des patients *de novo* pour obtenir une excitabilité équivalente à celle observée chez les sujets témoins.

7.4.6. Conclusions

La signification des changements d'excitabilité ainsi que les conséquences de ces changements ne sont pas forcément les mêmes selon le stade de la MP.

L'HS se comporte globalement comme un hémisphère témoin. Les anomalies classiquement observées dans la MP ne s'observeraient qu'à partir d'un certain seuil de dénervation. L'HA pourrait aussi permettre le maintien d'un niveau d'excitabilité normal dans l'HS. Le recrutement par la SMT des cibles qui ont un seuil élevé pourrait être altéré précocement dans HS.

Les deux hémisphères, HA et HS, ne se comporte pas différemment. L'HA ne se comporte pas *a minima* comme l'HS et l'excitabilité évaluée dans cet hémisphère tend à se distinguer de l'excitabilité évaluée chez les sujets témoins (IIC ; effet de l'augmentation de l'intensité lors de la transition inhibition-facilitation tardive).

On ne peut exclure à la lumière des résultats de cette étude l'existence de mécanismes de compensation au stade asymptotique. Les relations entre les hémisphères, HA et HS, doivent être clarifiées à ce stade de la MP avec l'aide d'une bobine en 8 plus focale.

CHAPITRE 8. Evaluation de l'influence du niveau de dénervation à partir de deux sous-groupes de patients *de novo*

8.1. Introduction

Dans le chapitre précédent nous avons constaté qu'il n'existait pas d'asymétrie d'excitabilité entre les hémisphères asymptomatique (HA) et symptomatique (HS) des patients *de novo* non traités. Nous avons aussi montré que l'HA ne se comportait pas exactement comme un hémisphère normal sans toutefois se comporter *a minima* comme l'HS. Certains des patients *de novo* possédaient en outre, un potentiel de liaison du radiotracer sur le putamen de l'HA, considéré comme normal. Le niveau de dénervation chez ces patients pourrait expliquer l'absence de symptôme moteur et influencer les résultats obtenus dans le chapitre 7. Dans ce groupe de patients, l'hémisphère le moins dénervé, présentant une fixation dans la limite de la normalité, pourrait compenser la perte de neurones dopaminergiques et peut être influencer l'excitabilité de l'hémisphère controlatéral. Dans le deuxième groupe de patients, présentant une hypofixation bilatérale asymétrique du putamen, l'hémisphère le moins dénervé pourrait être le siège de compensation active, expliquant l'asymétrie des signes moteurs chez ces patients.

Dans ce chapitre, nous avons donc cherché à évaluer l'influence du niveau de dénervation sur l'excitabilité corticale. Nous avons donc effectué une sous analyse des patients ayant réalisé un Dat-SPECT, en séparant la population des 15 patients *de novo* en deux groupes. La séparation est basée sur la normalité du potentiel de liaison du putamen controlatéral à l'hémicorps ne présentant pas ou peu de gêne fonctionnelle. Dans chacun des groupes de patients, nous avons comparé l'excitabilité entre les deux hémisphères, afin d'évaluer l'existence d'asymétrie d'excitabilité pouvant refléter l'asymétrie motrice. Enfin dans chacun des groupes de patients et pour chacun des hémisphères, nous avons étudié les corrélations entre les données d'imagerie et les données cliniques d'une part et les données d'imagerie et les données neurophysiologiques d'autre part.

8.2. Méthodologie

Le premier groupe (groupe 1 dans le reste du texte) de patients était constitué des 5 patients (3 femmes, 2 hommes, âge moyen : 57.4 ± 4.3) *de novo* dont la fixation de l'ioflupane sur le putamen, controlatéral au membre supérieur ne présentant pas de signe moteur, était considérée comme normal (potentiel de liaison > 4.5). Le deuxième groupe (groupe 2) de patients était constitué des 10 patients (3

femmes, 7 hommes âge moyen : 53.3 ± 2.7) dont le potentiel de liaison sur le putamen était inférieur à 4.5. Nous référons le lecteur au chapitre 5 pour plus de détails méthodologiques sur la quantification. Les détails cliniques et démographiques des deux groupes de patients sont rapportés dans le Tableau 8.1.

Nous renvoyons le lecteur au chapitre précédent pour le détail des évaluations motrices. Dans ce chapitre, nous avons analysé les paramètres d'excitabilité suivants, le SMR, l'inhibition précoce et tardive, la facilitation intracorticale précoce et tardive. La période de silence était quant à elle analysée pour l'intensité maximale de stimulation (100% de la sortie du stimulateur). Les détails des paramètres étudiés sont décrits dans le chapitre 5.

Les comparaisons entre les hémisphères, au sein d'un même groupe, ont été réalisées à l'aide du test de Wilcoxon. Les comparaisons entre les 2 groupes de patients ont été effectuées à l'aide du test de Mann Whithney, nous nous sommes particulièrement intéressé aux comparaisons entre les hémisphères symptomatiques ainsi qu'entre les hémisphères asymptomatiques. Nous avons aussi comparé l'hémisphère symptomatique du groupe 1 à l'hémisphère le moins dénervé du groupe 2. Pour chacun des groupes et hémisphères, les corrélations étaient réalisées à l'aide du calcul du coefficient de rang de spearman.

Pour des raisons pratiques et de lisibilité, HA_1 désignera dans le reste du texte l'hémisphère controlatéral au membre supérieur sain, des patients appartenant au groupe 1 et présentant une fixation du traceur normal. Le putamen et le noyau caudé de cet hémisphère seront désignés respectivement par P_{HA1} et NC_{HA1} . L'hémisphère controlatéral des patients de ce même groupe sera désigné par HS_1 et P_{HS1} et NC_{HS1} représenteront le putamen et le noyau caudé de cet hémisphère. De manière similaire, l'hémisphère le moins dénervé, dans le groupe 2 de patients *de novo*, controlatéral au membre supérieur ne présentant pas de signe moteur, sera désigné par HA_2 et P_{HA2} et NC_{HA2} feront référence au putamen et noyau caudé de cet hémisphère. HS_2 , P_{HS2} et NC_{HS2} , désigneront respectivement l'hémisphère le plus dénervé des patients appartenant au groupe 2, le putamen et le noyau caudé de ce même hémisphère.

Tableau 8.1. Données cliniques et démographiques des patients du groupe 1 et du groupe 2

Sujets	Age (année)/ Sexe	Durée de la maladie (mois)	Hémicorps atteint/Préférence manuelle	UPDRS score moteur	Score MS Sain/Atteint	Groupe
2	64/F	24	D/D	3,5	0/0.5	1
3	58/M	36	D/D	10	0/3	2
4	55/M	9	G/D	12	0/4	1
5	68/M	24	D/D	3	0/1	1
6	41/M	24	D/D	13	0/4.5	2
7	53/M	13	G/D	13	1/4	2
8	39/M	10	G/G	13,5	0/5	2
9	58 /M	10	D/D	8	1/3.5	2
10	61 /M	24	G/D	8	0/1.5	2
11	58/ F	2	D/D	8.5	1/2.5	2
12	49/ M	18	D/D	13	0.5/4.5	2
13	66/ F	3	G/D	13.5	0.5/5	2
14	43/ F	3	G/D	9.5	1/4	1
16	57/ F	6	G/D	8	0.5/2	1
17	50/ F	5	G/D	15	1/6	2

8.3. Résultats

8.3.1. Données cliniques

Les patients du groupe 1 avait un score moteur UPDRS moins important (7.2 ± 1.7) que celui du groupe 2 (11.5 ± 0.8), $p < 0.05$. Il n'existait pas de différence entre les 2 groupes de patients concernant le sous-score du membre supérieur asymptomatique (groupe 1 : 0.3 ± 0.2 ; groupe 2 : 0.5 ± 0.15). Le sous-score du membre symptomatique tendait à être plus important dans le groupe 2 (3.9 ± 0.4) par rapport au groupe 1 (2.3 ± 0.7), $p = 0.08$. Le sous-score de l'hémicorps asymptomatique n'était pas significativement différent entre les 2 groupes (groupe 1 : 0.7 ± 0.2 ; groupe 2 : 0.3 ± 0.2). De même le sous-score de l'hémicorps symptomatique n'était pas significativement différent entre les 2 groupes. (groupe 1 : 3.7 ± 1.3 ; groupe 2 : 5.9 ± 0.5).

8.3.2. Dat-SPECT

Dans le groupe 1, aucune différence entre le niveau de fixation de l'ioflupane (^{123}I -FP-CIT) sur le NC_{HA1} (7.66 ± 0.73) et le NC_{HS1} (6.94 ± 0.76) n'était observée, tandis que la fixation était plus importante sur le P_{HA1} (5.04 ± 0.2) que sur le P_{HS1} (2.7 ± 0.7), respectivement, $p < 0.05$. Dans le groupe 2, la fixation était plus importante dans HA₂ que dans HS₂ que ce soit sur le noyau caudé (NC_{HA2} 6.45 ± 0.48 ; NC_{HS2} 5.38 ± 0.57 , $p < 0.01$) ou sur le putamen (P_{HA2} : 2.17 ± 0.22 ; P_{HS2} 1.33 ± 0.22 , $p < 0.01$).

Les mesures du potentiel de liaison du radiotracer sur le noyau caudé des patients du groupe 1, n'étaient pas significativement différentes des mesures réalisées chez les patients du groupe 2, que ce soit dans HA (NC_{HA1} : 7.66 ± 0.73 vs NC_{HA2} 6.45 ± 0.48) ou dans HS (NC_{HS1} 6.94 ± 0.76 vs NC_{HS2} 5.38 ± 0.57). Tandis que sur le putamen de HA, la fixation de l'ioflupane était plus importante dans le groupe 1 que dans le groupe 2 (P_{HA1} : 5.04 ± 0.2 vs P_{HA2} : 2.17 ± 0.22 , $p < 0.001$) de même que dans HS (P_{HS1} : 2.7 ± 0.7 vs P_{HS2} 1.33 ± 0.22), sans pour autant atteindre le seuil de significativité ($p = 0.05$). La fixation de l'ioflupane dans le caudé ou le putamen de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps symptomatique n'était pas différente de la fixation observée dans l'hémisphère ipsilatéral à l'hémicorps symptomatique dans le groupe 2 (NC_{HS1} 6.94 ± 0.76 vs NC_{HA2} 6.45 ± 0.48 ; P_{HS1} : 2.7 ± 0.7 vs P_{HA2} : 2.17 ± 0.22).

Les potentiels de liaisons obtenus chez les patients des 2 groupes sont représentés dans la (Figure 8.1). La figure 8.2 montre deux exemples de Dat SPECT obtenus dans le groupe 1 et dans le groupe 2.

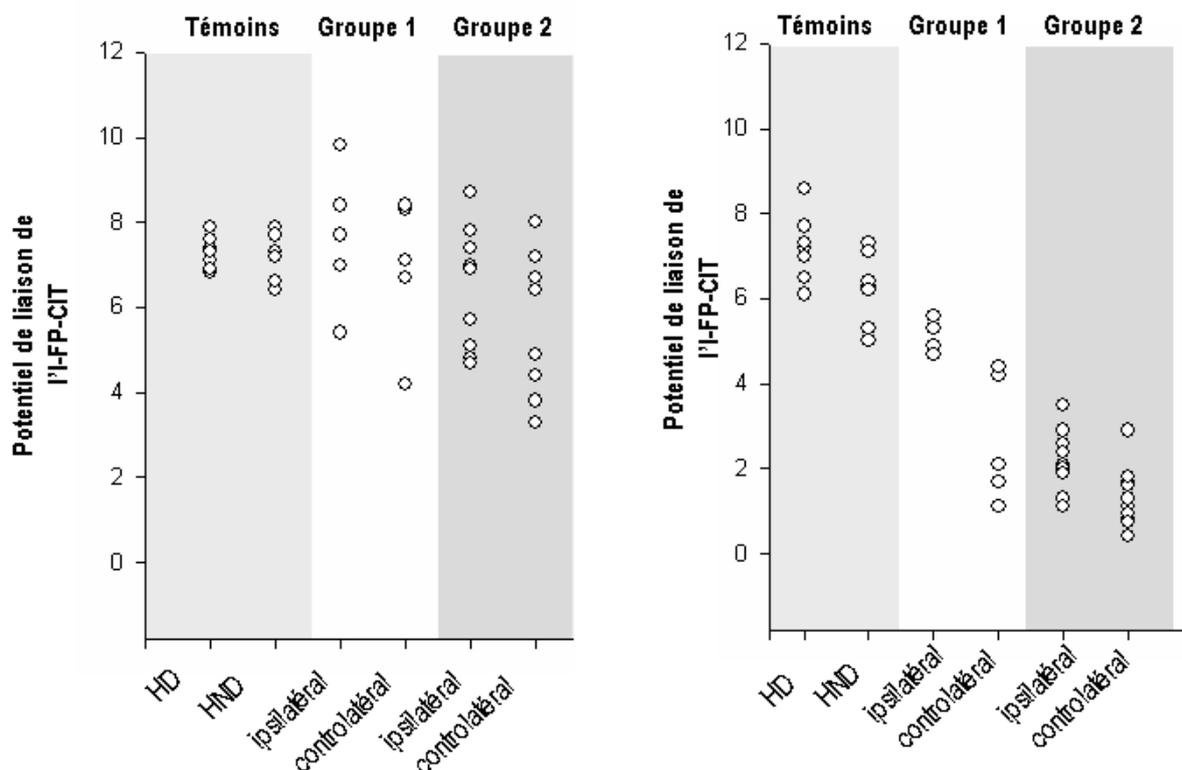


Figure 8.1. Potentiels de liaison de l'ioflupane (^{123}I -FP-CIT) au niveau du noyau caudé (gauche) et du putamen (droite) chez les sujets témoins et les 2 groupes de patients *de novo*. Mesures réalisées dans les hémisphères, dominant (HD) et non dominant (HND) des sujets témoins ainsi que dans les hémisphères, controlatéral et ipsilatéral, au côté présentant la gène fonctionnelle. Le groupe 1 est constitué des patients *de novo* possédant un potentiel de liaison de l'ioflupane sur le putamen ipsilatéral considéré comme normal.

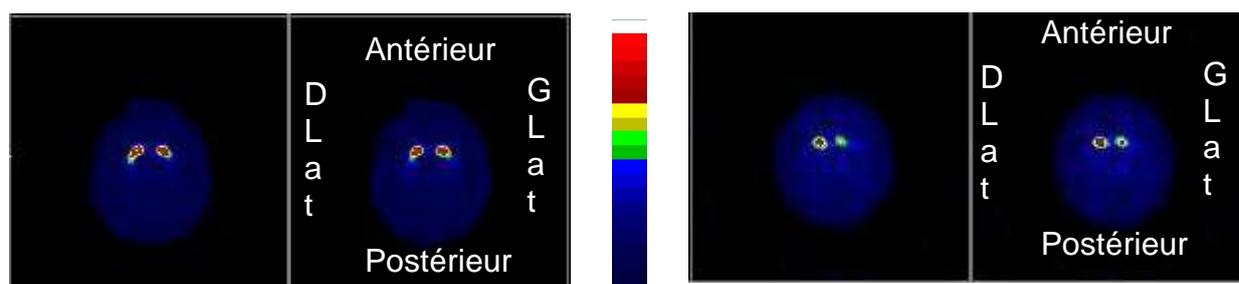


Figure 8.2. Exemples de Dat-Spect sur des coupes transverses de cerveau obtenus chez les patients du groupe 1 (gauche) et du groupe 2 (droite). Les deux patients (2 femmes âgés respectivement de 64 et 58 ans) présentaient une gène fonctionnelle à droite.

8.3.3. Données neurophysiologiques.

Dans le groupe 1, bien que l'inhibition précoce, IIC, apparaissaient moins importante dans l'HA que dans l'HS, la différence entre les deux hémisphères n'est pas significative (Tableau 8.2). L'excitabilité obtenue après deux stimulations de fortes intensités (1.8SMR) séparées de 100 ms tendait à être moins importante dans l'HA₁ que dans HS₁ (p=0.08). Il n'existait pas de différence significative entre les hémisphères HA₁ et HS₁ concernant les paramètres SMR, FIC, inhibition tardive et période de silence maximale (Tableau 8.2). Chez les patients du groupe 2, il n'existait aucune différence entre les hémisphères HA₂ et HS₂ quel que soit le paramètre évalué (SMR, IIC, FIC, inhibition tardive, PS max, facilitation tardive).

La facilitation, IFC était plus importante dans HS₁ que dans HS₂ (Tableau 8.2, p=0.01). La période de silence était plus longue chez les patients du groupe 1 qu'elle soit évaluée dans HA (265.2±11.2 ms vs 211.2±14.7ms, p<0.05) ou dans HS (HS₁ 261.8±14.8ms vs HS₂ 218±11.5ms, p<0.05) des patients *de novo*. Les autres paramètres de stimulation n'étaient pas différents entre les deux groupes de patients que les comparaisons portent sur HS ou HA. La facilitation tendait à être plus importante dans HS₁ (191.6±9.2%) que dans HA₂ (152.3±10.8%), p=0.05 et la période de silence était plus longue dans HS₁ (261.8±14.8 ms) que dans HA₂ (211.2±14.7 ms), p<0.05.

Tableau 8.2. Paramètres d'excitabilités au sein des hémisphères, HA et HS, des patients du groupe 1 et du groupe 2

	Groupe 1		Groupe 2	
	HA ₁	HS ₁	HA ₂	HS ₂
SMR (%)	48±6.8	45±4.2	52±2.4	53.5±2.5
IIC (%)	40.4±9.5	25.8±10.8	49.4±12.7	43.1±8.7
FIC (%)	179.4±49.2	191.6±9.2	152.3±10.8	141.7±10.2
Inhibition tardive (%)	9.7±6	13.4±8.2	20.8±9.1	24.8±10.2
Facilitation tardive (%)	64.6±21.3	79.12±27.8	91.7±13.7	92.4±8.9
PS max (ms)	265.2±11.2	261.8±14.8	211.2±14.7	218±11.5

8.3.4. Corrélations

Le potentiel de liaison sur P_{HS1} était corrélé à l'UPDRS moteur total ($r = -0.9$, $p < 0.05$), et au score moteur obtenu sur le membre supérieur controlatéral ($r = -1$, $p < 0.0001$). P_{HS2} ne semblait corrélé de manière significative à aucun score ou sous-score moteur mesuré sur l'hémicorps controlatéral à P_{HS2} . NC_{HS1} ne semblait corrélé de manière significative à aucun score ou sous-score moteur mesuré sur l'hémicorps controlatéral. Le potentiel de liaison sur NC_{HS2} était quant à lui, corrélé à l'UPDRS moteur total à NC_{HS2} ($r = 0.67$, $p < 0.05$).

L'étude des corrélations entre les données d'imagerie et les données neurophysiologiques a révélé que le potentiel de liaison de l'ioflupane sur le putamen, P_{HS1} n'était corrélé à aucun des paramètres d'excitabilité tandis que sur P_{HS2} il semblait corrélé à l'inhibition intracorticale ($r = -0.67$, $p < 0.05$).

Le potentiel de liaison sur le noyau caudé NC_{HS1} était quant à lui corrélé à la facilitation ($r = -0.9$, $p < 0.05$), l'inhibition tardive ($r = -0.89$, $p < 0.05$), et la facilitation tardive ($r = -0.9$, $p < 0.05$). Dans le groupe 2, aucune corrélation significative n'était observée entre le potentiel de liaison sur le noyau caudé NC_{HS2} et les mesures d'excitabilité. Toutefois dans ce groupe la période de silence tendait à être corrélé au potentiel de liaison ($p = 0.07$) NC_{HS2} .

Le potentiel de liaison sur P_{HA1} ne semblait corrélé significativement à aucune des mesures d'excitabilité, toutefois l'inhibition précoce obtenue dans l'hémisphère ipsilatéral à P_{HA1} tendait à être corrélé au potentiel de liaison ($r = 0.8$, $p = 0.09$). Le potentiel de liaison sur P_{HA2} était corrélé à l'inhibition tardive ($r = 0.72$, $p = 0.019$)

Le potentiel de liaison sur NC_{HA1} était corrélé à la facilitation tardive. Le potentiel de liaison sur NC_{HA2} ne semblait corrélé significativement à aucune des mesures d'excitabilité, toutefois l'inhibition tardive obtenue dans l'hémisphère ipsilatéral à NC_{HA2} tendait à être corrélé au potentiel de liaison ($r = 0.64$, $p = 0.06$).

8.4. Discussion

Le but de cette sous-analyse était de vérifier l'influence du niveau de dénervation sur l'excitabilité corticale motrice et de déterminer si les deux groupes de patients parkinsoniens *de novo*, qui se différenciaient par leur niveau de fixation de l'ioflupane sur le putamen controlatéral à l'hémicorps apparemment sain, se comportait de manière différente.

On peut supposer que les deux groupes de patients représentent deux stades de la MP, caractérisés cliniquement par la présence unilatérale des signes moteurs. En effet, l'asymétrie de fixation de l'ioflupane est présente aussi bien dans le putamen que dans le noyau caudé dans le groupe 2, tandis qu'elle ne se retrouve que dans le putamen du groupe 1. De plus, le niveau de fixation de l'ioflupane tendait à être moins important dans le putamen de l'HS₂ comparé au niveau évalué dans le putamen de l'HS₁. Le score moteur UPDRS total était plus élevé chez les patients du groupe 2. Ces données suggèreraient que les patients du groupe 2 sont un stade légèrement plus avancé que celui du groupe 1.

Si le groupe 1 représente un stade plus précoce de la MP, il est cependant difficile de conclure que HS₁ est équivalent à HA₂. En effet bien que le niveau de dénervation soit équivalent dans le putamen de l'hémisphère symptomatique du groupe 1 (HS₁) et dans l'hémisphère le moins dénervé du groupe 2 (HA₂), le handicap moteur est bien présent dans l'hémicorps controlatéral à HS₁ et l'excitabilité semble différente (FIC, période de silence). Ainsi la FIC tendait à être plus importante dans l'HS₁ et la période de silence maximale y était plus grande que dans l'hémisphère le moins dénervé du groupe 2. Il est possible qu'au sein du groupe 1, l'HA₁ influence le niveau d'excitabilité de l'hémisphère controlatéral. Il est aussi possible que des changements d'excitabilité n'interviennent qu'à partir d'un certain seuil de dénervation. Ainsi même si la fixation n'est pas différente entre HS₁ et HA₂, le seuil critique est atteint dans HA₂. Quoi qu'il en soit la dénervation influence l'excitabilité corticale motrice. Les hémisphères HS des deux groupes présentent une période de silence et une FIC différente et leur niveau de fixation tend à être différent. L'IIC semble sensible à la carence en dopamine, la fixation de l'ioflupane sur le putamen HS₂ est inversement corrélée au niveau d'IIC. De même la facilitation tardive qui serait, d'après les corrélations (NC_{HS1}, NC_{HA1} et facilitation tardive) plus sensible au niveau de dopamine. Le rôle du noyau caudé au début de la maladie reste donc à définir.

La signification fonctionnelle des changements n'est pas aisée comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les changements d'excitabilité ne sont pas spécifiques à la MP. L'asymétrie du

handicap moteur ne se reflète pas dans l'excitabilité, ainsi les deux hémisphères au sein d'un groupe se comporte de la même manière. Les changements d'excitabilité testés à l'aide de la SMT pourraient cependant rendre compte de modifications au sein des circuits moteurs occasionnées par la dénervation dopaminergique, sans pour autant du moins au début de la MP être le reflet de tel ou tel handicap en raison d'un niveau de dénervation trop faible.

Ces résultats doivent cependant être considéré avec prudence en raison du faible nombre de patient inclus dans le groupe 1. De plus, le potentiel de liaison de l'ioflupane sur le putamen des patients du groupe 1 n'était pas homogène, 2 des 5 patients présentaient une fixation relativement importante (~4). Il faudrait pouvoir apparier le potentiel de liaison de l'ioflupane sur le putamen entre les 2 groupes.

CHAPITRE 9. Analyses en SMT de l'effet du traitement dopaminergique sur l'excitabilité corticale motrice de patients parkinsoniens *de novo*

9.1. Introduction

Dans le chapitre 7 nous avons étudié de possibles asymétries d'excitabilité entre les hémisphères, asymptomatique et symptomatique, de patients parkinsoniens *de novo* non traités. Dans ce chapitre, nous avons testé l'effet du traitement dopaminergique sur l'excitabilité de 10 patients ayant participé à l'étude décrite dans le chapitre 7 et revus après la stabilisation de leur traitement. Nous avons cherché à savoir si le traitement avait modifié l'excitabilité corticale motrice et si les deux hémisphères répondaient de la même façon au traitement.

9.2. Méthodologie

Dix patients (7 hommes, 3 femmes, age moyen : 52.8 ± 2.9 ans) parmi les 18 recrutés pour l'étude développée dans le chapitre 7 répondaient aux critères de sélection ; les 10 patients avaient un traitement stable depuis, au moins 4 semaines et une amélioration des symptômes moteurs jugée satisfaisante. La décision de revoir ces patients était prise lors d'une consultation de routine avec le neurologue qui avait mis en place le traitement. Nous renvoyons le lecteur au chapitre 5 pour les détails méthodologiques concernant les paramètres de stimulations utilisés. Les évaluations réalisées dans l'étude décrite dans le chapitre 7 (visite 1, V1) ont été effectuées à l'identique au cours de cette deuxième visite (V2). Pour chaque patient, les évaluations étaient successivement effectuées dans l'HS et l'HA, au cours d'une seule séance. La stimulation s'effectuait alors que les patients étaient sous l'effet de leur traitement habituel et en moyenne 2 heures après leur dernière prise. Aucun des patients ne présentent de « wearing off ». L'excitabilité des hémisphères, asymptomatique et symptomatique, des patients *de novo* a été comparée à la moyenne des hémisphères, droit et gauche, des 18 sujets témoins décrits dans le chapitre 6.

9.3. Résultats

9.3.1. Données cliniques

Les patients ont été revus entre 6 et 24 mois (11 ± 1.7 mois) après l'introduction de leur traitement. La dose moyenne journalière, en équivalent dopa, était de 327.5 ± 61.1 mg. Nous référons le lecteur au chapitre 5 pour le détail du calcul de cette dose. Les évaluations motrices et neurophysiologiques ont été effectuées alors que les patients étaient sous l'influence de leur traitement habituel. Le score UPDRS moteur sous traitement antiparkinsonien (7.1 ± 0.9) était moins important que le score UPDRS évalué au cours de V1 (11.1 ± 0.8) avant la mise en place de tout traitement ($p < 0.01$), toutefois l'amélioration motrice était inférieure à 50%. Les patients présentaient en moyenne une amélioration de $35.2 \pm 7\%$ de leur score moteur. Le détail de leurs données cliniques est rapporté dans le Tableau 9.1

Tableau 9.1. Données cliniques et démographiques des patients *de novo* revus après traitement.

Sujets	Age/Sexe	Côté affecté/Latéralisation	UPDRS ^a V1	UPDRS ^b V2	Equivalent en lévodopa (mg/j)	Délai ^c (mois)
3	58/M	D/D	10	4	250, STA, MOD, ROP	10
4	55/M	G/D	12	10	460, STA, MOD, PRA	24
6	41/M	D/D	13	11	400, PRA	11
8	39/M	G/G	13.5	7	100, PRA	10
10	61/M	G/D	8	7.5	250, ROP	12
13	66/F	G/D	13.5	11.5	150, ROP	8
9	58/M	D/D	8	5.5	610, STA, PRA	6
11	58/F	D/D	8.5	4	600, STA, PRA	7.5
12	49/M	D/D	15	4.5	375, ROP	15
14	43/F	G/D	9.5	6	80, PRA	6.5

Les abréviations des traitements sont les suivantes : STA=stalévo, MOD=modopar, PRA=pramipexole, ROP=ropinirole. ^a Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) part III : échelle motrice établie à la visite 1 (V1) à jeun de traitement; ^bUPDRS part III établi à la visite 2 (V2) après la mise en place et la stabilisation du traitement antiparkinsonien ^céquivalent en lévodopa, ^dDélai entre le début du traitement dopaminergique et V2

9.3.2. Données neurophysiologiques

Les deux hémisphères, asymptomatique et symptomatique, des patients de *novo* que cela soit avant ou après traitement présentait un SMR similaire (Tableau 9.2). Le SMR des patients au cours de V1 ou au cours de V2, quel que soit l'hémisphère stimulé (HA, HS) n'était pas différent du seuil moteur des sujets contrôles (SMR $49.6 \pm 0.9\%$). Le traitement ne semblait pas avoir d'effet sur le SMR quel que soit l'hémisphère, HA, HS, stimulé Tableau 9.2.

Tableau 9.2. Effet du traitement sur le seuil moteur au repos au sein de l'hémisphère asymptomatique et de l'hémisphère symptomatique.

	Seuil moteur au repos (SMR)	
	Avant traitement V1	Après traitement V2
Hémisphère asymptomatique	$51.5 \pm 3.1\%$	$50 \pm 2.7\%$
Hémisphère symptomatique	$52.5 \pm 2.8\%$	$51 \pm 2.45\%$

Au cours de V1 l'inhibition intracorticale (IIC) était similaire dans HA ($49.9 \pm 12.5\%$) et HS ($44.6 \pm 9.1\%$). L'inhibition semblait moins importante chez les patients et de manière plus marquée dans l'HA que chez les témoins (IIC : $36.6 \pm 3.1\%$), cette différence n'était cependant pas significative (HA $49.9 \pm 12.5\%$ vs témoin : $36.6 \pm 3.1\%$, $p=0.1$; HS : $44.6 \pm 9.1\%$ vs témoin $36.6 \pm 3.1\%$). Au cours de V2, l'IIC évaluée dans l'HA ($49.4 \pm 8.5\%$) était plus faible que l'IIC dans HS ($36.5 \pm 5.6\%$) et plus faible que le niveau d'inhibition mesurée chez les sujets témoins mais ces différences n'étaient pas significatives (HA V_2 : $49.4 \pm 8.5\%$ vs témoins : $36.6 \pm 3.1\%$, $p=0.1$; HA V_2 : $49.4 \pm 8.5\%$ vs HS V_2 : $36.5 \pm 5.6\%$, $p=0.16$). Le traitement ne semblait pas avoir d'effet sur l'IIC évaluée dans l'HA (IIC V_1 : $49.9 \pm 12.5\%$ vs IIC V_2 : $49.4 \pm 8.5\%$). tandis qu'il semblait augmenter le niveau d'inhibition au sein de l'HS (IIC V_1 : $44.6 \pm 9.1\%$ vs IIC V_2 : 36.5 ± 1.8). Cette différence n'était pas significative (Figure 9.1). Le coefficient de variation (CV=SD/moy) était plus important au cours de V1 qu'au cours de V2 dans HA (V1 0.69, V2 0.54) et dans HS (V1 0.62, V2 0.48). Avant la mise en place du traitement, CV était plus important chez les patients que chez les témoins (CV : 0.51).

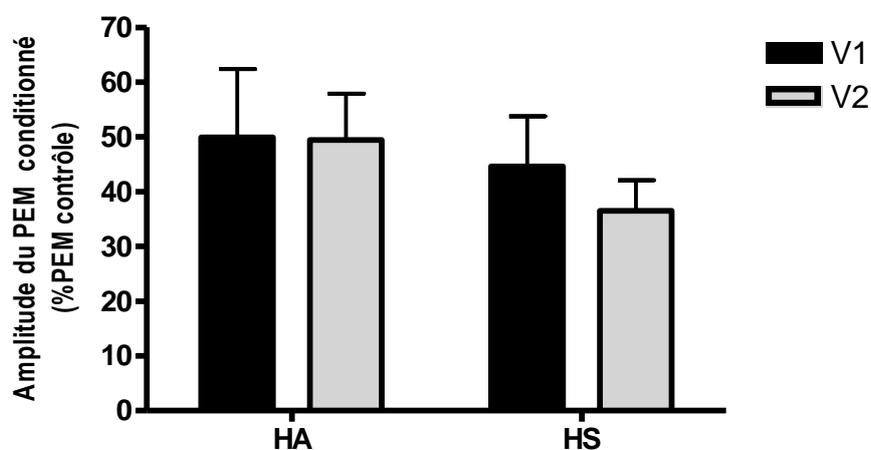


Figure 9.1 effet du traitement sur l'inhibition intracorticale dans les hémisphères, asymptomatique et symptomatique, de patients parkinsoniens *de novo*. Inhibition intracorticale produite à l'aide de deux stimulations successives séparées par un intervalle de temps de 3 ms au sein des hémisphères, asymptomatique (HA) et symptomatique (HS) de patients parkinsoniens *de novo* avant la prise de traitement V1 et au cours d'une deuxième session après la prise de traitement V2. Le niveau d'inhibition est exprimé en pourcentage du potentiel évoqué moteur (PEM) contrôle et La barre d'erreur représente la SEM.

Au cours des deux sessions d'examen (V1 et V2), la FIC était moins importante dans HS que dans HA ($HA_{V1}:171.5\pm25\%$ vs $HS_{V1}:151.9\pm12.7\%$; $HA_{V2}:179\pm16.6\%$ vs $HS_{V2}:159.7\pm13.4\%$) et moins importante que chez les sujets témoins ($177\pm11.02\%$), ces différences n'étaient pas significatives.

Le traitement a légèrement augmenté le niveau de facilitation dans les deux hémisphères HA ($HA_{V1}:171.5\pm25.04\%$ vs $HA_{V2}:179\pm16.6\%$) et HS ($HS_{V1}:151.9\pm12.7\%$ vs $HS_{V2}:159.6\pm13.4\%$). L'effet du traitement sur les hémisphères HA et HS n'était pas significatif.

Avant la mise en place du traitement, l'inhibition tardive, était légèrement plus importante dans HA ($13.7\pm7.3\%$) que dans HS (22.4 ± 11.9) (Figure 9.2). Cependant cette différence observée au cours de V1 n'était pas significative. Chez les sujets traités (V2), le niveau d'inhibition était équivalent entre les deux hémisphères (HA : $11.4\pm8.7\%$ vs HS : $15.6\pm5.2\%$) (Figure 9.2). Le traitement ne semblait pas avoir d'effet sur l'inhibition tardive dans HA ($HA_{V1}:13.7\pm7.3\%$ vs $HA_{V2}:11.4\pm8.7\%$) tandis qu'il l'augmentait légèrement dans HS ($HS_{V1}:22.4\pm10.6\%$ vs $HS_{V2}:15.6\pm5.2\%$) (Figure 9.3), cet effet n'était cependant pas significatif. Avant ou après la mise en place du traitement, aucune différence n'était observée entre les patients, quel que soit l'hémisphère stimulé (HA, HS) et les témoins ($18.46\pm5.44\%$) (Figure 9.2).

Pour une intensité plus importante des deux stimulations (1.8SMR), aucune différence entre les hémisphères n'était observée que cela soit au cours de V1 ($HA_{V1}:76.8\pm14.4$ vs $HS_{V1}:79.5\pm11.9$) ou au cours de V2 ($HA_{V2}:98.3\pm11.2\%$ vs $HS_{V2}:104.7\pm5.4\%$) (Figure 9.2).

Avant la mise en place du traitement, le niveau d'excitabilité était moins important chez les patients que chez les témoins que ce soit dans HA ($HA_{V1}:76.8\pm14.4$ vs témoin : $119.7\pm11.1\%$, $p<0.05$) ou dans HS ($HS_{V1}:79.5\pm11.9$ vs témoin : $119.7\pm11.07\%$, $p<0.05$) (Figure 9.2). Suite à la prise du traitement, l'excitabilité était augmentée dans HS ($HS_{V1}:79.5\pm11.9$ vs $HS_{V2}:104.7\pm5.4\%$, $p<0.05$). L'augmentation d'excitabilité observée dans HA après la mise en place du traitement ($HA_{V1}:76.8\pm14.4$ vs $HA_{V2}:98.3\pm11.2\%$) n'était quant à elle pas significative (Tableau 9.3). Au cours de V2, aucune différence d'excitabilité n'était observée entre les patients que ce soit dans HA ($98.3\pm11.2\%$) ou HS ($104.7\pm5.4\%$) et les témoins ($119.7\pm11.1\%$) (Figure 9.2).

Tableau 9.3. Effet du traitement sur l'amplitude du potentiel moteur conditionné obtenu après une stimulation couplée séparée de 100 ms et avec une intensité de 1.8 SMR dans les deux hémisphères. $p < 0.05$ est signalé par un astérisque.

	Amplitude du potentiel évoqué moteur conditionné (%PEM contrôle)	
	Avant traitement V1	Après traitement V2
Hémisphère asymptotique	76.8±15.4%	98.3±11.2%
Hémisphère symptomatique	79.5±11.9%	104.7±5.4% *

L'augmentation de l'intensité des stimulations, de 1.2SMR à 1.8SMR, a diminué l'inhibition quel que soit l'hémisphère, HA ou HS, que cela soit au cours de V1 (HA_{1.2SMR} 13.7±7.3% vs HA_{1.8SMR} :76.8±15.4%, $p < 0.01$; HS_{1.2SMR} :22.4±11.9 vs HS_{1.8SMR} :79.5±11.9%, $p = 0.01$) ou au cours de V2 (HA_{1.2SMR} :11.4±8.7% vs HA_{1.8SMR} :98.3±11.2%, $p < 0.01$; HS_{1.2SMR} :15.56±5.21% vs HS_{1.8SMR} :104.7±5.4%, $p < 0.01$) (Figure 9.2).

Avant la mise en place du traitement, l'augmentation de l'intensité (différence d'excitabilité entre la réponse obtenue à 1.8 SMR et celle obtenue à 1.2 SMR) n'a pas le même effet chez les patients que chez les témoins que ce soit dans HA (63.1±14.3% vs 101.2±10%, $p < 0.05$) ou dans HS (57±14.7% vs 101.2±10%, $p < 0.05$). Cette différence entre les patients et les témoins a disparu après la mise en place du traitement et le traitement a potentialisé l'effet de l'augmentation de l'intensité de manière significative dans HS (HS_{V1} 57±14.7% vs HS_{V2} 89.2±7.7%, $p < 0.05$) tandis que cet effet ne semble pas significatif dans HA (63.1±14.3% vs 86.9±12.1%) Figure 9.4.

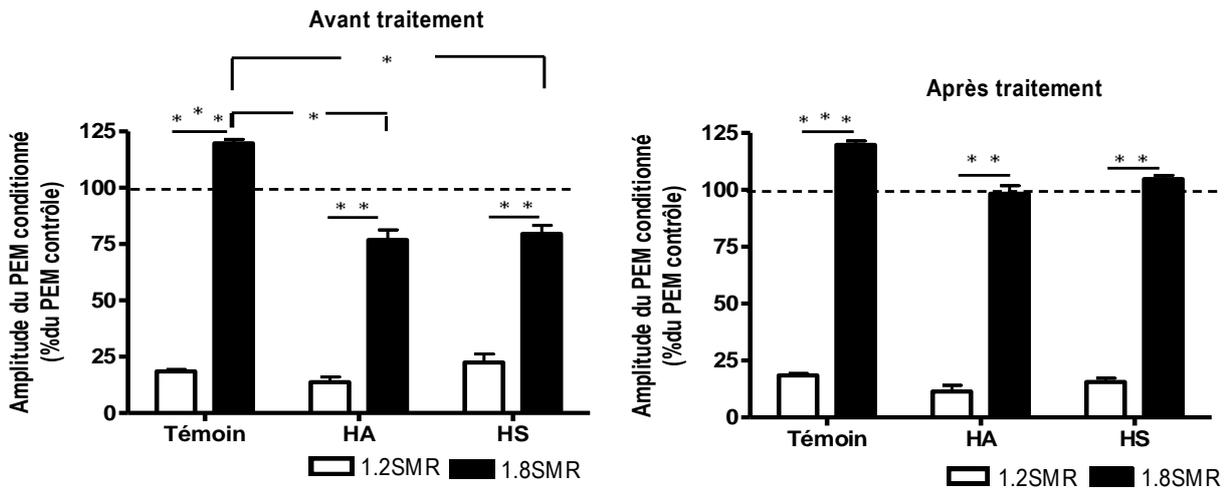


Figure 9.2. Niveaux d'inhibition tardive et de facilitation tardive dans les hémisphères, asymptomatique et symptomatique, de patients de *novus* parkinsoniens et chez les sujets témoins avant la mise en place du traitement (gauche) et après la mise en place du traitement (droite). La barre d'erreur représente la SEM. * <0.05 ; ** <0.01 ; *** <0.001

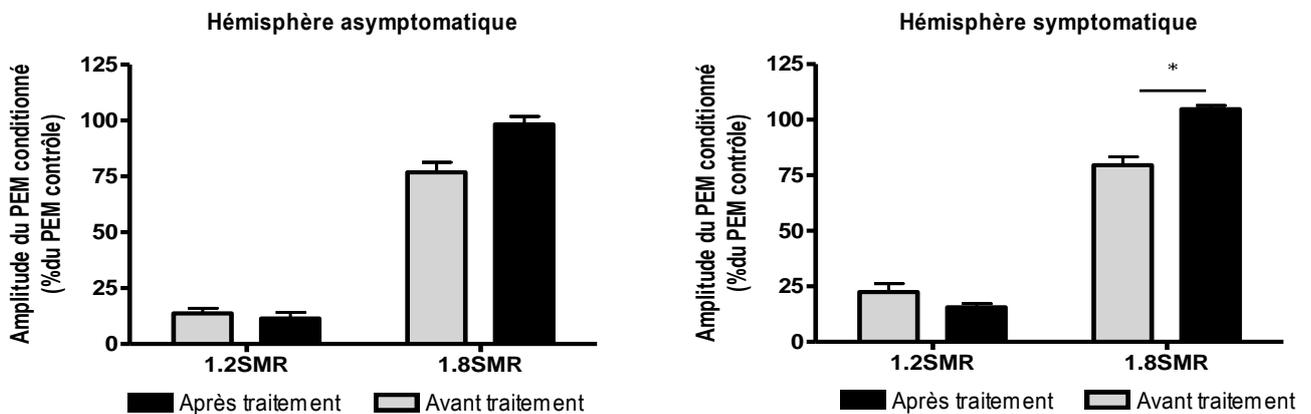


Figure 9.3. Effet du traitement sur l'inhibition tardive et la facilitation tardive dans les hémisphères, asymptomatique (gauche) et symptomatique (droite). La barre d'erreur représente la SEM. * <0.05

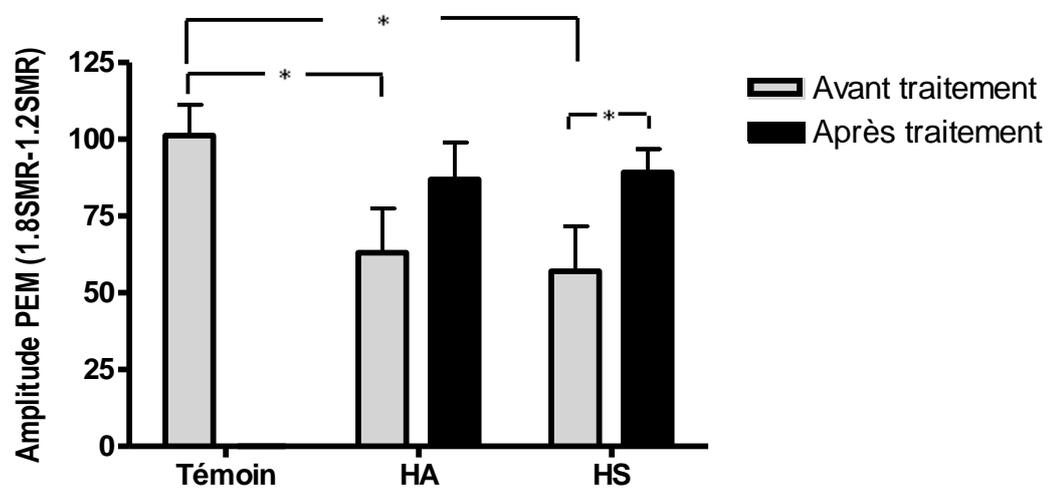


Figure 9.4. Effet de l'augmentation de l'intensité sur les hémisphères asymptomatique (HA) et symptomatique (HS) avant et après la mise en place du traitement antiparkinsonien ainsi que chez les sujets témoins. La barre d'erreur représente la SEM. * <0.05

Au cours de V1 ainsi qu'au cours de V2, l'effet hémisphère (HA ; HS) n'était pas significatif et la période de silence augmentait avec l'intensité de stimulation dans HA et dans HS ($p < 0.0001$), selon le modèle linéaire. Il n'existe pas d'interaction intensité x Hémisphère significative (Tableau 9.4).

Avant la mise en place du traitement, il n'existe aucune différence entre la durée de la période mesurée chez les patients quel que soit l'hémisphère (HA, HS) et celle mesurée chez les témoins (Figure 9.5). Après la mise en place et la stabilisation du traitement, la période de silence apparaissait plus longue chez les patients que chez les témoins et cela était d'autant plus visible, pour les fortes intensités de stimulation, dans HS (Figure 9.5). Cependant les analyses séparées entre les hémisphères patients (HA ou HS) et la moyenne des hémisphère témoins n'ont révélé aucune différence significative entre les patients traités, quel que soit l'hémisphère stimulé (HA, HS), et les témoins. Il n'existait pas non plus d'interaction groupe x intensité significative (Figure 9.5).

Les modèles linéaires mixtes séparées ont indiqué que le traitement avait un effet sur la durée de la période de silence dans HA ($p < 0.01$) et dans HS ($p < 0.001$). Cet effet semble plus important dans HS que dans HA. La période de silence augmentait avec l'intensité de stimulation dans les deux hémisphères HA ($p < 0.0001$) et HS ($p < 0.0001$) et il n'existait pas d'interaction traitement (avant, après) x intensité dans les deux hémisphères. Le test de Wilcoxon a confirmé que le traitement augmentait la période de silence dans HA pour une intensité de 60 % ($p < 0.05$), 70% ($p < 0.05$) et il existe une tendance pour intensité de 80% ($p = 0.07$) (Figure 9.6). Dans HS le traitement a augmenté la période de silence pour une intensité de 50 % ($p < 0.05$) et de 60% ($p < 0.01$) et il existait une tendance pour intensité de 70% ($p = 0.09$), selon le test de Wilcoxon (Figure 9.6).

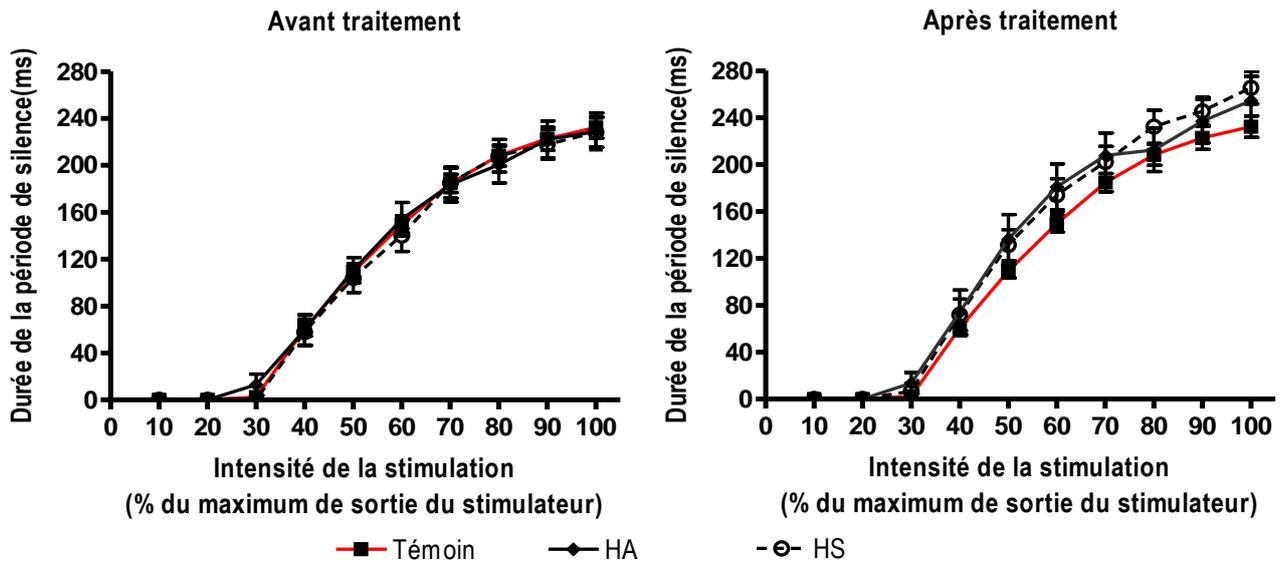


Figure 9.5. Evolution de la durée de la période de silence chez les témoins et dans les hémisphères, asymptomatique et symptomatique, de patients parkinsoniens *de novo* avant (à gauche) et après (droite) la mise en place du traitement antiparkinsonien. La barre d'erreur représente la SEM

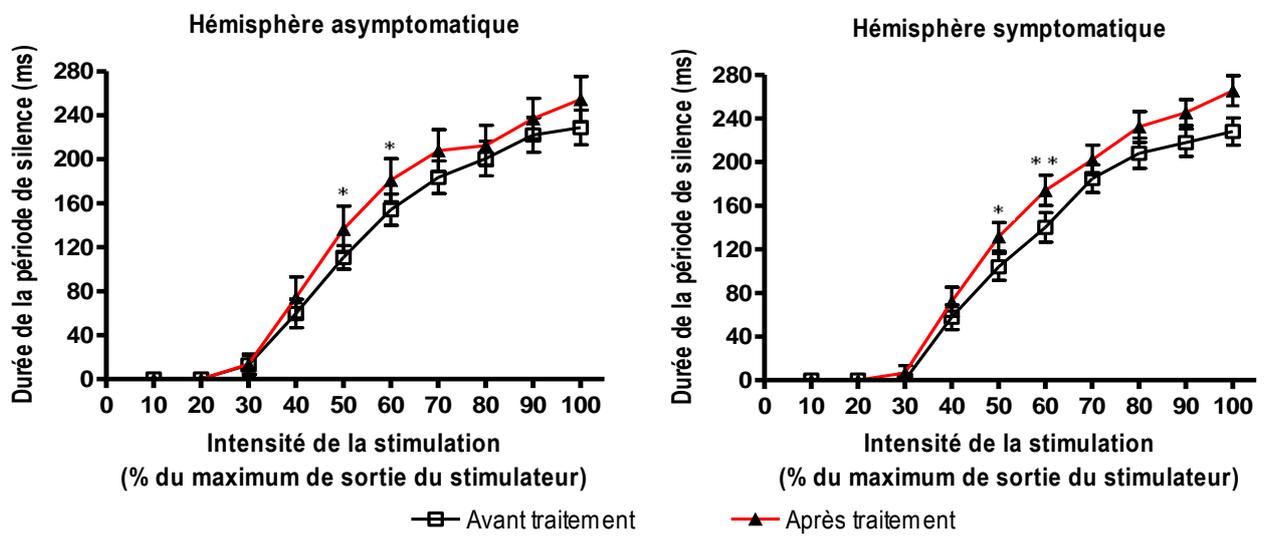


Figure 9.6. Effet du traitement sur la durée de la période de silence dans HA (droite) et dans HS (gauche). La barre d'erreur représente la SEM. * <0.05 ; ** <0.01 .

Tableau 9.4. Durée de la période de silence

Intensité de la stimulation (% du maximum de la sortie du stimulateur)	Durée période de silence (ms) Chez les témoins	Durée période de silence (ms) Hémisphère asymptotique		Durée période de silence (ms) Hémisphère symptomatique	
		V1	V2	V1	V2
		10	0	0	0
20	0	0	0	0	0
30	2.4±1.7	13±9.1	13.6±9.1	0	6.7±6.7
40	60.5±6.2	59.7±1	74.2±18.9	57.7±11.3	71.9±13.5
50	109.3±5.9	110.7±10.7	136.4±21	103.9±12.4	131.4±13.1
60	149.8±7.2	154.2±14.3	181±19.5	140.1±13.5	174±13.9
70	184.63±7.8	183.6±14.8	207.8±19.1	184.8±12.8	202.1±13.4
80	208.4±9	200.6±15.7	212.4±18.4	208.1±13.8	232.2±1
90	221.7±9.5	222.1±15.8	237±18.4	217.8±12.6	245.3±11.9
100	231.3±8.9	228.9±15.8	254.4±20.8	228±12.6	265.4±13.8

9.4. Discussion

Dans ce travail nous avons cherché à évaluer l'effet du traitement antiparkinsonien usuel sur l'excitabilité corticale de patients stabilisés dont le score moteur était dans l'ensemble amélioré.

Nous avons constaté qu'après la mise en place du traitement, les différences patients-témoins qui pouvaient exister avaient disparu. Le traitement dopaminergique avait normalisé l'excitabilité, notamment la facilitation tardive, dans les hémisphères, asymptomatique et symptomatique. Bien qu'aucune asymétrie d'excitabilité ne soit observée, il semblerait que l'hémisphère symptomatique soit plus sensible au traitement que l'hémisphère asymptomatique.

Avant la mise en place du traitement, l'inhibition intracorticale (IIC) semblait moindre chez les patients que chez les sujets témoins et plus particulièrement dans l'hémisphère asymptomatique sans pour autant atteindre la significativité ($p=0.1$). La facilitation tardive était moins importante chez les patients *de novo* parkinsoniens que chez les témoins, quel que soit l'hémisphère stimulé (HA, HS) des patients.

Le traitement semblait, avoir augmenté légèrement l'IIC dans l'HS tandis qu'aucun effet n'était observé dans l'HA. La légère augmentation de l'inhibition dans l'HS, obtenue sous traitement, suggère que l'IIC est sensible au traitement dopaminergique mais peut aussi laisser supposer l'existence d'anomalies sous-jacentes des circuits responsables de l'IIC dans cet hémisphère.

Ces changements ne seraient pas détectables au cours de V_1 par rapport aux sujets témoins, en raison d'un niveau de dénervation ou d'une bradykinésie insuffisante. Les corrélations entre l'IIC et la fixation de l'ioflupane observées dans les chapitres, 7 et 8, vont dans ce sens. De même la FIC, semblait moins importante dans l'HS que chez les sujets témoins sans pour autant atteindre la significativité, or comme nous l'avons vu dans le chapitre 8, ce paramètre semble sensible au niveau de dénervation. On ne peut évidemment exclure l'influence de l'HA sur ces résultats.

L'IIC évaluée dans l'HA semblait insensible au traitement alors qu'il existait au cours de V_1 , une légère tendance à ce que le niveau d'inhibition dans cet hémisphère soit réduit par rapport aux sujets témoins. La réduction de l'inhibition ne serait pas due à la présence d'un handicap moteur ou d'une dénervation importante.

Il est possible que des modifications des circuits intracorticaux aient lieu avant l'apparition des signes dans cet hémisphère ou que cette réduction soit le reflet de modifications au sein d'autres

structures cherchant à compenser la perte des neurones dopaminergique. Cette tendance persiste au cours de V2. Les mécanismes mis en place au cours de V1 perdureraient au cours de V2, le handicap moteur ne s'étant pas significativement dégradé. Le maintien de cette tendance ne serait pas du à la prise de traitement. La lévodopa n'a pas d'effet sur l'IIC (Ziemann et al., 1997a) alors que l'agoniste dopaminergique bromocriptine (non utilisé chez les patients inclus dans notre étude) augmente l'IIC (Ziemann et al., 1997a) chez des sujets sains et les traitements dopaminergiques (agoniste et L-dopa) augmentent l'inhibition précoce, chez les patients parkinsoniens.

Le traitement dopaminergique, selon de nombreuses études, permet donc de restaurer les anomalies d'excitabilité observées dans la MP, réduction de l'inhibition, raccourcissement de la période de silence, augmentation de l'inhibition tardive (Bares et al., 2007; Pierantozzi et al., 2001 ; Strafella et al., 2000 ; Ziemann, 2004 ; Ziemann et al., 1997a). Cependant nous n'avons pas observé d'anomalie significative au cours de V1 à l'exception de la facilitation tardive. Il est possible qu'au cours de V1, le niveau de dénervation soit insuffisant, comme nous l'évoquions au début de cette discussion ainsi que dans le chapitre 7, pour que des anomalies d'excitabilité, (IIC, FIC, inhibition tardive, PS) ne soient détectées. Il aurait peut être été intéressant de réévaluer l'excitabilité des patients à jeun de traitement. Etant donné les délais entre les 2 visites, le stade de la MP, l'absence de wearing off, il est cependant probable que le score à jeun de traitement des patients n'aurait pas beaucoup évalué.

Les différents mécanismes responsables de l'IIC, la FIC et l'inhibition tardive seraient indépendants (Chen, 2004; Sanger et al., 2001). La période de silence et l'inhibition tardive pourraient être en partie liées. Quoi qu'il en soit la sensibilité de ces différents mécanismes, à la dénervation ou au traitement, pourrait être différente.

Avant la mise en place du traitement, à la différence de ce que nous avons pu observer dans le chapitre 7, la facilitation tardive est anormale aussi bien dans l'HS que dans l'HA. Il est possible que dans cette sous-population de patients, le seuil « d'anomalie » soit atteint dans HS. Il paraît difficile d'affirmer que les modifications d'excitabilité observées soient le reflet de réorganisations « plastiques » dans HA, elles pourraient être la conséquence d'un niveau dénervation seuil, atteint aussi bien dans HA que dans HS. La facilitation tardive pourrait en effet, être altérée précocement dans la MP, avant même que les signes de la MP n'apparaissent. L'excitabilité testée par des doubles chocs de fortes intensités et séparés par de longs intervalles ainsi que les mécanismes sous-jacents n'ont pas été étudiés. Il est difficile d'affirmer que la facilitation tardive est indépendante de l'inhibition tardive et de déterminer les conséquences fonctionnelles d'une telle anomalie.

La transition inhibition-facilitation dépend de l'intensité de la stimulation mais aussi de l'intervalle de temps entre les stimulations. On peut supposer qu'au début de la maladie et avant même que les signes n'apparaissent, une stimulation plus importante soit nécessaire pour obtenir la facilitation tardive comme nous l'évoquions dans le chapitre 7. Toutefois à la différence de ce que l'on pouvait observer dans le chapitre 7, où seul HA tendait à se distinguer des sujets témoins, l'effet de l'augmentation de l'intensité, avant la mise en place du traitement, est anormale dans les deux hémisphères HA et HS. Les résultats concernant, la facilitation tardive et la transition de l'inhibition tardive à la facilitation tardive, dans le sous-groupe des patients traités décrits dans ce chapitre suggèrent la présence d'anomalies de l'excitabilité dans les deux hémisphères des patients *de novo*.

Il est aussi possible que l'inhibition tardive dure plus longtemps chez les patients. Il existe peu d'étude portant sur l'effet de l'augmentation de l'intensité dans la MP (Valzania et al., 1994 ; Valzania et al., 1997) pour des doubles choc séparés par de longs intervalles. En accord avec les travaux de Valzania, nous avons montré que l'inhibition tardive diminuait avec l'augmentation de l'intensité de la stimulation et que le PEM n'était pas facilité pour une forte intensité chez les patients (Valzania et al., 1997). Quoi qu'il en soit, le traitement a permis de restaurer un niveau d'excitabilité au sein des hémisphères, symptomatique et asymptomatique, similaire à celui des sujets témoins. Le traitement n'a augmenté l'excitabilité de manière significative que dans l'hémisphère symptomatique et a aussi permis de potentialiser significativement l'effet de l'augmentation de l'intensité dans cet hémisphère. L'hémisphère HA serait donc moins sensible à l'effet du traitement. De même, le traitement augmente la période de silence de manière plus marquée dans l'HS que dans l'HA.

Chez des patients *de novo* unilatéraux réalisant une tâche motrice simple, l'administration de lévodopa engendrait une augmentation de l'activité de l'HS alors que l'activité de l'HA n'était pas modifiée (Buhmann et al., 2003). On peut supposer que la différence de sensibilité face au traitement dopaminergique entre les hémisphères, HA et l'HS soit due au maintien d'une certaine capacité de stockage, plus importante dans l'HA, diminuant la stimulation des récepteurs dopaminergiques par la dopamine exogène. La sensibilité des récepteurs pourrait être plus importante dans l'HS. Les capacités de stockage sont relativement préservées au début de la maladie et d'autant plus dans l'HA.

Le traitement a donc allongé la période de silence dans les deux hémisphères, HA et HS, indépendamment d'une quelconque anomalie détectable au cours de V1. Après la mise en place du traitement, la période de silence était plus longue chez les patients que chez les témoins sans pour autant atteindre la significativité. La lévodopa ainsi que les agonistes dopaminergiques augmenteraient

la période de silence, même chez les sujets sains (Priori et al., 1994 ; Ziemann et al., 1996a), ce qui est compatible avec l'amélioration de la sensibilité au GABA induite par la dopamine (Beauregard et Ferron, 1991). Le traitement potentialiserait donc les systèmes GABAergiques responsables de la PS indépendamment de l'intégrité du système dopaminergique.

La nature du traitement (agoniste, lévodopa) doit aussi être prise en compte. Les différents circuits testés ici pourraient avoir une sensibilité différente selon le type de traitement (agoniste ou lévodopa).

Six des 10 patients revus après traitement recevaient des agonistes dopaminergiques en monothérapie et 4 des patients recevaient une bithérapie agoniste dopaminergique, lévodopa. Les agonistes et notamment, le pergolide, la bromocriptine et l'apomorphine ont une influence sur l'excitabilité corticale et plus particulièrement sur l'IIC et la FIC (Pierantozzi et al., 2001 ; Strafella et al., 2000; Ziemann et al., 1997a). Leur effet n'est cependant pas stable dans le temps (Strafella et al., 2000). L'absence d'effet du traitement sur l'IIC et la facilitation, pourrait être le résultat de l'utilisation en monothérapie d'agoniste chez les patients inclus dans cette étude. Ainsi l'effet du pergolide sur l'inhibition et la facilitation corticale semblait avoir disparu après 12 mois tandis que l'effet de la lévodopa perdurait (Bares et al., 2007; Strafella et al., 2000). Le traitement en monothérapie dopaminergique peut entraîner une sous régulation des récepteurs dopaminergiques (Calon et al., 1995 ; Jankovic, 1985 ; Jenner et al., 1988) et une absence de l'amélioration motrice associée. L'influence du traitement dopaminergique agoniste ou lévodopa change au cours de la première année. Tous les patients n'ont pas été revus après le même délai. Certains des patients ne présentaient pas d'amélioration franche de leur score moteur malgré un délai relativement important. Il est possible que la dose optimale ne soit pas encore atteinte chez ces patients.

9.5. Conclusion

Le traitement dopaminergique peut modifier l'excitabilité corticale. La sensibilité au traitement n'est pas la même dans les hémisphères, HA et HS des patients *de novo*. Le maintien de la capacité de stockage de la dopamine au début de la MP, particulièrement dans l'HA pourrait en partie expliquer l'effet moins important du traitement dans cet hémisphère. La nature du traitement, agoniste lévodopa, pourrait influencer les modifications de l'excitabilité. Les différents circuits testés à l'aide de la SMT auraient une sensibilité différente au niveau de dénervation et au traitement.

CHAPITRE 10. Evaluation en SMT des relations entre les dyskinésies dopa-induites et l'excitabilité corticale motrice

10.1. Introduction

Dans les chapitres précédents, nous nous sommes intéressés à l'existence de possibles mécanismes de compensation permettant l'invariant fonctionnel et pouvant se mettre en place au début de la MP tandis que les signes moteurs de la maladie ne sont présents que sur un hémicorps. Dans ce chapitre, nous avons étudié les changements d'excitabilité pouvant exister au cours de l'évolution de la MP et plus précisément, les changements pouvant être associés aux mouvements anormaux.

L'évolution de la MP est marquée par l'apparition de complications motrices invalidantes comme les dyskinésies dopa-induites (DDI). Une étude antérieure réalisée chez l'homme (Morgante et al., 2006) a confirmé les résultats expérimentaux (Calabresi et al., 2000c; Picconi et al., 2003) en montrant l'existence d'une plasticité anormale (en terme d'efficacité synaptique) associée au DDI. La PLT, anormale suite à une dénervation dopaminergique est rétablie sous traitement dopaminergique du moins chez les sujets ne présentant pas de DDI tandis que l'anomalie persiste chez les patients dyskinétiques (Morgante et al., 2006).

Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'excitabilité du cortex moteur et plus précisément l'excitabilité des systèmes inhibiteurs est modifiée chez les patients présentant des DDI. Ces changements d'excitabilité des systèmes inhibiteurs ne permettraient pas l'invariant fonctionnel, des mouvements parasites normalement inhibés ne le seraient plus chez les patients dyskinétiques. Ces modifications rendraient compte d'une plasticité non fonctionnelle. Les résultats décrits dans ce chapitre font l'objet d'un manuscrit soumis à Journal of neurosciences.

10.2. Méthodologie

La population de patients inclus dans cette étude était constituée de 10 patients parkinsoniens à un stade modéré de la MP, manifestant des dyskinésies de milieu de dose (3 femmes, 7 hommes, âgés de 45 à 65 ans) et de 10 patients appariés aux précédents sur la durée d'évolution de la MP mais ne présentant pas et n'ayant jamais présenté au cours de leur maladie de mouvements anormaux (4 femmes, 6 hommes, âgés de 49 à 74 ans). Notre groupe contrôle était constitué de 10 patients parkinsoniens *de novo* non traités recrutés à la même période. La population de patient *de novo*

correspond aux 10 derniers patients ayant participé à l'étude décrite dans le chapitre 7 (6 femmes 4 hommes âgés de 43 à 67 ans). Tous les patients inclus étaient droitiers selon le questionnaire de latéralité d'Edimbourg (Oldfield 1971) et aucun des patients ne manifestaient de tremblement gênant. Les détails cliniques et démographiques sont rapportés dans le Tableau 10.1.

Les patients dyskinétiques et non dyskinétiques ont été évalués au cours d'une même journée d'examen. La session d'examen commençait le matin alors que le patient était à jeun de traitement depuis la veille au soir (état OFF). L'évaluation du score moteur UPDRS et des dyskinésies (détail dans le chapitre 5) étaient alors réalisées. L'hémisphère le plus atteint (controlatéral à l'hémicorps manifestant la gêne fonctionnelle la plus importante) était ensuite stimulé à l'aide des différents paramètres décrits dans le chapitre 5. Pour rappel, la SMT est utilisée pour étudier : le seuil moteur au repos, la durée de la période de silence et les circuits inhibiteurs et facilitateurs à l'aide de 2 stimulations séparées par différents intervalles de temps (3, 15, 100 ms).

Le patient reçoit ensuite une dose de lévodopa (MODOPAR®) calculée à partir de sa première prise du matin en équivalent de lévodopa (EL) à laquelle est ajouté 50mg de lévodopa supplémentaire. Nous référons le lecteur au chapitre 5 pour le détail du calcul de cette dose. Environ 45 minutes après l'administration de la lévodopa lorsque le bénéfice clinique est maximal (état ON) les évaluations motrices (UPDRS partie III, dyskinésies) et neurophysiologiques étaient à nouveau effectuées dans des conditions identiques.

L'excitabilité de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps le plus atteint des patients dyskinétiques et non dyskinétiques était comparée à l'excitabilité de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps présentant des symptômes moteurs des patients *de novo* non traités.

Tableau 10.1. Caractéristiques cliniques et démographiques des patients parkinsoniens

sujets	Age / Sexe	Durée de la maladie/Durée du traitement (années)	Coté le plus affecté	UPDRSOFF/ON ^b	H&Y ^d	Score des dyskinésies ^b	Traitement en équivalent dopa (mg/j) ^c
1	65 F	7/5	G	31/7	3	6	860 (L-DA, ENT, ROP, SAR)
2	47 M	6/6	D	34/7	2.5	3	1260 (L-DA, ROP, ENT)
3	59 M	13/13	D	27/7	2.5	3	1800(L-DA, PIR)
4	63 M	8/8	G	48/9	4	6	980 (L-DA, ROP, AMA)
5	55 M	5.5/4.5	G	20/7	3	1	1750 (L-DA, PIR)
6	46 F	8/8	D	36/7	3	2	975 (L-DA, PIR, AMA)
7	45 M	5/5	D	35/14	3	3	1400 (L-DA, PIR)
8	45 F	7/	G	32/7	2.5	3	1215 (L-DA, ROP)
9	60 M	12/12	G	37/19	3	6	850 (L-DA, ROP, AMA)
10	61 M	10/10	G	42/23	3	4	1150 (L-DA, ENT, PER)
11	67 M	14/14	D	45/24	4	0	1480 (L-DA, ENT)
12	58 M	9/9	D	38/19	3	0	1045 (L-DA, PRA)
13	51 M	6/6	D	21/6	3	0	1250(L-DA, PIR)
14	64 M	11/11	D	19/4	2.5	0	900 (L-DA ,ENT, LIS, SEL)
15	49 M	10/9	D	20/6	3	0	800 (L-DA, PER, ENT)
16	55 F	5/5	D	19/6	3	0	350 (L-DA, ENT)
17	56 F	8/8	D	19/4	2	0	1000 (L-DA, PIR)
18	65 F	8/8	D	17/4	3	0	950 (L-DA, PIR ,ENT)
19	70 F	11/11	D	22/11	2.5	0	700(L-DA ,ENT, BRO)
20	74 M	6/4.5	G	21/6	2	0	700 (L-DA, ENT)
21	61 M	2	G	8	1.5	-	-
22	66 F	0.25	G	13.5	1.5	-	-
23	57 F	0.5	D	8	1.5	-	-
24	65 M	0.91	G	8	1	-	-
25	58 M	0.83	D	8	1.5	-	-
26	43 F	0.25	G	9.5	1.5	-	-
27	58 F	0.16	D	8.5	1.5	-	-
28	67 F	0.5	D	11.5	1	-	-
29	49 M	1.5	D	15	1.5	-	-
30	50 F	0.41	G	15	1.5	-	-

Sujets 1-10: patients parkinsoniens dyskinétiques; Sujets 11-20: patients parkinsoniens non-dyskinétiques; Sujets 21-30 : patients *de novo* parkinsoniens. Les traitements sont abrégés comme suit : L-DA=levodopa ENT=entacapone, SEL= selegiline, AMA=amantadine, SAR =sarizotan, PRA=pramipexole, ROP =ropinirole, BRO= bromocriptine, PIR =piribedil, PER= pergolide, LIS= Lisuride. ^a Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS) part III score à l'état off /score à l'état on; ^b Score des dyskinésies :UPDRS IV Echelle des complications motrices (item 32-34), ^cEquivalent en lévodopa, ^dEchelle de Hoehn and Yahr.

10.3. Résultats

10.3.1. Données cliniques

Les patients dyskinétiques et non dyskinétiques ne diffèrent pas en âge, ils ont le même nombre d'année d'évolution de la MP et le même nombre d'année de traitement. Leur score Hoehn et Yahr, leur dose quotidienne de traitement, exprimée en EL, ainsi que leur score moteur UPDRS, quel que soit l'état ON ou OFF, n'étaient pas statistiquement différents (Tableau 10.2). La topographie ainsi que la sévérité des dyskinésies sont indiquées dans le Tableau 10.3. Aucun des patients n'a manifesté de mouvements anormaux pouvant gêner ou influencer la stimulation magnétique transcrânienne.

L'administration de lévodopa a amélioré significativement les signes moteurs de la maladie chez les patients dyskinétiques (UPDRS état OFF : 34.2 ± 2.4 vs UPDRS ON : 10.7 ± 1.9 , $p < 0.01$) ainsi que chez les patients non dyskinétiques (UPDRS OFF : 24.1 ± 3.0 vs UPDRS ON : 9.0 ± 2.2 , $p < 0.01$). La dose de lévodopa administrée le jour du test n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes (Tableau 10.2). Le pourcentage d'amélioration motrice était équivalent entre le groupe de patients dyskinétiques ($69 \pm 4.2\%$) et le groupe de patients non dyskinétiques ($66.2 \pm 4\%$).

A l'état OFF, le score moteur UPDRS que cela soit chez les patients dyskinétiques ($p < 0.001$) ou non dyskinétiques ($p < 0.001$) était supérieur à celui des patients *de novo* (Tableau 10.2). Les patients, dyskinétiques à l'état ON et non dyskinétiques à l'état ON, présentaient un score moteur UPDRS similaire à celui des patients *de novo* (Tableau 10.2). Le groupe de patients *de novo* ne différait pas en âge des 2 deux autres groupes. Le score Hoehn et Yahr des patients *de novo* était inférieur à celui des patients dyskinétiques ($p < 0.001$) ainsi qu'à celui des patients non dyskinétiques ($p < 0.01$).

Tableau 10.2. Récapitulatif des moyennes des données cliniques des patients Parkinsoniens

	Dyskinétique	Non dyskinétique	<i>De novo</i>
Age	54.6 ± 2.5	60.9 ± 2.6	57.4 ± 2.5
UPDRS III-OFF	34.2 ± 2.4	24.1 ± 3.0	10.5 ± 1
UPDRS III-ON	10.7 ± 1.9	9.0 ± 2.2	-
H&Y-OFF	2.9 ± 0.1	2.8 ± 0.2	1.4 ± 0.05
Durée de la maladie (année)	8.1 ± 0.85	8.8 ± 0.9	0.7 ± 0.2
Equivalent en lévodopa (mg/jour)	1224 ± 107.5	917.5 ± 99	-
Dose de lévodopa administrée (mg)	307.5 ± 62.4	270 ± 63.2	-

Table 10.3 Topographie et sévérité des dyskinésies sur différentes parties du corps au repos (A) et lors d'un calcul mental (B).

A) Evaluation des dyskinésies au repos

Sujets	Parties du corps évaluées						
	Visage	Cou	Tronc	Membre sup Droit	Membre sup gauche	Membre inf droit	Membre inf gauche
1	0	0	1	0	1	0	1
2	0	1	0	1	0	1	0
3	1	0	0	2	1	0	0
4	1	0	0	1	1	0	0
5	0	0	0	0	0	1	1
6	0	0	0	1	0	1	0
7	0	0	0	0	1	0	1
8	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	1
10	0	0	0	0	1	0	0

B) Evaluation des dyskinésies lors d'un exercice de calcul mental

Sujets	Parties du corps évaluées						
	Visage	Cou	Tronc	Membre sup Droit	Membre sup gauche	Membre inf droit	Membre inf gauche
1	0	0	2	0	2	0	1
2	0	1	0	1	0	1	0
3	1	1	0	2	1	1	1
4	1	0	0	3	0	1	0
5	0	0	0	0	0	1	1
6	0	0	0	3	0	3	1
7	0	0	1	0	1	1	2
8	0	0	1	0	1	0	0
9	0	0	0	0	0	1	2
10	0	0	0	1	1	0	1

10.3.2. Données neurophysiologiques

L'amplitude du PEM contrôle pour une intensité de 1.2 SMR (~ 0.3-0.5mV) ou pour une intensité de 1.8 SMR (~ 0.5-0.9 mV) n'était pas significativement différente dans chacun des blocs (3, 15, 100 ms) entre les différents groupes de patients parkinsoniens quel que soit l'état ON ou OFF des patients dyskinétiques et non dyskinétiques.

10.3.2.1. Le seuil moteur

Le seuil moteur au repos était équivalent dans les trois groupes quel que soit l'état OFF ou ON des patients dyskinétiques et non dyskinétiques (dyskinétiques à l'état OFF 48.0 ± 2.9 %, dyskinétiques à l'état ON 48.5 ± 2.8 %, non-dyskinétiques à l'état OFF 53.0 ± 2.2 %, non-dyskinétiques à l'état ON 51.0 ± 2.44 %, *de novo* 49.5 ± 2.73 %). Le traitement n'avait pas modifié le SMR que ce soit chez les patients dyskinétiques ou non dyskinétiques.

10.3.2.2. Inhibition intracorticale IIC

Les régressions logistiques conditionnées indiquent à l'état OFF, un niveau d'inhibition similaire entre les patients dyskinétiques (49.5 ± 7.6 %) et les patients non-dyskinétiques (48.1 ± 7.6 %). A l'état ON, le niveau d'IIC observé chez les patients dyskinétiques (44.8 ± 9.5 %), était moins important mais non significativement différent de celui évalué chez les patients non-dyskinétiques (30.9 ± 4 %).

Chez les patients dyskinétiques, l'administration du traitement n'a pas modifié de manière significative le niveau d'inhibition (état OFF 49.5 ± 7.6 % vs état ON 44.8 ± 9.5 %) tandis que chez les patients non-dyskinétiques, l'inhibition était significativement accentuée après l'administration de la lévodopa (état OFF 48.1 ± 7.6 % vs état ON 30.9 ± 4 %, wilcoxon test, $p < 0.05$) (Figure 10.1).

Les régressions logistiques effectuées séparément ont révélé que l'inhibition évaluée chez les dyskinétiques à l'état OFF (49.5 ± 7.6 %) ou chez les patients non-dyskinétiques à l'état OFF (48.1 ± 7.6 %) n'était pas significativement différente de l'inhibition mesurée chez les patients *de novo* (42.2 ± 8.5 %). L'IIC évaluée chez les patients dyskinétiques à l'état ON ou les patients non-dyskinétiques à l'état ON ne différait pas significativement du niveau d'IIC observé chez les patients *de novo*.

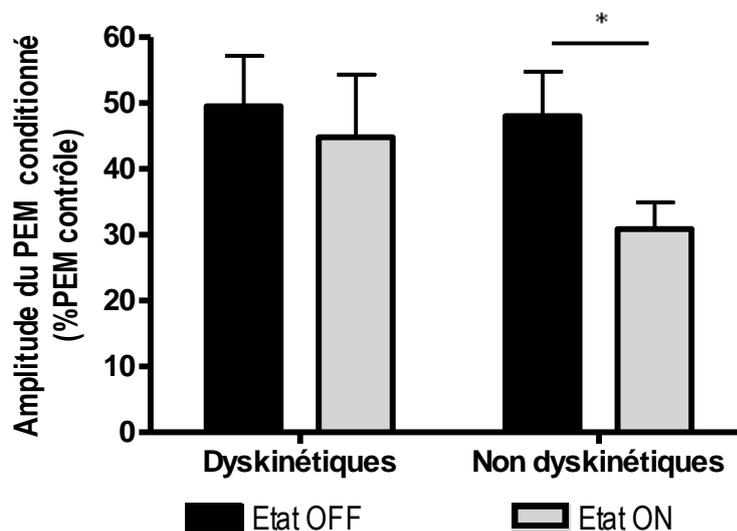


Figure 10.1. Effet du traitement sur l'inhibition intracorticale (IIC) chez les patients dyskinétiques et non-dyskinétiques. L'amplitude du potentiel évoqué moteur (exprimée en pourcentage de la réponse contrôle), obtenu après un double choc séparé par un intervalle de 3 ms n'était pas modifiée suite à la prise de lévodopa chez les patients dyskinétiques tandis qu'elle diminuait significativement chez les patients non-dyskinétiques indiquant une augmentation de l'inhibition chez ces patients suite à la prise de lévodopa. La barre d'erreur représente la SEM, * $p < 0.05$.

10.3.2.3. Facilitation intracorticale FIC

La FIC chez les patients dyskinétiques à l'état OFF était similaire à la FIC mesurée chez les patients non dyskinétiques à l'état OFF (dyskinétiques à l'état OFF : $141.7 \pm 22.7\%$ vs non dyskinétiques à l'état OFF : $147.9 \pm 18.6\%$). A l'état ON, la FIC était moins importante chez les patients dyskinétiques ($147.5 \pm 19.5\%$) que chez les patients non-dyskinétiques ($164.7 \pm 21.4\%$), mais cette différence n'était pas significative. L'administration de la lévodopa n'a pas modifié de manière significative le niveau de FIC que ce soit chez les patients dyskinétiques ou chez les patients non-dyskinétiques.

Le niveau de FIC, que ce soit chez les patients dyskinétiques à l'état OFF ou les patients non-dyskinétiques à l'état OFF était moins important que chez les patients *de novo* ($176.2 \pm 18.8\%$) mais cette différence n'était pas significative selon des régressions logistiques séparées. Il n'existait pas non plus de différence significative entre le niveau de facilitation évalué chez les patients *de novo* et celui des patients, dyskinétiques à l'état ON ou des non dyskinétiques à l'état ON.

10.3.2.4. La période de silence

Le modèle linéaire mixte a révélé qu'il n'existait pas d'effet groupe (dyskinétiques, non dyskinétiques) significatif, ni d'interaction groupe x intensité significative, que ce soit à l'état ON ou à l'état OFF. La période de silence augmentait progressivement avec l'augmentation de l'intensité de la stimulation dans les groupes de patients dyskinétiques et non dyskinétique que ce soit à l'état OFF ($p < 0.0001$) ou ON ($p < 0.0001$).

Chez les patients dyskinétiques à l'état OFF, la durée de la PS était plus courte que chez les patients *de novo* ($p < 0.05$). Cette différence était significative pour les intensités de stimulation 70% (régression logistique, $p < 0.05$) (Figure 10.2). La PS tendait à être plus courte chez les patients dyskinétiques à l'état OFF par rapport aux patients *de novo* pour les intensités 60% (régression logistique, $p = 0.07$), 80% (régression logistique, $p = 0.05$) et 90% (régression logistique, $p = 0.09$) (Figure 10.2). Il n'y avait pas d'interaction groupe (dyskinétiques à l'état OFF, *de novo*) x intensité significative (Figure 10.2).

La période de silence évaluée chez les patients dyskinétiques à l'état ON n'était pas statistiquement différente de la période de silence évaluée chez les patients *de novo* et il n'y avait pas non plus d'interaction groupe x intensité significative.

Chez les patients non dyskinétiques à l'état OFF, la PS était plus courte que chez les patients *de novo* ($p < 0.05$). La régression logistique montre que pour une intensité de stimulation de 70%, la période de silence chez les non-dyskinétiques tendait à être plus courte que chez les patients *de novo* ($p = 0.07$) (Figure 10.2). La période de silence chez les patients non dyskinétiques à l'état ON ne différait statistiquement pas de la période de silence évaluée chez les patients *de novo*. De plus il n'y avait pas d'interaction groupe x intensité significative que les patients non dyskinétiques soient à l'état OFF ou à l'état ON.

Chez les patients dyskinétiques, le traitement n'avait pas d'effet significatif sur la durée de la période de silence et il n'existait pas d'interaction traitement x intensité significative. Chez les patients non-dyskinétiques, l'effet du traitement (état OFF vs état ON) sur la période de silence était significatif ($p < 0.01$) et il n'y avait pas d'interaction traitement x intensité significative. Le test de Wilcoxon a confirmé que l'administration de la lévodopa augmentait la durée de la période de silence pour les intensités suivantes 50% ($p < 0.01$), 60% ($p < 0.05$), 70% ($p = 0.01$), 90% ($p < 0.05$) (Figure 10.3).

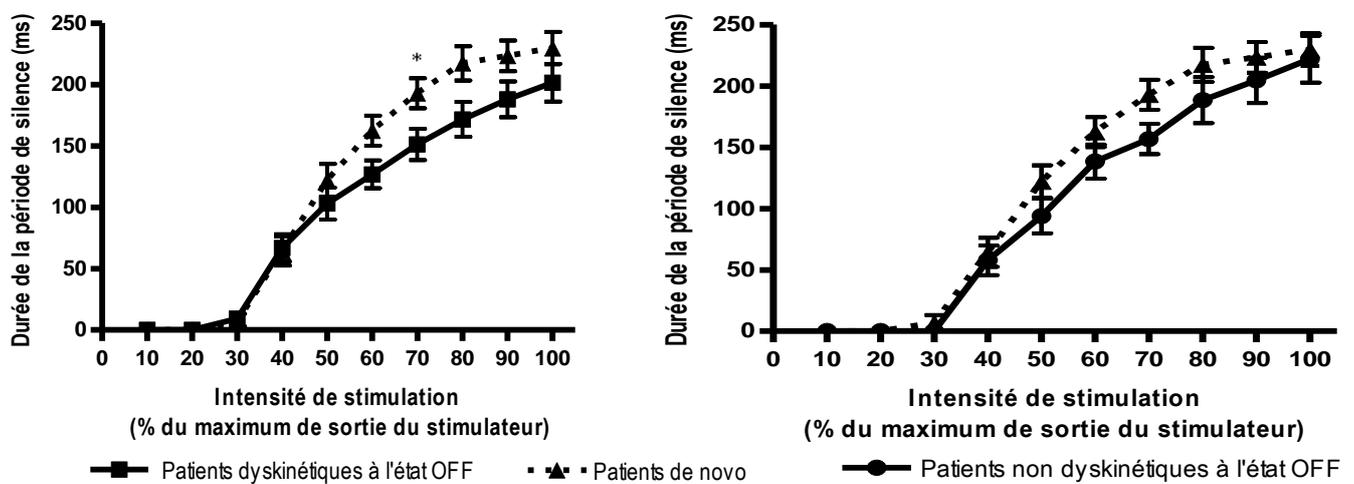


Figure 10.2. Evolution de la période de silence chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques à jeun de traitement : comparaison par rapport aux patients *de novo*. La période de silence est raccourcie chez les patients dyskinétiques à l'état OFF (modèle linéaire mixte, $p < 0.05$) ainsi que chez les patients non-dyskinétiques à l'état OFF (modèle linéaire mixte, $p < 0.05$). La barre d'erreur représente la SEM, * $p < 0.05$ selon la régression linéaire conditionnelle.

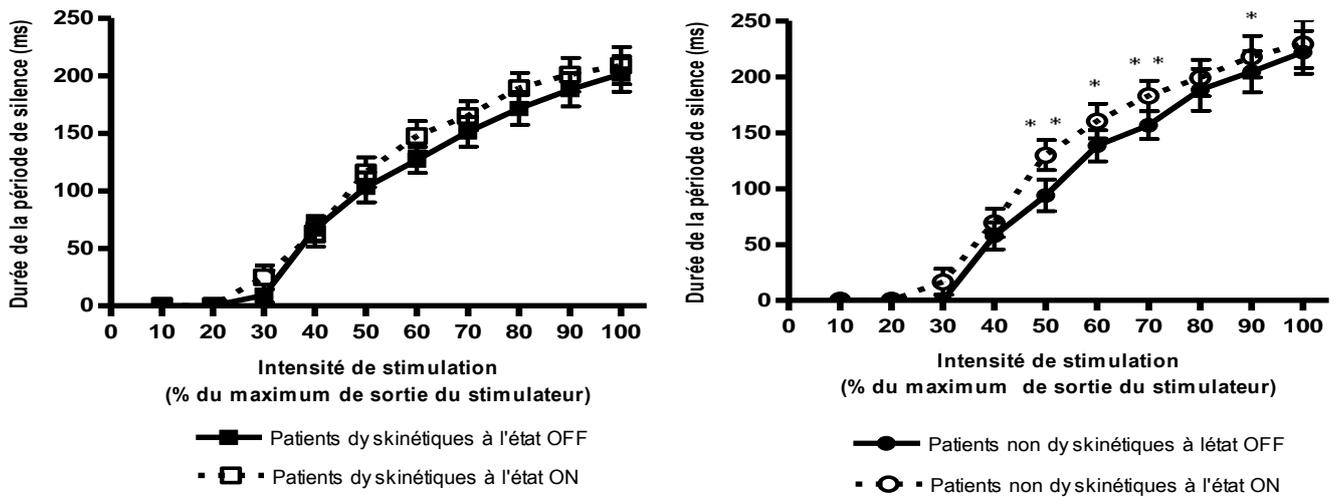


Figure 10.3 Effet de la lévodopa sur la durée de la période de silence chez les patients dyskinétiques (gauche) et les patients non dyskinétiques (droite). A gauche, évolution de la période de silence chez les patients dyskinétiques à l'état OFF et à l'état ON. La lévodopa ne semblait pas avoir d'effet sur la durée de la période de silence chez les patients dyskinétiques selon le modèle linéaire mixte. A droite, évolution de la période de silence chez les patients non-dyskinétiques à l'état OFF et à l'état ON. Le traitement dopaminergique a allongé la période de silence chez les patients non-dyskinétiques (modèle linéaire mixte, $p < 0.05$). * $p < 0.05$ et ** $p < 0.01$. Les barres d'erreurs indiquent la SEM

Table 10.2. Durée de la période de silence lors de l'augmentation de l'intensité de stimulation chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques à l'état OFF et ON ainsi que chez les patients *de novo*.

Intensité de la stimulation (% du maximum de la sortie du stimulateur)	Période de silence (ms)				
	Patients dyskinétiques à l'état OFF	Patients dyskinétiques à l'état ON	Patients non dyskinétiques à l'état OFF	Patients non dyskinétiques à l'état ON	<i>De novo</i>
10	0	0	0	0*	0
20	0	0	0	0*	0
30	9.2±6.1	24.9±10.3	0	16.7±11.6	6.6±6.6
40	66.8±11.1	63±11.6	57.9±12.1	69.3±12.7	64.3±1
50	103±1	116.1±1	93.9±14.2	129.9±13.35	122.1±13.3
60	126.8±11.4	147.5±13.1	138.3±13.9	160.4±15.5	162.4±12.3
70	151.3±12.7	165.1±12.6	156.7±12.4	182.9±13.5	192.8±13.9
80	171.6±14.2	189.3±13.2	188.4±18.7	199±13.5	217.2±13.9
90	187.9±14.6	200.8±14.6	204.5±18.5	217.9±18.6	223.3±12.6
100	201.5±15.4	208.8±16.1	221.9±2	229.3±21.4	229.5±13.25

10.3.2.5. Inhibition tardive

L'inhibition tardive était moins prononcée chez les patients dyskinétiques état OFF ($51.1 \pm 23.1\%$) que chez les patients non-dyskinétiques à l'état OFF ($23.5 \pm 9.6\%$), mais cette différence n'était pas significative (Figure 10.4). A l'état ON, l'inhibition tardive tendait à être moins importante chez les patients dyskinétiques ($27.6 \pm 7.7\%$) que chez les patients non-dyskinétiques ($6.8 \pm 4.9\%$) (régression logistique conditionnée, $p=0.08$) (Figure 10.4). Le niveau d'inhibition tardive des patients dyskinétiques ou non-dyskinétiques qu'il soit évalué à l'état OFF ou ON, ne différait pas du niveau d'inhibition tardive mesuré chez les patients *de novo* ($19.4 \pm 6.7\%$).

L'administration de la lévodopa n'avait pas d'effet significatif sur l'inhibition tardive que ce soit chez les patients dyskinétiques ou les patients non-dyskinétiques.

10.3.2.6. Facilitation tardive

Pour une intensité de 1.8SMR, le niveau d'excitabilité n'était pas statistiquement différent entre les différents groupes de patients (dyskinétiques vs non-dyskinétiques, dyskinétiques vs *de novo* et non-dyskinétique vs *de novo*) quel que soit l'état, OFF ou ON, des patients dyskinétiques et des patients non-dyskinétiques. Chez les patients dyskinétiques, la réponse conditionnée était supérieure à 100 à l'état OFF et inférieure à 100 à l'état ON (Figure 10.4). Chez les patients non dyskinétiques, la réponse conditionnée était inférieure à 100 à l'état OFF et supérieure à 100 à l'état ON. Chez les patients *de novo* la réponse conditionnée était supérieure à 100. L'administration de la lévodopa n'avait pas d'effet significatif sur l'excitabilité des patients dyskinétiques et des patients non-dyskinétiques

L'augmentation d'intensité de 1.2SMR à 1.8 SMR, tendait à diminuer l'inhibition tardive chez les patients dyskinétiques à l'état OFF (1.2SMR : $51.1 \pm 3.1\%$ vs 1.8SMR : 107.2 ± 13.9 , $p=0.08$) ainsi que chez les patients non dyskinétiques à l'état OFF (1.2SMR : $23.5\% \pm 9.6$ vs 1.8SMR : 89.1 ± 27.0 , $p=0.05$).

L'inhibition était réduite et l'excitabilité tendait vers une facilitation avec l'augmentation de l'intensité (Figure 10.4) chez les patients dyskinétiques à l'état ON (1.2SMR $27.6\% \pm 7.6$ vs 1.8SMR : 92 ± 9.7 , $p<0.01$), ainsi que chez les non-dyskinétiques à l'état ON (1.2SMR $6.8\% \pm 4.9$ vs 1.8SMR : 100.8 ± 19.2 , $p<0.01$) et chez les patients *de novo* (1.2SMR : $19.4\% \pm 6.7$ vs 1.8SMR : $105.7.1 \pm 12.4$, $p<0.01$). Chez les patients non-dyskinétiques, le traitement tendait à accentuer l'effet de l'augmentation de l'intensité ($p=0.08$).

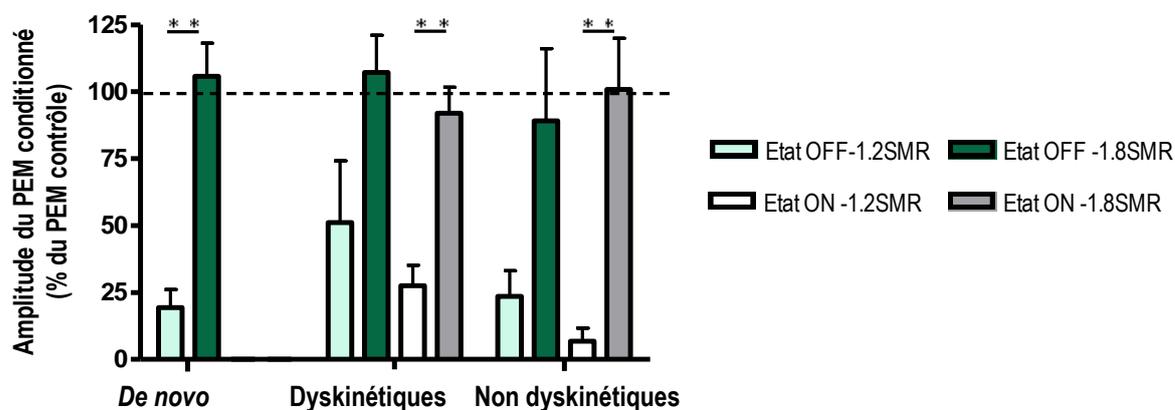


Figure 10.4. Evolution de l'excitabilité corticale motrice chez les patients *de novo* et chez les patients dyskinétiques (état OFF, état ON) ainsi que chez les non dyskinétiques (état OFF, état ON) lors de tests de double choc séparés par un intervalle de 100 ms réalisés pour deux intensités de stimulations (1.2SMR, 1.8 SMR). Les barres d'erreur représentent la SEM. $^{***}p < 0.01$.

10.4. Discussion

Le but de ce travail était d'évaluer l'excitabilité corticale motrice de patients dyskinétiques afin de mettre en évidence de possible modification de l'excitabilité des circuits moteurs intracorticaux et notamment des systèmes inhibiteurs spécifiques aux DDI. Dans cette étude nous avons constaté un effet différent de la lévodopa sur les circuits inhibiteurs selon le développement ou non de dyskinésie.

Ainsi, la lévodopa n'aurait que peu (PS) voire pas d'effet (IIC) sur les circuits inhibiteurs chez les patients dyskinétiques tandis qu'elle permettrait chez les patients non dyskinétiques d'augmenter l'excitabilité de ces mêmes circuits inhibiteurs. De plus, sous l'effet de la lévodopa, l'inhibition tardive tendait à être moins importante chez les patients dyskinétiques par rapport aux patients non dyskinétiques, suggérant chez ces patients une excitabilité moins importante des circuits inhibiteurs responsable de l'inhibition tardive. Ce travail met donc en évidence pour la première fois à notre connaissance une altération des systèmes inhibiteurs dans le cortex moteur liée à la présence de dyskinésies dopa-induites.

Pour cette étude, des patients parkinsoniens en début de maladie (*de novo*) ont été pris comme témoins. Cette comparaison nous paraissait intéressante. Les modifications de l'excitabilité chez ces patients, si elles existent, seraient liées à la seule dénervation dopaminergique et non aux modifications pouvant avoir lieu progressivement, parallèlement à la progression de la dénervation et/ou aux influences d'un traitement chronique.

10.4.1. L'IIC

A jeun de traitement, le niveau d'IIC est similaire entre les 3 groupes de patients parkinsoniens (dyskinétiques, non dyskinétiques, *de novo*). Les études antérieures ont montré que l'IIC était réduite chez les patients parkinsoniens à jeun de traitement par rapport à des sujets sains (Inghilleri et al., 1990; Ridding et al., 1995 ; Pierantozzi et al., 2001) et ce dès le stade précoce de la MP (Bares et al., 2003). Cette diminution de l'IIC observée classiquement chez les patients parkinsoniens, pourrait être la conséquence d'une augmentation du seuil d'activation de la voie inhibitrice (Berardelli et al., 1996 ; Pierantozzi et al., 2001, Pierantozzi et al., 2004) ou d'une diminution du seuil des voies excitatrices (MacKinnon et al., 2005) ou encore d'un déséquilibre entre les circuits inhibiteurs et excitateurs. Nous n'avons pas confirmé chez les patients *de novo* (chapitre 7) d'anomalie de l'IIC. Quoi qu'il en soit le niveau de dénervation aurait une influence sur l'excitabilité (Chapitre 8). Il est possible qu'une réduction anormale de l'IIC n'apparaisse qu'à partir d'un certain seuil de dénervation, ce seuil pourrait être atteint

chez certains des patients *de novo*. L'absence de différence entre les 3 groupes, semble suggérer qu'une fois ce seuil de dénervation atteint, le niveau d'IIC n'évoluerait pas de manière significative.

Dans ce travail, nous avons constaté que l'administration de la lévodopa n'avait pas d'effet chez les patients présentant des dyskinésies, tandis qu'elle accentuait l'IIC chez les patients non dyskinétiques. Les travaux antérieurs qui ne différençaient pas les patients parkinsoniens selon la présence ou non des DDI, rapportent une augmentation du niveau d'inhibition sous traitement dopaminergique (Ridding et al., 1995 ; Strafella et al., 2000 ; Pierantozzi et al., 2001) et ce même au début de la maladie (Bares et al., 2007).

Les résultats concernant l'IIC, rapportés dans ce travail vont dans le sens des observations réalisées par Dauper et ces collaborateurs chez des patients parkinsoniens avancés stimulés au niveau du NST et présentant des DDI (Dauper et al., 2002). Le traitement dopaminergique chez ces patients dyskinétiques ne permettait pas, lorsque la stimulation du NST était OFF, d'augmenter l'inhibition intracorticale. L'amélioration des DDI (Turjanski et Lees, 1992; Papa et Chase, 1996) et l'accentuation de l'IIC (Caramia et al., 2000 ; Pierantozzi et al., 2004) en présence d'antagonistes NMDA et d'agonistes GABAergiques vont aussi dans ce sens.

Dans des conditions normales, l'IIC diminue juste avant et pendant la contraction musculaire volontaire (Reynolds et Ashby, 1999), et augmente juste avant la fin de la contraction (Buccolieri et al., 2004). Elle jouerait donc un rôle dans le déclenchement de l'activité du muscle. Il existerait de plus, une augmentation globale de l'IIC durant l'inhibition volontaire (tâche de GO/NOGO) de l'activité motrice (Sohn et al., 2002), cette augmentation permettrait d'empêcher l'activation de muscles non désirée. L'IIC jouerait un rôle dans l'établissement des caractéristiques spatio-temporelles de la sortie issue du cortex moteur (Stinear et Byblow, 2003). Chez le singe, les neurones qui déchargeaient uniquement lors d'un mouvement réalisé dans une direction donnée se mettaient, après le blocage de la transmission GABAergique à décharger bi-directionnellement, et certains neurones inactifs devenaient actifs, (Matsumura et al., 1992). Le blocage de la transmission GABAergique affecte la sélectivité spatiale de la sortie motrice (Matsumura et al., 1991; Matsumura et al., 1992) en raison d'une désinhibition des connexions horizontales intracorticales entre les aires du cortex moteur qui favorise le recrutement, de muscles ou de représentations de mouvements supplémentaires. Chez le singe traité au MPTP, l'absence d'inhibition observée, ne permet pas de focaliser et donc de sélectionner un programme moteur donné spécifique (Doudet et al., 1990). Le rôle potentiel de l'IIC serait d'empêcher l'activation de muscle non désirée (Liepert et al., 1998).

Cependant nous n'avons pas constaté dans ce travail un niveau d'inhibition significativement différent entre les patients dyskinétiques et non dyskinétiques sous traitement bien que l'IIC soit plus important chez les patients non dyskinétiques. Il faut souligner la plus grande hétérogénéité des niveaux d'inhibition chez les patients dyskinétiques par rapport aux patients non dyskinétiques. Les dyskinésies s'exprimaient dans des territoires musculaires variables d'un patient à l'autre, probablement en raison de niveau de dénervation dopaminergique de somatotopie variables. L'intensité des dysfonctionnements corticaux associés aux dyskinésies pourrait être différente d'une région corticale à l'autre selon les patients et la topographie des DDI.

10.4.2. La période de silence

Nous avons aussi montré qu'en absence de traitement chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques et plus particulièrement chez les patients dyskinétiques, la durée de la période de silence était plus courte que chez des patients *de novo*. La période de silence serait du moins pour sa partie tardive (supérieure à 50 ms) d'origine corticale (Fuhr et al., 1991) et résulterait de l'activation de neurones GABAergiques (Inghilleri et al., 1993; Inghilleri et al., 1996). Classiquement chez les patients parkinsoniens à jeun de traitement, un raccourcissement de la période de silence est observée par rapport à la période de silence observée chez des sujets sains (Cantello et al., 1991 ; Priori et al., 1994 ; Valls-Sole et al., 1994; Nakashima et al., 1995). Comme nous l'évoquons dans le chapitre 8 la durée de la période de silence pourrait être liée au niveau de dénervation. La population de patients *de novo* inclus dans cette étude appartenait aussi bien au groupe 1 qu'au groupe 2 (chapitre 8). Ces différences entre les patients dyskinétiques ou non dyskinétiques et les patients *de novo* pourraient donc être dues à un niveau de dénervation moindre chez les patients *de novo*. Il est possible qu'une population plus homogène de patients *de novo* lisse ces différences.

L'administration du traitement ne semblait pas avoir d'effet sur la PS chez les patients dyskinétiques tandis que chez les patients non dyskinétiques, le traitement augmentait la période de silence. Ce résultat est du moins pour les patients non dyskinétiques en accord avec les travaux antérieurs qui ont montré que le traitement dopaminergique allongeait la période de silence (Ridding et al., 1995) et ce même chez les sujets normaux (Priori et al., 1994; Berardelli et al., 1996; Inghilleri et al., 1996). L'absence d'un allongement nette de la période de silence chez les patients dyskinétiques sous traitement dopaminergique pourrait refléter, une diminution de l'inhibition de la voie corticospinale durant la contraction tonique qui engendrerait des difficultés pour focaliser sur un programme moteur donné.

Les résultats concernant l'absence d'effet du traitement sur la PS doivent être nuancés d'une part car le traitement chez ces patients augmentait la période de silence pour atteindre les valeurs observées chez les patients *de novo*. La lévodopa pourrait donc agir partiellement sur la durée de la période de silence chez les patients dyskinétiques, ce qui semble cohérent avec les travaux portant chez des patients dyskinétiques stimulé, dont le stimulateur était éteint, qui ont montré que le traitement pharmacologique tendait à allonger la PS par rapport à une situation de sevrage thérapeutique (Dauper et al., 2002). Chez des patients dyskinétiques, dont le stimulateur était éteint (stimulé au niveau du GPi) mais qui recevaient de fortes doses de dopamine, la période de silence était plus longue que chez les sujets témoins et la mise en route du stimulateur a raccourci la période de silence en diminuant l'effet de la dopamine sur la période de silence (Chen et al., 2001). La lévodopa augmente la période de silence chez les témoins (Ziemann et al., 1996a), son action, sur les mécanismes responsables de la PS, comme nous l'indiquons dans le chapitre 7 n'est pas liée à la dénervation dopaminergique. Cet effet, est cependant diminué chez les patients dyskinétiques. La lévodopa ne serait donc pas capable d'augmenter l'IIC chez les patients présentant des dyskinésies alors qu'elle pourrait dans une certaine mesure allonger la durée de la période de silence. Ces résultats suggèrent un effet non homogène de la lévodopa puisque la dose administrée entre les deux groupes ne différait pas de manière significative ainsi qu'une indépendance des mécanismes responsables de l'IIC et de la PS.

10.4.3. L'inhibition tardive

Dans ce travail, l'inhibition tardive évaluée chez les patients dyskinétiques à l'état OFF semblait moins importante que celle mesurée chez les patients, non dyskinétiques à l'état OFF et *de novo* bien que ces différences ne soient pas significatives. Chez les patients dyskinétiques, le traitement a accentué dans une certaine mesure l'inhibition tardive (non significatif) et le niveau d'inhibition tendait à être moins fort que chez les patients non dyskinétiques. Ces résultats suggèrent que dans une certaine mesure la lévodopa a permis d'augmenter le niveau d'inhibition tardive, ce qui semble en accord avec les résultats obtenus pour la PS mais ils indiquent aussi que les circuits responsables de l'inhibition tardive, pourraient être moins excitables chez les patients dyskinétiques (aussi en accord avec la PS).

Les travaux antérieurs ont rapportés des résultats non concluant concernant l'inhibition tardive. Le niveau d'inhibition tardive évalué chez les patients parkinsoniens dépend en effet de l'activité du muscle (au repos, contraction), du statut du patient (état ON ou état OFF) et de l'intensité de la stimulation. Ainsi au repos, l'inhibition tardive serait diminuée (Pierantozzi et al., 2001) ou inchangée chez les patients à l'état OFF (Bares et al., 2003), le traitement accentuerait le niveau d'inhibition (Valzania et al., 1997; Pierantozzi et al., 2001). Lors d'une contraction musculaire, l'inhibition tardive

serait plus importante chez les patients parkinsoniens à jeun de traitement que chez les sujets témoins, le traitement diminuerait cette inhibition (Berardelli et al., 1996; Cantello et al., 2007). La période de silence et l'inhibition tardive ont lieu dans les mêmes intervalles de temps. (Wassermann et autres, 1996). Période de silence et inhibition tardive pourrait avoir des mécanismes communs. Il a été suggéré que l'inhibition tardive représente la force et la PS la durée d'un processus inhibiteur cortical, (Chen, 2004).

Les deux types d'inhibition, précoce et tardive, évoluent différemment au cours du temps. L'IIC débute rapidement et possède une durée d'action brève tandis que l'inhibition tardive apparaît plus lentement et son action est soutenue. Ces deux systèmes auraient des cibles différentes et des fonctions différentes. L'IIC agit préférentiellement sur des cibles ayant un seuil élevé tandis que l'inhibition tardive agit sur des cibles ayant un seuil plus faible (Sanger et al., 2001). Alors que l'IIC déclencherait le début et la fin de la contraction, l'inhibition tardive modulerait la contraction du muscle en cours. La signification physiologique, fonctionnelle de l'inhibition tardive est loin d'être cependant établie.

Dans ce travail, le niveau d'inhibition tardive chez les patients dyskinétiques à jeun de traitement était plus faible que l'IIC. L'inhibition tardive pourrait avoir une action inhibitrice sur l'IIC (Sanger et al., 2001 ; Chen, 2004). La diminution de l'IIC observée classiquement chez les patients parkinsoniens à jeun de traitement pourrait résulter d'une augmentation de l'inhibition tardive (Berardelli et al., 1996). Si on prend en considération cette interaction entre les deux systèmes inhibiteurs, on peut faire l'hypothèse que cette interaction pourrait être modifiée chez les patients dyskinétiques ou encore que le muscle au repos ne permettait pas d'établir cette relation entre l'inhibition tardive et l'IIC.

10.4.4. La facilitation tardive

La transition inhibition-facilitation tardive dépend de l'intensité de stimulation et de l'intervalle de temps entre les stimulations. L'inhibition tardive diminue ainsi avec l'augmentation de l'intensité de stimulation, et une facilitation tardive est observée pour de fortes intensités de stimulation (1.8SMR) et un intervalle de 100 ms entre les stimulations (Valzania et al., 1994; Valzania et al., 1997). Chez les patients parkinsoniens l'augmentation de l'intensité a tendance à diminuer l'inhibition sans pour autant forcément permettre une facilitation de la réponse conditionnée (Valzania et al., 1997).

Notre étude semble aller partiellement dans le sens des travaux antérieurs du moins concernant les patients non dyskinétiques. Après une stimulation de forte intensité, en absence de traitement, l'inhibition chez les patients non dyskinétiques était toujours présente. Le traitement chez les patients non dyskinétiques engendrait une facilitation. Chez les patients dyskinétiques à l'état OFF, une facilitation était observée après une stimulation de forte intensité, alors qu'une inhibition était observée sous traitement. Le niveau d'excitabilité que ce soit chez les patients, dyskinétiques ou non dyskinétiques, à l'état OFF n'était cependant pas significativement différent entre les 2 intensités testées.

Ces résultats suggèrent que chez les patients dyskinétiques en absence de traitement, une stimulation de moins forte intensité que chez les patients non dyskinétiques permettrait d'atteindre la facilitation tardive obtenue chez les patients *de novo*. A l'inverse en présence de dopamine, une stimulation plus importante serait nécessaire chez les patients dyskinétiques pour obtenir cette même facilitation. Ce résultat pourrait être dû au niveau d'inhibition tardive observé pour une intensité de 1.2 SMR, il est possible que chez les patients dyskinétiques, en absence de traitement, l'inhibition tardive dure moins longtemps.

En augmentant l'intensité de stimulation, des cibles ayant des seuils plus élevés et situés plus profondément peuvent être stimulées (Valzania et al., 1997). On peut donc supposer que ces cibles ne répondaient pas de la même manière chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques en raison du développement des DDI ou encore que les cibles n'étaient plus les mêmes dans les deux groupes de patients présentant ou non des DDI.

Le traitement chez les patients non dyskinétiques tendait à potentialiser l'effet de l'augmentation de l'intensité permettant d'accéder aux cibles de la SMT, situées plus profondément et/ou ayant des seuils plus élevés, et responsable de la facilitation tardive. Chez les patients dyskinétiques, le traitement ne permettait plus cette facilitation, les cibles auparavant stimulées ne l'étaient plus sous traitement. Le traitement ne semble donc pas avoir le même effet chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques.

10.4.5. Hypothèses pour expliquer l'efficacité différente de la lévodopa

Quoi qu'il en soit le traitement n'avait pas le même effet sur l'IIC et la PS selon la présence ou non de mouvements anormaux. L'impact de la lévodopa pourrait être diminué chez les patients présentant des DDI. L'hypothèse d'un manque d'efficacité du traitement chez les patients dyskinétiques semble peu vraisemblable. L'amélioration motrice était en effet équivalente et supérieure à 50% chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques et la gêne fonctionnelle (score UPDRS ON) était la même chez les patients présentant ou non des DDI. L'effet différent du traitement observé entre ces deux groupes de patients reposerait donc sur le développement ou non des DDI.

Une gestion différente de la dopamine exogène chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques peut aussi être envisagée. On ne peut exclure la possibilité que l'effet du traitement pourrait durer plusieurs jours après l'arrêt du traitement (Nutt et al., 1995) et que par conséquent le sevrage d'une nuit de traitement soit insuffisant pour stopper l'influence (Zappia et al., 1997) de la dopamine exogène. On peut supposer qu'il existe chez les patients dyskinétiques une capacité moindre de stockage ou de synthèse de dopamine endogène ou que ces capacités seraient préservées chez les patients non dyskinétiques. Le niveau de dénervation pourrait être plus important chez les patients dyskinétiques associé à une faible voire une absence de dopamine endogène (réserve). Les scores moteurs UPDRS en OFF, plus élevés chez les patients dyskinétiques ainsi que la dose quotidienne de traitement plus importante chez les patients dyskinétiques, bien que ces valeurs ne soient pas différentes entre elles d'un point de vue statistique, irait dans ce sens. Ceci pourrait expliquer les différences plus importantes observées entre les patients dyskinétiques à jeun de traitement et les patients *de novo* d'une part et l'absence d'effet franc du traitement dopaminergique chez les patients dyskinétiques sur l'augmentation de la période de silence. Cependant les patients dyskinétiques et les patients non dyskinétiques étaient atteints depuis le même nombre d'années, l'évolution de la maladie serait plus lente et associée à une lésion peut être plus focale chez les patients non-dyskinétiques

L'administration de la lévodopa normalise la sortie des noyaux gris centraux et améliore le déficit moteur, en suppléant à la dopamine striatale perdue. Son action serait liée à l'activité des entrées thalamo-corticale sur le cortex moteur. Une action directe corticale ne peut cependant pas être exclue. L'influence inhibitrice importante du GP, consécutive à la perte des neurones dopaminergiques, sur le noyaux thalamique ventro-latéral (selon le modèle classique des NGC) induirait, en absence de traitement, une diminution de l'excitation des interneurons inhibiteurs intracorticaux ce qui provoquerait

une diminution de l'inhibition de la transmission synaptique dans le cortex moteur, classiquement observée à l'aide de la SMT dans la MP.

Il existe aussi une diminution de l'innervation dopaminergique des aires motrices corticales (Gaspar et al., 1991) associée à la MP. La dopamine étant capable d'induire une action inhibitrice sur l'activité spontanée de cellules corticales chez le rat (Bernardi et al., 1982; Pirot et al., 1992; Geijo-Barrientos et Pastore, 1995) et le singe. (Rolls et al., 1984), le traitement pourrait potentialiser la transmission GABAergique directement au niveau corticale.

Il est possible que l'effet du traitement, entre les patients dyskinétiques et non dyskinétiques, soit différent en raison d'une réorganisation des réseaux de neurones, corticaux ou sous corticaux, reflétant une plasticité dysfonctionnelle.

10.4.6. Conclusion

Dans ce travail nous avons montré que l'excitabilité des circuits moteurs des patients dyskinétiques et non dyskinétiques était, en absence de traitement, dans l'ensemble similaire et pouvait être moins importante que celle des patients *de novo*. Chez les patients dyskinétiques, le traitement ne semblait pas permettre de modifications homogènes et significatives des circuits inhibiteurs, alors que les signes moteurs étaient corrigés de la même manière chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques. Les changements d'excitabilité ne refléteraient donc pas nécessairement le bénéfice obtenu en sortie motrice. L'absence d'effet du traitement dopaminergique pourrait être lié au développement des DDI et refléter des modifications au sein ou en dehors des circuits inhibiteurs intracorticaux. Sous traitement, chez les patients dyskinétiques, l'inhibition intracorticale ne permettrait pas l'inhibition de programmes moteurs non désirés.

La potentialisation à long terme est absente chez les modèles animaux de la MP (Calabresi et al., 1993; Calabresi et al., 1996; Centonze et al., 1999b; Calabresi et al., 2000a) et serait altérée chez les patients dyskinétiques ou non dyskinétiques en absence de traitement (Morgante et al., 2006 ; Bagnato et al., 2006) mais pourrait être restaurée chez les patients non dyskinétiques (Morgante et al., 2006 ; Bagnato et al., 2006) alors que le traitement semblerait ne pas avoir d'effet chez les patients dyskinétiques (Morgante et al., 2006). Les études expérimentales suggèrent que les DDI sont dues à un défaut du mécanisme de dépotentialisation permettant le retour à l'efficacité synaptique de base (Pre PLT) et à une plasticité pathologique (Calabresi et al., 2000c; Picconi et al., 2003). Nos résultats vont dans le sens des travaux effectués par Morgante suggérant un déficit des mécanismes inhibiteurs chez

les patients dyskinétiques (Morgante et al., 2006) et semblent fournir un argument supplémentaire en faveur de l'hypothèse selon laquelle les DDI, ou programmes moteurs non désirés, sont associées à une plasticité aberrante.

TROISIEME PARTIE – CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Le but de ce travail de thèse était de mettre en évidence d'éventuelles modifications de l'excitabilité des circuits inhibiteurs et/ou facilitateurs intracorticaux et cela à 2 stades clef de la maladie de Parkinson, le stade unilatéral et le stade des complications motrices, la présence de ces changements pouvant refléter la mise en place de mécanismes de compensation. Les différentes réorganisations au sein des réseaux de neurones pourraient en effet se répercuter dans l'excitabilité des circuits intracorticaux du cortex moteur. Ces mécanismes, bénéfiques au stade précoce unilatéral de la MP, pourraient jouer un rôle dans l'asymétrie des symptômes moteurs observée alors que la dénervation est bilatérale. Avec l'évolution de la maladie et la mise en place du traitement, d'autres changements au sein des différents circuits moteurs corticaux et/ou sous-corticaux pourraient se mettre en place. Ces remaniements seraient associés au développement des dyskinésies dopa-induites.

Nous nous sommes donc intéressés dans une première partie de ce travail (chapitre 7, 8, 9) aux modifications de l'excitabilité au sein de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps apparemment sain de patients parkinsoniens unilatéraux non traités (HA). Nous avons constaté dans le chapitre 7 que l'asymétrie des symptômes de la MP ne se répercutait pas dans l'excitabilité du cortex moteur évaluée à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne. Ainsi, l'excitabilité des différents circuits intracorticaux était similaire dans les deux hémisphères des patients parkinsoniens *de novo*. De manière paradoxale, l'excitabilité des différents circuits inhibiteurs (inhibition précoce, période de silence, inhibition tardive) au sein de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps symptomatique (HS) n'était pas différente de l'excitabilité observée chez des sujets sains alors que l'inhibition précoce tendait à être diminuée dans HA par rapport aux sujets témoins. Cette tendance, qui ne semblait pas modifiée par la mise en place du traitement, pourrait constituer un argument en faveur de réorganisations au sein de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps asymptomatique. L'absence de modification de l'excitabilité au sein de HS pourrait quant à elle s'expliquer soit par un niveau de dénervation insuffisant dans l'hémisphère soit par une participation de HA.

Dans l'étude décrite dans le chapitre 9, le sous groupe de patients *de novo* traités présentait avant la mise en place du traitement, à la différence de ce que nous avons pu observer dans le chapitre 7, une facilitation tardive anormale aussi bien dans HA que dans HS. Dans ce même chapitre, l'effet de l'augmentation de l'intensité, avant la mise en place du traitement est anormale dans les deux hémisphères HA et HS, à la différence de ce que l'on pouvait observer dans le chapitre 7, où seul HA

tendait à se distinguer des sujets témoins. La tendance observée uniquement dans HA dans le chapitre 7, pouvait constituer un argument supplémentaire concernant l'existence de modifications compensatrices au sein de l'hémisphère asymptotique. Il est possible que dans cette sous-population de patients (chapitre 9), le seuil « d'anomalie » concernant la facilitation tardive soit atteint dans HS. Il paraît toutefois difficile d'affirmer que la diminution de la facilitation tardive, observée dans le chapitre 9 soit le reflet de réorganisations « plastiques » dans HA. Elle pourrait être la conséquence d'un niveau dénerivation seuil, atteint aussi bien dans HA que dans HS. La facilitation tardive pourrait en effet, être altérée précocement dans la MP, avant même que les signes de la MP n'apparaissent.

Chez les patients *de novo* inclus dans notre étude, l'excitabilité du cortex moteur au sein d'un hémisphère ne reflète pas le comportement moteur de l'hémicorps controlatéral. L'absence d'homogénéité du niveau de dénerivation a pu influencer nos résultats. Il se peut que des anomalies d'excitabilité ne soient visibles que pour un certain seuil de dénerivation et que ce seuil ne soit pas le même pour les différents circuits testés.

HA a tendance en ce qui concerne l'inhibition précoce à se comporter différemment d'un hémisphère témoin, ce qui suggérerait la présence de réorganisations au sein de l'hémisphère. Il faudrait pouvoir vérifier cette tendance et préciser si les anomalies en ce qui concerne la facilitation tardive dans les 2 hémisphères (HA et HS) sont dues à des mécanismes sous-jacents plus particulièrement sensibles à la dénerivation apparaissant précocement dans la MP avant même l'apparition des signes moteurs. Quoiqu'il en soit au terme de ce travail il nous paraît difficile de conclure à l'absence de réorganisations au sein de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps asymptotique au stade précoce de la MP.

La stimulation magnétique permet d'accéder au niveau d'excitabilité de différents circuits inhibiteurs ou facilitateurs intracorticaux. Une modification de l'excitabilité d'un des circuits intracorticaux testés ne se traduit pas forcément par un comportement moteur X donné. Il n'est en effet pas aisé de réconcilier telle ou telle modification ou absence de modification au sein des circuits inhibiteurs et facilitateur avec tel ou tel handicap moteur observé cliniquement chez les patients. La SMT utilisée dans ce travail, donne accès à un « instantané » pour un circuit donné, dans des conditions particulières qui sont cependant éloignées des conditions de réalisation d'un mouvement. La SMT n'agit directement que sur des réseaux peu profonds et la signification fonctionnelle des différents circuits testés ainsi que leur relation n'est pas encore clairement établie. On ne sait en effet pas comment ces différents circuits sont mis en jeu pour aboutir à la sélection ou à la réalisation d'un mouvement donné. Toutefois le rôle

de l'inhibition a été plus particulièrement étudié, elle permettrait la réalisation de programme moteur adapté en inhibant la représentation de mouvement inapproprié. Des modifications de l'excitabilité des circuits inhibiteurs pourraient donc jouer un rôle dans le développement des dyskinésies.

Nous avons dans un deuxième temps étudié l'excitabilité de l'hémisphère controlatéral à l'hémicorps le plus atteint de patients dyskinétiques et non dyskinétiques afin de mettre en évidence des modifications de l'excitabilité du cortex moteur spécifiques à la présence de mouvements anormaux. La lévodopa en dépit d'un bénéfice moteur équivalent chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques n'a pas montré d'effet sur l'inhibition intracorticale précoce et sur la période de silence alors qu'elle accentuait la première chez les patients dyskinétiques et allongeait la deuxième chez les patients non dyskinétiques. Le traitement ne permettrait donc pas la normalisation de l'excitabilité chez les patients présentant des mouvements anormaux. Cette absence d'effet de la lévodopa sur les différents circuits inhibiteurs testés (inhibition précoce, période de silence) pourrait rendre compte de la mise en place d'une plasticité aberrante à un certain stade de la maladie. Les circuits inhibiteurs, sous traitement ne pourraient pas jouer leur rôle de manière efficace, libérant ainsi des programmes moteurs qui auparavant étaient inhibés.

Dans ce travail de thèse, nous avons mis en évidence, au stade précoce de la maladie, des éléments en analyse SMT qui peuvent amener à penser qu'il existe dans l'hémisphère asymptomatique (HA) une réorganisation possible témoignant d'une plasticité. Toutefois, il ne s'agit que d'une « tendance » qui demande à être confirmée. Par ailleurs, nous avons mis en évidence par ces techniques au stade des complications motrices, des modifications de l'excitabilité des circuits inhibiteurs, pouvant refléter l'existence de réorganisations ayant pour conséquence une sortie motrice non fonctionnelle.

Au terme de ce travail Il nous faut souligner la nécessité de poursuivre certaines séries, notamment afin de mieux saisir l'excitabilité au sein de l'HA chez les sujets *de novo*. Pour ce faire il serait nécessaire d'améliorer la « reproductibilité » de la procédure. L'amélioration de cette dernière passe par une meilleure homogénéisation de l'état anatomo-clinique des sujets analysés et donc par une évaluation quantifiée en « imagerie » de leur état de dénervation. Mais elle passe aussi par un positionnement anatomo-physiologique des bobines comparable d'un sujet à l'autre. L'utilisation d'un système de neuro-navigation associé à une bobine en 8 permettrait de gagner en précision sur la localisation de la stimulation et serait intéressante pour confirmer nos résultats et plus particulièrement cette tendance observée (réduction IIC dans HA) chez les patients *de novo*. Si cette tendance se

confirmait, sa signification fonctionnelle ainsi que son origine devrait être précisée. La mise en évidence de mécanismes de compensation ouvrirait un nouvel axe de recherche dans la compréhension et la prise en charge de la MP.

Il serait aussi intéressant d'étudier plus précisément au stade unilatéral l'excitabilité à l'aide de test de double choc d'intensités croissantes et séparées par différents longs intervalles. Cette étude permettrait de confirmer l'existence d'anomalie précoce dans la MP, pouvant être un argument supplémentaire dans le diagnostic de la MP.

Enfin il serait intéressant de tester l'effet d'un antidyskinétique sur l'excitabilité corticale motrice de patients présentant des mouvements anormaux. Un tel traitement est-il capable de normaliser les niveaux d'inhibition évalués à l'aide de la SMT ? Si des corrélations existent entre la diminution des dyskinésies et l'augmentation de l'inhibition intracorticale, la SMT pourrait être un outil dans le développement de nouvel piste thérapeutique.

La SMT pourrait à terme s'avérer un outil d'intérêt au delà de la seule investigation physiopathologique. Elle pourrait par exemple permettre la détection de sujets parkinsoniens à risque de développement de dyskinésies ou se révéler utile pour l'évaluation de traitements susceptibles de favoriser une plasticité bénéfique dans les phases initiales de maladie ou de corriger une plasticité défavorable au stade des complications du traitement dopaminergique.

BIBLIOGRAPHIE

-A-

- Abi-Dargham A, Gandelman MS, DeErausquin GA, Zea-Ponce Y, Zoghbi SS, Baldwin RM, et al. SPECT imaging of dopamine transporters in human brain with iodine-123-fluoroalkyl analogs of beta-CIT. *J Nucl Med* 1996; 37: 1129-33.
- Adler LE, Pecevich M, Nagamoto H. Bereitschaftspotential in tardive dyskinesia. *Mov Disord* 1989; 4: 105-12.
- Agid Y. [Aging, disease and nerve cell death]. *Bull Acad Natl Med* 1995; 179: 1193-203; discussion 1203-7.
- Agid Y, Javoy F, Glowinski J. Hyperactivity of remaining dopaminergic neurones after partial destruction of the nigro-striatal dopaminergic system in the rat. *Nat New Biol* 1973; 245: 150-1.
- Ahlskog JE, Muentert MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord* 2001; 16: 448-58.
- Aizman O, Brismar H, Uhlen P, Zettergren E, Levey AI, Forssberg H, et al. Anatomical and physiological evidence for D1 and D2 dopamine receptor colocalization in neostriatal neurons. *Nat Neurosci* 2000; 3: 226-30.
- Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 1989; 12: 366-75.
- Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 1990; 13: 266-71.
- Alexander GE, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res* 1990; 85: 119-46.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
- Amunts K, Schlaug G, Schleicher A, Steinmetz H, Dabringhaus A, Roland PE, et al. Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage* 1996; 4: 216-22.
- Andersson M, Hilbertson A, Cenci MA. Striatal fosB expression is causally linked with L-DOPA-induced abnormal involuntary movements and the associated upregulation of striatal prodynorphin mRNA in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 1999; 6: 461-74.
- Andersson M, Westin JE, Cenci MA. Time course of striatal DeltaFosB-like immunoreactivity and prodynorphin mRNA levels after discontinuation of chronic dopaminomimetic treatment. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 661-6.
- Anglade P, Mouatt-Prigent A, Agid Y, Hirsch E. Synaptic plasticity in the caudate nucleus of patients with Parkinson's disease. *Neurodegeneration* 1996; 5: 121-8.
- Anglade P, Vyas S, Javoy-Agid F, Herrero MT, Michel PP, Marquez J, et al. Apoptosis and autophagy in nigral neurons of patients with Parkinson's disease. *Histol Histopathol* 1997; 12: 25-31.
- Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Beer HF, Madeja UD, Leenders KL. [¹¹C]raclopride and positron emission tomography in previously untreated patients with Parkinson's disease: Influence of L-dopa and lisuride therapy on striatal dopamine D2-receptors. *Neurology* 1994; 44: 1325-9.
- Arai R, Karasawa N, Geffard M, Nagatsu T, Nagatsu I. Immunohistochemical evidence that central serotonin neurons produce dopamine from exogenous L-DOPA in the rat, with reference to the involvement of aromatic L-amino acid decarboxylase. *Brain Res* 1994; 667: 295-9.
- Arai R, Karasawa N, Nagatsu I. Aromatic L-amino acid decarboxylase is present in serotonergic fibers of the striatum of the rat. A double-labeling immunofluorescence study. *Brain Res* 1996; 706: 177-9.
- Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG. Glutamate-dependent astrocyte modulation of synaptic transmission between cultured hippocampal neurons. *Eur J Neurosci* 1998; 10: 2129-42.

- Ascherio A, Chen H, Weisskopf MG, O'Reilly E, McCullough ML, Calle EE, et al. Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 60: 197-203.
- Asenbaum S, Brucke T, Pirker W, Podreka I, Angelberger P, Wenger S, et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-beta-CIT and SPECT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1997; 38: 1-6.
- Atkins JB, Chlan-Fourney J, Nye HE, Hiroi N, Carlezon WA, Jr., Nestler EJ. Region-specific induction of deltaFosB by repeated administration of typical versus atypical antipsychotic drugs. *Synapse* 1999; 33: 118-28.
- Atwood HL, Wojtowicz JM. Silent synapses in neural plasticity: current evidence. *Learn Mem* 1999; 6: 542-71.

-B-

- Bagnato S, Agostino R, Modugno N, Quartarone A, Berardelli A. Plasticity of the motor cortex in Parkinson's disease patients on and off therapy. *Mov Disord* 2006; 21: 639-45.
- Bagnato S, Curra A, Modugno N, Gilio F, Quartarone A, Rizzo V, et al. One-hertz subthreshold rTMS increases the threshold for evoking inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2005; 160: 368-74.
- Bankiewicz KS, Plunkett RJ, Mefford I, Kopin IJ, Oldfield EH. Behavioral recovery from MPTP-induced parkinsonism in monkeys after intracerebral tissue implants is not related to CSF concentrations of dopamine metabolites. *Prog Brain Res* 1990; 82: 561-71.
- Barbier P, Colelli A, Maggio R, Bravi D, Corsini GU. Pergolide binds tightly to dopamine D2 short receptors and induces receptor sequestration. *J Neural Transm* 1997; 104: 867-74.
- Bares M, Kanovsky P, Klajblova H, Rektor I. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol* 2003; 10: 385-9.
- Bares M, Kanovsky P, Rektor I. Disturbed intracortical excitability in early Parkinson's disease is L-DOPA dose related: A prospective 12-month paired TMS study. *Parkinsonism Relat Disord* 2007.
- Bareyre FM, Kerschensteiner M, Raineteau O, Mettenleiter TC, Weinmann O, Schwab ME. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nat Neurosci* 2004; 7: 269-77.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
- Beal MF, Martin JB. Neuropeptides in neurological disease. *Ann Neurol* 1986; 20: 547-65.
- Beauregard M, Ferron A. Dopamine modulates the inhibition induced by GABA in rat cerebral cortex: an iontophoretic study. *Eur J Pharmacol* 1991; 205: 225-31.
- Becker G, Muller A, Braune S, Buttner T, Benecke R, Greulich W, et al. Early diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol* 2002; 249 Suppl 3: III/40-8.
- Beckstead RM. The thalamocortical projections in the cat. *J Comp Neurol* 1984; 223: 313-346.
- Beckstead RM, Wooten GF, Trugman JM. Distribution of D1 and D2 dopamine receptors in the basal ganglia of the cat determined by quantitative autoradiography. *J Comp Neurol* 1988; 268: 131-45.
- Bedard PJ, Blanchet PJ, Levesque D, Soghomonian JJ, Grondin R, Morissette M, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced dyskinesias. *Mov Disord* 1999; 14 Suppl 1: 4-8.
- Bedard PJ, Di Paolo T, Falardeau P, Boucher R. Chronic treatment with L-DOPA, but not bromocriptine induces dyskinesia in MPTP-parkinsonian monkeys. Correlation with [3H]spiperone binding. *Brain Res* 1986; 379: 294-9.
- Bejjani B, Damier P, Arnulf I, Bonnet AM, Vidailhet M, Dormont D, Pidoux B, Cornu P, Marsault C, Agid Y (1997) Pallidal stimulation for Parkinson's disease. Two targets? *Neurology* 49:1564-1569.

- Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with 123I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000; 15: 692-8.
- Bennett MC, Bishop JF, Leng Y, Chock PB, Chase TN, Mouradian MM. Degradation of alpha-synuclein by proteasome. *J Biol Chem* 1999; 274: 33855-8.
- Benoit P, Changeux JP. Consequences of blocking the nerve with a local anaesthetic on the evolution of multiinnervation at the regenerating neuromuscular junction of the rat. *Brain Res* 1978; 149: 89-96.
- Berardelli A, Inghilleri M, Cruccu G, Manfredi M. Descending volley after electrical and magnetic transcranial stimulation in man. *Neurosci Lett* 1990; 112: 54-8.
- Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain* 1996; 119 (Pt 1): 71-7.
- 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: 34-41.
- Berendse HW, Galis-de Graaf Y, Groenewegen HJ. Topographical organization and relationship with ventral striatal compartments of prefrontal corticostriatal projections in the rat. *J Comp Neurol* 1992; 316: 314-47.
- Bergstrom BP, Garris PA. "Passive stabilization" of striatal extracellular dopamine across the lesion spectrum encompassing the presymptomatic phase of Parkinson's disease: a voltammetric study in the 6-OHDA-lesioned rat. *J Neurochem* 2003; 87: 1224-36.
- Bernardi G, Cherubini E, Marciani MG, Mercuri N, Stanzione P. Responses of intracellularly recorded cortical neurons to the iontophoretic application of dopamine. *Brain Res* 1982; 245: 267-74.
- Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, Jellinger K, Seitelberger F. Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sci* 1973; 20: 415-55.
- Berretta S, Parthasarathy HB, Graybiel AM. Local release of GABAergic inhibition in the motor cortex induces immediate-early gene expression in indirect pathway neurons of the striatum. *J Neurosci* 1997; 17: 4752-63.
- Betarbet R, Sherer TB, MacKenzie G, Garcia-Osuna M, Panov AV, Greenamyre JT. Chronic systemic pesticide exposure reproduces features of Parkinson's disease. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1301-6.
- Betarbet R, Turner R, Chockkan V, DeLong MR, Allers KA, Walters J, et al. Dopaminergic neurons intrinsic to the primate striatum. *J Neurosci* 1997; 17: 6761-8.
- Bezard E, Bioulac B, Gross CE. Glutamatergic compensatory mechanisms in experimental parkinsonism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22: 609-23.
- Bezard E, Boraud T, Bioulac B, Gross CE. Compensatory effects of glutamatergic inputs to the substantia nigra pars compacta in experimental parkinsonism. *Neuroscience* 1997a; 81: 399-404.
- Bezard E, Boraud T, Bioulac B, Gross CE. Presymptomatic revelation of experimental parkinsonism. *Neuroreport* 1997b; 8: 435-8.
- Bezard E, Boraud T, Bioulac B, Gross CE. Involvement of the subthalamic nucleus in glutamatergic compensatory mechanisms. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 2167-70.
- Bezard E, Crossman AR, Gross CE, Brotchie JM. Structures outside the basal ganglia may compensate for dopamine loss in the presymptomatic stages of Parkinson's disease. *Faseb J* 2001a; 15: 1092-4.
- Bezard E, Dovero S, Prunier C, Ravenscroft P, Chalon S, Guilloteau D, et al. Relationship between the appearance of symptoms and the level of nigrostriatal degeneration in a progressive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned macaque model of Parkinson's disease. *J Neurosci* 2001b; 21: 6853-61.

- Bezard E, Gross CE. Compensatory mechanisms in experimental and human parkinsonism: towards a dynamic approach. *Prog Neurobiol* 1998; 55: 93-116.
- Bezard E, Gross CE, Brotchie JM. Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends Neurosci* 2003; 26: 215-21.
- Bezard E, Imbert C, Deloire X, Bioulac B, Gross CE. A chronic MPTP model reproducing the slow evolution of Parkinson's disease: evolution of motor symptoms in the monkey. *Brain Res* 1997c; 766: 107-12.
- Bezard E, Ravenscroft P, Gross CE, Crossman AR, Brotchie JM. Upregulation of striatal preproenkephalin gene expression occurs before the appearance of parkinsonian signs in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine monkeys. *Neurobiol Dis* 2001c; 8: 343-50.
- Bezard EB, T Bioulac, B Gross, CE. Evolution of the multiunit activity of basal ganglia in the course of a dynamic experimental parkinsonism. Vol 54: Kluwe, 2000.
- Bjelke B, Stromberg I, O'Connor WT, Andbjør B, Agnati LF, Fuxe K. Evidence for volume transmission in the dopamine denervated neostriatum of the rat after a unilateral nigral 6-OHDA microinjection. Studies with systemic D-amphetamine treatment. *Brain Res* 1994; 662: 11-24.
- Blanchard V, Anglade P, Dziewczapolski G, Savasta M, Agid Y, Raisman-Vozari R. Dopaminergic sprouting in the rat striatum after partial lesion of the substantia nigra. *Brain Res* 1996; 709: 319-25.
- Blanchard V, Chritin M, Vyas S, Savasta M, Feuerstein C, Agid Y, et al. Long-term induction of tyrosine hydroxylase expression: compensatory response to partial degeneration of the dopaminergic nigrostriatal system in the rat brain. *J Neurochem* 1995; 64: 1669-79.
- Blanchet PJ, Allard P, Gregoire L, Tardif F, Bedard PJ. Risk factors for peak dose dyskinesia in 100 levodopa-treated parkinsonian patients. *Can J Neurol Sci* 1996a; 23: 189-93.
- Blanchet PJ, Gomez-Mancilla B, Bedard PJ. DOPA-induced "peak dose" dyskinesia: clues implicating D2 receptor-mediated mechanisms using dopaminergic agonists in MPTP monkeys. *J Neural Transm Suppl* 1995; 45: 103-12.
- Blanchet PJ, Grondin R, Bedard PJ. Dyskinesia and wearing-off following dopamine D1 agonist treatment in drug-naive 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned primates. *Mov Disord* 1996b; 11: 91-4.
- Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973; 232: 331-56.
- Bohning DE, Shastri A, McConnell KA, Nahas Z, Lorberbaum JP, Roberts DR, et al. A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 385-94.
- Bokobza B, Ruberg M, Scatton B, Javoy-Agid F, Agid Y. [3H]spiperone binding, dopamine and HVA concentrations in Parkinson's disease and supranuclear palsy. *Eur J Pharmacol* 1984; 99: 167-75.
- Bolam JP, Powell JF, Wu JY, Smith AD. Glutamate decarboxylase-immunoreactive structures in the rat neostriatum: a correlated light and electron microscopic study including a combination of Golgi impregnation with immunocytochemistry. *J Comp Neurol* 1985; 237: 1-20.
- Bolam JP, Smith Y. The GABA and substance P input to dopaminergic neurones in the substantia nigra of the rat. *Brain Res* 1990; 529: 57-78.
- Bolam JP, Somogyi P, Takagi H, Fodor I, Smith AD. Localization of substance P-like immunoreactivity in neurons and nerve terminals in the neostriatum of the rat: a correlated light and electron microscopic study. *J Neurocytol* 1983; 12: 325-44.
- Bonsi P, Pisani A, Bernardi G, Calabresi P. Stimulus frequency, calcium levels and striatal synaptic plasticity. *Neuroreport* 2003; 14: 419-22.

- Booij J, Hemelaar TG, Speelman JD, de Bruin K, Janssen AG, van Royen EA. One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by [123I]FPCIT SPECT. *J Nucl Med* 1999; 40: 753-61.
- Boraud T, Bezard E, Bioulac B, Gross CE. Dopamine agonist-induced dyskinesias are correlated to both firing pattern and frequency alterations of pallidal neurones in the MPTP-treated monkey. *Brain* 2001; 124: 546-557.
- Borojerd B. Pharmacologic influences on TMS effects. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19: 255-71.
- Bove J, Zhou C, Jackson-Lewis V, Taylor J, Chu Y, Rideout HJ, et al. Proteasome inhibition and Parkinson's disease modeling. *Ann Neurol* 2006; 60: 260-4.
- Bowers MS, Kalivas PW. Forebrain astroglial plasticity is induced following withdrawal from repeated cocaine administration. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1273-8.
- Boyce S, Rupniak NM, Steventon MJ, Iversen SD. Nigrostriatal damage is required for induction of dyskinesias by L-DOPA in squirrel monkeys. *Clin Neuropharmacol* 1990; 13: 448-58.
- Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002; 249 Suppl 3: III/1-5.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol.Aging* 2003; 24: 197-211.
- Braune HJ, Fritz C. Asymmetry of silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in stroke patients. *Acta Neurol Scand* 1996; 93: 168-74.
- Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994; 36: 27-31.
- Brodmann K. Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde ihren Prinzipien argestellt auf Grund des Zellenbaues. Leipzig, Barth. 1909.
- Brooks DJ. PET studies and motor complications in Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23: S101-8.
- Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, Playford ED, Quinn N, Mathias CJ, et al. Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 1992; 31: 184-92.
- Brotchie JM, Lee J, Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2005; 112: 359-91.
- Broussolle E, Thobois S. [Genetics and environmental factors of Parkinson disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158 Spec no 1: S11-23.
- Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet* 1998; 351: 1801-4.
- Buccolieri A, Abbruzzese G, Rothwell JC. Relaxation from a voluntary contraction is preceded by increased excitability of motor cortical inhibitory circuits. *J Physiol* 2004; 558: 685-95.
- Buhmann C, Binkofski F, Klein C, Buchel C, van Eimeren T, Erdmann C, et al. Motor reorganization in asymptomatic carriers of a single mutant Parkin allele: a human model for presymptomatic parkinsonism. *Brain* 2005; 128: 2281-90.
- Buhmann C, Glauche V, Sturenburg HJ, Oechsner M, Weiller C, Buchel C. Pharmacologically modulated fMRI-cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain* 2003; 126: 451-461.
- Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, Hidding U, Demiralay C, Hinkelmann K, et al. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 2732-46.
- Buonamici M, Caccia C, Carpentieri M, Pegrassi L, Rossi AC, Di Chiara G. D-1 receptor supersensitivity in the rat striatum after unilateral 6-hydroxydopamine lesions. *Eur J Pharmacol* 1986; 126: 347-8.

Burke D, Hicks R, Gandevia SC, Stephen J, Woodforth I, Crawford M. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. *J Physiol* 1993; 470: 383-93.

-C-

- Calabresi P, Centonze D, Bernardi G. Electrophysiology of dopamine in normal and denervated striatal neurons. *Trends Neurosci* 2000a; 23: S57-63.
- Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Pisani A, Bernardi G. Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends Neurosci* 2000b; 23: 120-6.
- Calabresi P, Fedele E, Pisani A, Fontana G, Mercuri NB, Bernardi G, et al. Transmitter release associated with long-term synaptic depression in rat corticostriatal slices. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 1889-94.
- Calabresi P, Giacomini P, Centonze D, Bernardi G. Levodopa-induced dyskinesia: a pathological form of striatal synaptic plasticity? *Ann Neurol* 2000c; 47: S60-8; discussion S68-9.
- Calabresi P, Gubellini P, Centonze D, Picconi B, Bernardi G, Chergui K, et al. Dopamine and cAMP-regulated phosphoprotein 32 kDa controls both striatal long-term depression and long-term potentiation, opposing forms of synaptic plasticity. *J Neurosci* 2000d; 20: 8443-51.
- Calabresi P, Maj R, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. Long-term synaptic depression in the striatum: physiological and pharmacological characterization. *J Neurosci* 1992a; 12: 4224-33.
- Calabresi P, Mercuri NB, Sancesario G, Bernardi G. Electrophysiology of dopamine-denervated striatal neurons. Implications for Parkinson's disease. *Brain* 1993; 116 (Pt 2): 433-52.
- Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2007; 30: 211-9.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. Long-term Potentiation in the Striatum is Unmasked by Removing the Voltage-dependent Magnesium Block of NMDA Receptor Channels. *Eur J Neurosci* 1992b; 4: 929-935.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. Post-receptor mechanisms underlying striatal long-term depression. *J Neurosci* 1994; 14: 4871-81.
- Calabresi P, Pisani A, Mercuri NB, Bernardi G. The corticostriatal projection: from synaptic plasticity to dysfunctions of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1996; 19: 19-24.
- Calabresi P, Saiardi A, Pisani A, Baik JH, Centonze D, Mercuri NB, et al. Abnormal synaptic plasticity in the striatum of mice lacking dopamine D2 receptors. *J Neurosci* 1997; 17: 4536-44.
- Calon F, Dridi M, Hornykiewicz O, Bedard PJ, Rajput AH, Di Paolo T. Increased adenosine A2A receptors in the brain of Parkinson's disease patients with dyskinesias. *Brain* 2004; 127: 1075-84.
- Calon F, Goulet M, Blanchet PJ, Martel JC, Piercey MF, Bedard PJ, et al. Levodopa or D2 agonist induced dyskinesia in MPTP monkeys: correlation with changes in dopamine and GABA receptors in the striatopallidal complex. *Brain Res.* 1995; 680: 43-52.
- Calon F, Grondin R, Morissette M, Goulet M, Blanchet PJ, Di Paolo T, et al. Molecular basis of levodopa-induced dyskinesias. *Ann.Neurol.* 2000; 47: S70-S78.
- Calon F, Morissette M, Rajput AH, Hornykiewicz O, Bedard PJ, Di Paolo T. Changes of GABA receptors and dopamine turnover in the postmortem brains of parkinsonians with levodopa-induced motor complications. *Mov Disord.* 2003a; 18: 241-253.
- Calon F, Rajput AH, Hornykiewicz O, Bedard PJ, Di Paolo T. Levodopa-induced motor complications are associated with alterations of glutamate receptors in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2003b; 14: 404-16.
- Calverley RK, Jones DG. Contributions of dendritic spines and perforated synapses to synaptic plasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 1990; 15: 215-49.

- Camicioli R, Lea E, Nutt JG, Sexton G, Oken BS. Methylphenidate increases the motor effects of L-Dopa in Parkinson's disease: a pilot study. *Clin Neuropharmacol* 2001; 24: 208-13.
- Cantello R, Civardi C, Cavalli A, Varrasi C, Tarletti R, Monaco F, et al. Cortical excitability in cryptogenic localization-related epilepsy: interictal transcranial magnetic stimulation studies. *Epilepsia* 2000; 41: 694-704.
- Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis MS, Mutani R. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology* 1991; 41: 1449-56.
- Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992; 42: 1951-9.
- Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 38: 309-27.
- Cantello R, Tarletti R, Varrasi C, Cecchin M, Monaco F. Cortical inhibition in Parkinson's disease: New insights from early, untreated patients. *Neuroscience* 2007; 150: 64-71.
- Caramia MD, Palmieri MG, Desiato MT, Iani C, Scalise A, Telera S, et al. Pharmacologic reversal of cortical hyperexcitability in patients with ALS. *Neurology* 2000; 54: 58-64.
- Carlin RK, Siekevitz P. Plasticity in the central nervous system: do synapses divide? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 3517-21.
- Carlson JH, Bergstrom DA, Walters JR. Stimulation of both D1 and D2 dopamine receptors appears necessary for full expression of postsynaptic effects of dopamine agonists: a neurophysiological study. *Brain Res* 1987; 400: 205-18.
- Carpenter MB, Carleton SC, Keller JT, Conte P. Connections of the subthalamic nucleus in the monkey. *Brain Res* 1981; 224: 1-29.
- Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Motor reorganization in acquired hemidystonia. *Ann Neurol* 1995a; 37: 746-57.
- Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995b; 37: 363-72.
- Cenci MA. Transcription factors involved in the pathogenesis of L-DOPA-induced dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Amino Acids* 2002; 23: 105-9.
- Cenci MA, Lee CS, Bjorklund A. L-DOPA-induced dyskinesia in the rat is associated with striatal overexpression of prodynorphin- and glutamic acid decarboxylase mRNA. *Eur.J.Neurosci.* 1998; 10: 2694-2706.
- Centonze D, Grande C, Saulle E, Martin AB, Gubellini P, Pavon N, et al. Distinct roles of D1 and D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity. *J.Neurosci.* 2003a; 23: 8506-8512.
- Centonze D, Grande C, Usiello A, Gubellini P, Erbs E, Martin AB, et al. Receptor subtypes involved in the presynaptic and postsynaptic actions of dopamine on striatal interneurons. *J Neurosci* 2003b; 23: 6245-54.
- Centonze D, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P. Permissive role of interneurons in corticostriatal synaptic plasticity. *Brain Res Brain Res Rev* 1999a; 31: 1-5.
- Centonze D, Gubellini P, Picconi B, Calabresi P, Giacomini P, Bernardi G. Unilateral dopamine denervation blocks corticostriatal LTP. *J Neurophysiol* 1999b; 82: 3575-9.
- Centonze D, Picconi B, Gubellini P, Bernardi G, Calabresi P. Dopaminergic control of synaptic plasticity in the dorsal striatum. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 1071-7.
- Chamagne P. Functional dystonia in musicians: rehabilitation. *Hand Clin* 2003; 19: 309-16.
- Changeux JP, Courrege P, Danchin A. A theory of the epigenesis of neuronal networks by selective stabilization of synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1973; 70: 2974-8.
- Changeux JP, Danchin A. Selective stabilisation of developing synapses as a mechanism for the specification of neuronal networks. *Nature* 1976; 264: 705-12.

- Charara A, Smith Y, Parent A. Glutamatergic inputs from the pedunculo-pontine nucleus to midbrain dopaminergic neurons in primates: Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin anterograde labeling combined with postembedding glutamate and GABA immunohistochemistry. *J Comp Neurol* 1996; 364: 254-66.
- Charpier S, Deniau JM. In vivo activity-dependent plasticity at cortico-striatal connections: evidence for physiological long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 7036-40.
- Chase TN. Striatal plasticity and extrapyramidal motor dysfunction. *Parkinsonism Relat Disord* 2004; 10: 305-13.
- Chase TN, Oh JD. Striatal dopamine- and glutamate-mediated dysregulation in experimental parkinsonism. *Trends Neurosci* 2000; 23: S86-91.
- Chase TN, Oh JD, Konitsiotis S. Antiparkinsonian and antidyskinetic activity of drugs targeting central glutamatergic mechanisms. *J Neurol* 2000; 247 Suppl 2: I136-42.
- Chen J, Kelz MB, Hope BT, Nakabeppu Y, Nestler EJ. Chronic Fos-related antigens: stable variants of deltaFosB induced in brain by chronic treatments. *J Neurosci* 1997a; 17: 4933-41.
- Chen R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2004; 154: 1-10.
- Chen R, Garg RR, Lozano AM, Lang AE. Effects of internal globus pallidus stimulation on motor cortex excitability. *Neurology* 2001; 56: 716-723.
- Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings. *Exp Brain Res* 1999; 128: 539-42.
- Chen R, Samii A, Canos M, Wassermann EM, Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997b; 49: 881-3.
- Chen R, Tam A, Butefisch C, Corwell B, Ziemann U, Rothwell JC, et al. Intracortical inhibition and facilitation in different representations of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 1998; 80: 2870-81.
- Cheramy A, Romo R, Godeheu G, Baruch P, Glowinski J. In vivo presynaptic control of dopamine release in the cat caudate nucleus--II. Facilitatory or inhibitory influence of L-glutamate. *Neuroscience* 1986; 19: 1081-90.
- Chesselet MF. Presynaptic regulation of neurotransmitter release in the brain: facts and hypothesis. *Neuroscience* 1984; 12: 347-75.
- Chesselet MF, Graybiel AM. Striatal neurons expressing somatostatin-like immunoreactivity: evidence for a peptidergic interneuronal system in the cat. *Neuroscience* 1986; 17: 547-71.
- Chung KK, Zhang Y, Lim KL, Tanaka Y, Huang H, Gao J, et al. Parkin ubiquitinates the alpha-synuclein-interacting protein, synphilin-1: implications for Lewy-body formation in Parkinson disease. *Nat Med* 2001; 7: 1144-50.
- Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM. Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve* 1997; 20: 535-542.
- Cicinelli P, Traversa R, Oliveri M, Palmieri MG, Filippi MM, Pasqualetti P, et al. Intracortical excitatory and inhibitory phenomena to paired transcranial magnetic stimulation in healthy human subjects: differences between the right and left hemisphere. *Neurosci.Lett.* 2000; 288: 171-174.
- Civardi C, Cavalli A, Naldi P, Varrasi C, Cantello R. Hemispheric asymmetries of cortico-cortical connections in human hand motor areas. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 624-9.
- Classen J, Knorr U, Werhahn KJ, Schlaug G, Kunesch E, Cohen LG, et al. Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales. *J Physiol* 1998; 512 (Pt 1): 163-79.
- Classen J, Wolters A, Stefan K, Wycislo M, Sandbrink F, Schmidt A, et al. Paired associative stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004; 57: 563-9.
- Conway KA, Rochet JC, Bieganski RM, Lansbury PT, Jr. Kinetic stabilization of the alpha-synuclein protofibril by a dopamine-alpha-synuclein adduct. *Science* 2001; 294: 1346-9.

- Corvaja N, Doucet G, Bolam JP. Ultrastructure and synaptic targets of the raphe-nigral projection in the rat. *Neuroscience* 1993; 55: 417-27.
- Cragg BG. The density of synapses and neurons in normal, mentally defective ageing human brains. *Brain* 1975; 98: 81-90.
- Creese I, Burt DR, Snyder SH. Dopamine receptor binding enhancement accompanies lesion-induced behavioral supersensitivity. *Science* 1977; 197: 596-8.
- Crossman AR. Primate models of dyskinesia: the experimental approach to the study of basal ganglia-related involuntary movement disorders. *Neuroscience* 1987; 21: 1-40.
- Crossman AR. A hypothesis on the pathophysiological mechanisms that underlie levodopa- or dopamine agonist-induced dyskinesia in Parkinson's disease: implications for future strategies in treatment. *Mov Disord* 1990; 5: 100-8.
- Crossman AR, Sambrook MA, Jackson A. Experimental hemichorea/hemiballismus in the monkey. Studies on the intracerebral site of action in a drug-induced dyskinesia. *Brain* 1984; 107 (Pt 2): 579-96.
- Cunic D, Roshan L, Khan FI, Lozano AM, Lang AE, Chen R. Effects of subthalamic nucleus stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 58: 1665-1672.

-D-

- Damier P, Hirsch EC, Agid Y, Graybiel AM. The substantia nigra of the human brain. II. Patterns of loss of dopamine-containing neurons in Parkinson's disease. *Brain* 1999; 122 (Pt 8): 1437-1448.
- Damier P, Tremblay L, Feger J, Hirsch EC. [Development of dyskinesias induced by treatment for Parkinson's disease: potential role of first exposure to L-DOPA (or phenomenon of priming)]. *Rev.Neurol.(Paris)* 2000; 156: 224-235.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Roshan L, Chen R. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *J Physiol* 2002; 543: 317-26.
- Dauper J, Peschel T, Schrader C, Kohlmetz C, Joppich G, Nager W, et al. Effects of subthalamic nucleus (STN) stimulation on motor cortex excitability. *Neurology* 2002; 59: 700-706.
- Davey NJ, Romaguere P, Maskill DW, Ellaway PH. Suppression of voluntary motor activity revealed using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in man. *J Physiol* 1994; 477 (Pt 2): 223-35.
- Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol* 1989; 412: 449-73.
- De Gennaro L, Bertini M, Pauri F, Cristiani R, Curcio G, Ferrara M, et al. Callosal effects of transcranial magnetic stimulation (TMS): the influence of gender and stimulus parameters. *Neurosci Res* 2004; 48: 129-37.
- de la Fuente-Fernandez R. Presynaptic mechanisms of motor complications in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007; 64: 141-3.
- de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Huang Z, Furtado S, Lu JQ, Calne DB, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain* 2004; 127: 2747-54.
- DeFelipe J, Hendry SH, Jones EG, Schmechel D. Variability in the terminations of GABAergic chandelier cell axons on initial segments of pyramidal cell axons in the monkey sensory-motor cortex. *J Comp Neurol* 1985; 231: 364-84.
- DeLong MR. The neurophysiologic basis of abnormal movements in basal ganglia disorders. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983; 5: 611-6.
- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci* 1990; 13: 281-5.

- DeLong MR, Crutcher MD, Georgopoulos AP. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J Neurophysiol* 1985; 53: 530-43.
- Deniau JM, Kitai ST, Donoghue JP, Grofova I. Neuronal interactions in the substantia nigra pars reticulata through axon collaterals of the projection neurons. An electrophysiological and morphological study. *Exp Brain Res* 1982; 47: 105-13.
- Denslow S, Lomarev M, George MS, Bohning DE. Cortical and subcortical brain effects of transcranial magnetic stimulation (TMS)-induced movement: an interleaved TMS/functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 752-60.
- Dervan AG, Meshul CK, Beales M, McBean GJ, Moore C, Totterdell S, et al. Astroglial plasticity and glutamate function in a chronic mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2004; 190: 145-56.
- Destee A, Bordet R. [Continuous dopaminergic stimulation, pulsatile dopaminergic stimulation]. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 69-82.
- Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 1997; 114: 329-38.
- Dexter DT, Holley AE, Flitter WD, Slater TF, Wells FR, Daniel SE, et al. Increased levels of lipid hydroperoxides in the parkinsonian substantia nigra: an HPLC and ESR study. *Mov Disord* 1994; 9: 92-7.
- Dexter DT, Wells FR, Lees AJ, Agid F, Agid Y, Jenner P, et al. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1989; 52: 1830-6.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Pilato F, Saturno E, et al. Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. *Exp Brain Res* 2001a; 141: 121-7.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Insola A, et al. Direct demonstration of long latency cortico-cortical inhibition in normal subjects and in a patient with vascular parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 2002a; 113: 1673-9.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, et al. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 794-9.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 255-66.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Insola A, Mazzone P, et al. Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape. *Clin Neurophysiol* 2002b; 113: 114-9.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Pilato F, Insola A, Mazzone P, et al. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2001b; 138: 268-73.
- Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, et al. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 1998; 119: 265-8.
- Diamond JS, Jahr CE. Transporters buffer synaptically released glutamate on a submillisecond time scale. *J Neurosci* 1997; 17: 4672-87.
- Dick JP, Cowan JM, Day BL, Berardelli A, Kachi T, Rothwell JC, et al. The corticomotoneurone connection is normal in Parkinson's disease. *Nature* 1984; 310: 407-9.
- Djaldetti R, Ziv I, Melamed E. The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006; 5: 796-802.

- Doucet JP, Nakabeppu Y, Bedard PJ, Hope BT, Nestler EJ, Jasmin BJ, et al. Chronic alterations in dopaminergic neurotransmission produce a persistent elevation of deltaFosB-like protein(s) in both the rodent and primate striatum. *Eur J Neurosci* 1996; 8: 365-81.
- Doudet DJ, Gross C, Arluison M, Bioulac B. Modifications of precentral cortex discharge and EMG activity in monkeys with MPTP-induced lesions of DA nigral neurons. *Exp Brain Res* 1990; 80: 177-88.
- Dravid A, Jatton AL, Enz A, Frei P. Spontaneous recovery from motor asymmetry in adult rats with 6-hydroxydopamine-induced partial lesions of the substantia nigra. *Brain Res* 1984; 311: 361-5.
- Duvoisin RC, Johnson WG. Hereditary Lewy-body parkinsonism and evidence for a genetic etiology of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 1992; 2: 309-20.

-E-

- Eisen A, Siejka S, Schulzer M, Calne D. Age-dependent decline in motor evoked potential (MEP) amplitude: with a comment on changes in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 209-15.
- Ekesbo A, Rydin E, Torstenson R, Sydow O, Laengstrom B, Tedroff J. Dopamine autoreceptor function is lost in advanced Parkinson's disease. *Neurology* 1999; 52: 120-5.
- Ellaway PH, Davey NJ, Maskill DW, Dick JP. The relation between bradykinesia and excitability of the motor cortex assessed using transcranial magnetic stimulation in normal and parkinsonian subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 97: 169-78.
- Elsworth JD, Taylor JR, Sladek JR, Jr., Collier TJ, Redmond DE, Jr., Roth RH. Striatal dopaminergic correlates of stable parkinsonism and degree of recovery in old-world primates one year after MPTP treatment. *Neuroscience* 2000; 95: 399-408.
- Engber TM, Susel Z, Kuo S, Gerfen CR, Chase TN. Levodopa replacement therapy alters enzyme activities in striatum and neuropeptide content in striatal output regions of 6-hydroxydopamine lesioned rats. *Brain Res* 1991; 552: 113-8.
- Esser SK, Huber R, Massimini M, Peterson MJ, Ferrarelli F, Tononi G. A direct demonstration of cortical LTP in humans: A combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull* 2006; 69: 86-94.

-F-

- Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part I. *Ann Neurol* 1988; 24: 366-71.
- Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 2000; 47: S2-9; discussion S9-11.
- Farrer M, Maraganore DM, Lockhart P, Singleton A, Lesnick TG, de Andrade M, et al. alpha-Synuclein gene haplotypes are associated with Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1847-51.
- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114 (Pt 5): 2283-301.
- Feger J, Bevan M, Crossman AR. The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience* 1994; 60: 125-32.
- Feldman M. Morphology of the neocortical pyramidal neuron. . In: G E, editor. *The cerebral cortex, Cellular components of the cerebral Cortex*. Vol 1. New York, 1984: 123-200.
- Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525-46.
- Filion M, Tremblay L, Bedard PJ. Abnormal influences of passive limb movement on the activity of globus pallidus neurons in parkinsonian monkeys. *Brain Res* 1988; 444: 165-76.

- Finkelstein DI, Stanic D, Parish CL, Tomas D, Dickson K, Horne MK. Axonal sprouting following lesions of the rat substantia nigra. *Neuroscience* 2000; 97: 99-112.
- Flaherty AW, Graybiel AM. Two input systems for body representations in the primate striatal matrix: experimental evidence in the squirrel monkey. *J Neurosci* 1993; 13: 1120-37.
- Floeter MK, Rothwell JC. Releasing the brakes before pressing the gas pedal. *Neurology* 1999; 53: 664-5.
- Francois C, Savy C, Jan C, Tande D, Hirsch EC, Yelnik J. Dopaminergic innervation of the subthalamic nucleus in the normal state, in MPTP-treated monkeys, and in Parkinson's disease patients. *J Comp Neurol* 2000; 425: 121-9.
- Francois C, Yelnik J, Percheron G, Fenelon G. Topographic distribution of the axonal endings from the sensorimotor and associative striatum in the macaque pallidum and substantia nigra. *Exp Brain Res* 1994; 102: 305-18.
- Freund TF, Powell JF, Smith AD. Tyrosine hydroxylase-immunoreactive boutons in synaptic contact with identified striatonigral neurons, with particular reference to dendritic spines. *Neuroscience* 1984; 13: 1189-215.
- Fu L, Beckstead RM. Cortical stimulation induces fos expression in striatal neurons. *Neuroscience* 1992; 46: 329-34.
- Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 257-62.
- Fuxe KaA, LF . Two principal modes of electrochemical communication in the brain : volume versus wiring transmission. In *Volume transmission in the brain : novel mechanisms for neural transmission*: Raven Press, N.Y, 1991.
- Garris PA, Ciolkowski EL, Pastore P, Wightman RM. Efflux of dopamine from the synaptic cleft in the nucleus accumbens of the rat brain. *J Neurosci* 1994; 14: 6084-93.
- Garris PA, Walker QD, Wightman RM. Dopamine release and uptake rates both decrease in the partially denervated striatum in proportion to the loss of dopamine terminals. *Brain Res* 1997; 753: 225-34.

-G-

- Gash DM, Zhang Z, Ovadia A, Cass WA, Yi A, Simmerman L, et al. Functional recovery in parkinsonian monkeys treated with GDNF. *Nature* 1996; 380: 252-5.
- Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, Javoy-Agid F, Berger B. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991; 30: 365-74.
- Gaspar P, Febvret A, Colombo J. Serotonergic sprouting in primate MTP-induced hemiparkinsonism. *Exp Brain Res* 1993; 96: 100-6.
- Gasser T. Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007; 22 Suppl 17: S343-50.
- Gauthier J, Parent M, Levesque M, Parent A. The axonal arborization of single nigrostriatal neurons in rats. *Brain Res* 1999; 834: 228-32.
- Geijo-Barrientos E, Pastore C. The effects of dopamine on the subthreshold electrophysiological responses of rat prefrontal cortex neurons in vitro. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 358-66.
- Gerfen CR. The neostriatal mosaic: striatal patch-matrix organization is related to cortical lamination. *Science* 1989; 246: 385-8.
- Gerfen CR. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization. *Trends Neurosci* 1992; 15: 133-9.
- Gerfen CR, Engber TM, Mahan LC, Susel Z, Chase TN, Monsma FJ, Jr., et al. D1 and D2 dopamine receptor-regulated gene expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science* 1990; 250: 1429-32.

- Gerfen CR, Keefe KA, Gauda EB. D1 and D2 dopamine receptor function in the striatum: coactivation of D1- and D2-dopamine receptors on separate populations of neurons results in potentiated immediate early gene response in D1-containing neurons. *J Neurosci* 1995; 15: 8167-76.
- Gerloff C, Cohen LG, Floeter MK, Chen R, Corwell B, Hallett M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 1998; 510 (Pt 1): 249-259.
- Ghosh A, Greenberg ME. Calcium signaling in neurons: molecular mechanisms and cellular consequences. *Science* 1995; 268: 239-47.
- Giasson BI, Forman MS, Higuchi M, Golbe LI, Graves CL, Kottbauer PT, et al. Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein. *Science* 2003; 300: 636-40.
- Gibb WR, Lees AJ. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54: 388-96.
- Gimenez-Amaya JM, Graybiel AM. Compartmental origins of the striatopallidal projection in the primate. *Neuroscience* 1990; 34: 111-26.
- Gimenez-Amaya JM, Graybiel AM. Modular organization of projection neurons in the matrix compartment of the primate striatum. *J Neurosci* 1991; 11: 779-91.
- Giuffrida A, Parsons LH, Kerr TM, Rodriguez de Fonseca F, Navarro M, Piomelli D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nat Neurosci* 1999; 2: 358-63.
- Goedert M. Alpha-synuclein and neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 492-501.
- Goldberger ME. Locomotor recovery after unilateral hindlimb deafferentation in cats. *Brain Res* 1977; 123: 59-74.
- Goldberger ME, Murray M. Locomotor recovery after deafferentation of one side of the cat's trunk. *Exp Neurol* 1980; 67: 103-17.
- Goldman-Rakic PS. Cytoarchitectonic heterogeneity of the primate neostriatum: subdivision into Island and Matrix cellular compartments. *J Comp Neurol* 1982; 205: 398-413.
- Gonon F. Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum in vivo. *J Neurosci* 1997; 17: 5972-8.
- Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 1991; 41: 1-24.
- Grace AA, Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: burst firing. *J Neurosci* 1984a; 4: 2877-90.
- Grace AA, Bunney BS. The control of firing pattern in nigral dopamine neurons: single spike firing. *J Neurosci* 1984b; 4: 2866-76.
- Graham WC, Clarke CE, Boyce S, Sambrook MA, Crossman AR, Woodruff GN. Autoradiographic studies in animal models of hemi-parkinsonism reveal dopamine D2 but not D1 receptor supersensitivity. II. Unilateral intra-carotid infusion of MPTP in the monkey (*Macaca fascicularis*). *Brain Res* 1990a; 514: 103-10.
- Graham WC, Crossman AR, Woodruff GN. Autoradiographic studies in animal models of hemi-parkinsonism reveal dopamine D2 but not D1 receptor supersensitivity. I. 6-OHDA lesions of ascending mesencephalic dopaminergic pathways in the rat. *Brain Res* 1990b; 514: 93-102.
- Grandas F, Galiano ML, Taberner C. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol* 1999; 246: 1127-33.
- Graveland GA, Williams RS, DiFiglia M. A Golgi study of the human neostriatum: neurons and afferent fibers. *J Comp Neurol* 1985; 234: 317-33.
- Graybiel AM. Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia. *Trends in Neurosciences* 1990; 13: 244-253.
- Graybiel AM, Chesselet MF. Compartmental distribution of striatal cell bodies expressing [Met]enkephalin-like immunoreactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984; 81: 7980-4.

- Graybiel AM, Illing RB. Enkephalin-positive and acetylcholinesterase-positive patch systems in the superior colliculus have matching distributions but distinct developmental histories. *J Comp Neurol* 1994; 340: 297-310.
- Graybiel AM, Ragsdale CW, Jr. Histochemically distinct compartments in the striatum of human, monkeys, and cat demonstrated by acetylthiocholinesterase staining. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75: 5723-6.
- Greengard P, Allen PB, Nairn AC. Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron* 1999; 23: 435-47.
- Grondin R, Doan VD, Gregoire L, Bedard PJ. D1 receptor blockade improves L-dopa-induced dyskinesia but worsens parkinsonism in MPTP monkeys. *Neurology* 1999; 52: 771-6.
- Gross C, Rougier A, Guehl D, Boraud T, Julien J, Bioulac B (1997) High-frequency stimulation of the globus pallidus internalis in Parkinson's disease: a study of seven cases. *J Neurosurg* 87:491-498.
- Gubellini P, Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P. Metabotropic glutamate receptors and striatal synaptic plasticity: implications for neurological diseases. *Prog Neurobiol* 2004; 74: 271-300.
- Gubellini P, Saulle E, Centonze D, Bonsi P, Pisani A, Bernardi G, et al. Selective involvement of mGlu1 receptors in corticostriatal LTD. *Neuropharmacology* 2001; 40: 839-46.
- Gubellini P, Saulle E, Centonze D, Costa C, Tropepi D, Bernardi G, et al. Corticostriatal LTP requires combined mGluR1 and mGluR5 activation. *Neuropharmacology* 2003; 44: 8-16.
- Guigoni C, Dovero S, Aubert I, Li Q, Bioulac BH, Bloch B, et al. Levodopa-induced dyskinesia in MPTP-treated macaques is not dependent on the extent and pattern of nigrostriatal lesioning. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 283-7.
- Guttman M, Burkholder J, Kish SJ, Hussey D, Wilson A, DaSilva J, et al. [¹¹C]RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naive Parkinson's disease: implications for the symptomatic threshold. *Neurology* 1997; 48: 1578-83.
- Guttman M, Seeman P, Reynolds GP, Riederer P, Jellinger K, Tourtellotte WW. Dopamine D2 receptor density remains constant in treated Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1986; 19: 487-92.
- Guttman M, Stewart D, Hussey D, Wilson A, Houle S, Kish S. Influence of L-dopa and pramipexole on striatal dopamine transporter in early PD. *Neurology* 2001; 56: 1559-64.

-H-

- Haapaniemi TH, Ahonen A, Torniainen P, Sotaniemi KA, Myllyla VV. [¹²³I]beta-CIT SPECT demonstrates decreased brain dopamine and serotonin transporter levels in untreated parkinsonian patients. *Mov Disord* 2001; 16: 124-30.
- Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J.Chem.Neuroanat.* 2003; 26: 317-330.
- Haber SN, Wolfe DP, Groenewegen HJ. The relationship between ventral striatal efferent fibers and the distribution of peptide-positive woolly fibers in the forebrain of the rhesus monkey. *Neuroscience* 1990; 39: 323-38.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000; 406: 147-50.
- Hammond G. Correlates of human handedness in primary motor cortex: a review and hypothesis. *Neurosci.Biobehav.Rev.* 2002; 26: 285-292.
- Hammond G, Faulkner D, Byrnes M, Mastaglia F, Thickbroom G. Transcranial magnetic stimulation reveals asymmetrical efficacy of intracortical circuits in primary motor cortex. *Exp Brain Res* 2004; 155: 19-23.
- Hammond GR, Garvey CA. Asymmetries of long-latency intracortical inhibition in motor cortex and handedness. *Exp Brain Res* 2006: 1-5.

- Hanajima R, Furubayashi T, Iwata NK, Shiio Y, Okabe S, Kanazawa I, et al. Further evidence to support different mechanisms underlying intracortical inhibition of the motor cortex. *Exp Brain Res* 2003; 151: 427-34.
- Hanajima R, Ugawa Y. Intracortical inhibition of the motor cortex in movement disorders. *Brain Dev* 2000; 22 Suppl 1: S132-5.
- Hanajima R, Ugawa Y, Machii K, Mochizuki H, Terao Y, Enomoto H, et al. Interhemispheric facilitation of the hand motor area in humans. *J Physiol* 2001; 531: 849-59.
- Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, et al. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J Physiol* 1998; 509 (Pt 2): 607-18.
- Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain* 2001; 124: 558-70.
- Haug BA, Schonle PW, Knobloch C, Kohne M. Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 158-60.
- Hazrati LN, Parent A. Contralateral pallidothalamic and pallidotegmental projections in primates: an anterograde and retrograde labeling study. *Brain Res* 1991; 567: 212-23.
- Hazrati LN, Parent A. Differential patterns of arborization of striatal and subthalamic fibers in the two pallidal segments in primates. *Brain Res* 1992; 598: 311-5.
- Hazrati LN, Parent A, Mitchell S, Haber SN. Evidence for interconnections between the two segments of the globus pallidus in primates: a PHA-L anterograde tracing study. *Brain Res* 1990; 533: 171-5.
- Hebb DO. *The Organization of Behavior : A Neuropsychological Theory*. New York, 1949.
- Hedreen JC, DeLong MR. Organization of striatopallidal, striatonigral, and nigrostriatal projections in the macaque. *J Comp Neurol* 1991; 304: 569-95.
- Hefti F, Enz A, Melamed E. Partial lesions of the nigrostriatal pathway in the rat. Acceleration of transmitter synthesis and release of surviving dopaminergic neurones by drugs. *Neuropharmacology* 1985; 24: 19-23.
- Hemmings HC, Jr., Greengard P, Tung HY, Cohen P. DARPP-32, a dopamine-regulated neuronal phosphoprotein, is a potent inhibitor of protein phosphatase-1. *Nature* 1984; 310: 503-5.
- Hendry SH, Schwark HD, Jones EG, Yan J. Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. *J Neurosci* 1987; 7: 1503-19.
- Henkel V, Mergl R, Juckel G, Rujescu D, Mavrogiorgou P, Giegling I, et al. Assessment of handedness using a digitizing tablet: a new method. *Neuropsychologia* 2001; 39: 1158-66.
- Henry B, Brotchie JM. Potential of opioid antagonists in the treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Drugs Aging* 1996; 9: 149-58.
- Herkenham M. Mismatches between neurotransmitter and receptor localizations: implications for endocrine functions in brain. In *Volume transmission in the brain: novel mechanisms for neural transmission* Raven Press, N.Y., 1991.
- Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 425-79.
- Hess A, Kunesch E, Classen J, Hoepfner J, Stefan K, Benecke R. Task-dependent modulation of inhibitory actions within the primary motor cortex. *Exp Brain Res* 1999; 124: 321-30.
- Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987; 388: 397-419.
- Higuchi S, Arai H, Matsushita S, Matsui T, Kimpara T, Takeda A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene and sporadic Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and dementia with lewy bodies. *Exp Neurol* 1998; 153: 164-6.

- Hilker R, Klein C, Ghaemi M, Kis B, Strotmann T, Ozelius LJ, et al. Positron emission tomographic analysis of the nigrostriatal dopaminergic system in familial parkinsonism associated with mutations in the parkin gene. *Ann Neurol* 2001; 49: 367-76.
- Hiroi N, Brown JR, Haile CN, Ye H, Greenberg ME, Nestler EJ. FosB mutant mice: loss of chronic cocaine induction of Fos-related proteins and heightened sensitivity to cocaine's psychomotor and rewarding effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 10397-402.
- Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature* 1988; 334: 345-8.
- Hirsch EC, Duyckaerts C, Javoy-Agid F, Hauw JJ, Agid Y. Does adrenal graft enhance recovery of dopaminergic neurons in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 1990; 27: 676-82.
- Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculo-pontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 5976-80.
- Hirsch EC, Hunot S, Damier P, Faucheux B. Glial cells and inflammation in Parkinson's disease: a role in neurodegeneration? *Ann Neurol* 1998; 44: S115-20.
- Hollerman JR, Grace AA. The effects of dopamine-depleting brain lesions on the electrophysiological activity of rat substantia nigra dopamine neurons. *Brain Res* 1990; 533: 203-12.
- Hoover JE, Strick PL. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science* 1993; 259: 819-21.
- Hope BT, Nye HE, Kelz MB, Self DW, Iadarola MJ, Nakabeppu Y, et al. Induction of a long-lasting AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron* 1994; 13: 1235-44.
- Hornykiewicz O. Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function. *Pharmacol Rev* 1966; 18: 925-64.
- Howells DW, Liberatore GT, Wong JY, Donnan GA. Dopaminergic responses to striatal damage. *J Neurol Sci* 1996; 139: 125-30.
- Hunot S, Bernard V, Faucheux B, Boissiere F, Leguern E, Brana C, et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) gene expression in the human brain: a post mortem in situ hybridization study with special reference to Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1996; 103: 1043-52.

-|-

- Ilic TV, Jung P, Ziemann U. Subtle hemispheric asymmetry of motor cortical inhibitory tone. *Clin. Neurophysiol.* 2004; 115: 330-340.
- Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. *J. Physiol* 2002; 545: 153-167.
- Illinsky IA, Jouandet ML, Goldman-Rakic PS. Organization of the nigrothalamocortical system in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 1985; 236: 315-30.
- Ingham CA, Hood SH, Arbuthnott GW. Spine density on neostriatal neurones changes with 6-hydroxydopamine lesions and with age. *Brain Res* 1989; 503: 334-8.
- Ingham CA, Hood SH, Arbuthnott GW. A light and electron microscopical study of enkephalin-immunoreactive structures in the rat neostriatum after removal of the nigrostriatal dopaminergic pathway. *Neuroscience* 1991; 42: 715-30.
- Ingham CA, Hood SH, van Maldegem B, Weenink A, Arbuthnott GW. Morphological changes in the rat neostriatum after unilateral 6-hydroxydopamine injections into the nigrostriatal pathway. *Exp Brain Res* 1993; 93: 17-27.
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 1993; 466: 521-34.
- Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Priori A, Manfredi M. Motor potentials evoked by paired cortical stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 77: 382-9.

- Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res* 1996; 109: 467-72.
- Inglis WL, Winn P. The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 1995; 47: 1-29.
- Isaac JT, Crair MC, Nicoll RA, Malenka RC. Silent synapses during development of thalamocortical inputs. *Neuron* 1997; 18: 269-80.
- Ischiropoulos H, Beckman JS. Oxidative stress and nitration in neurodegeneration: cause, effect, or association? *J Clin Invest* 2003; 111: 163-9.
- Ito K, Morrish PK, Rakshi JS, Uema T, Ashburner J, Bailey DL, et al. Statistical parametric mapping with 18F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 754-8.
- Ito M. Long-term depression. *Annu Rev Neurosci* 1989; 12: 85-102.

-J-

- Jan C, Francois C, Tande D, Yelnik J, Tremblay L, Agid Y, et al. Dopaminergic innervation of the pallidum in the normal state, in MPTP-treated monkeys and in parkinsonian patients. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 4525-35.
- Jankovic J. Long-term study of pergolide in Parkinson's disease. *Neurology* 1985; 35: 296-9.
- Jankovic J. Levodopa strengths and weaknesses. *Neurology* 2002; 58: S19-32.
- Javoy-Agid F, Hirsch EC, Dumas S, Duyckaerts C, Mallet J, Agid Y. Decreased tyrosine hydroxylase messenger RNA in the surviving dopamine neurons of the substantia nigra in Parkinson's disease: an in situ hybridization study. *Neuroscience* 1990; 38: 245-53.
- Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1992; 32: 749-57.
- Jenner P. Factors influencing the onset and persistence of dyskinesia in MPTP-treated primates. *Ann Neurol* 2000; 47: S90-9; discussion S99-104.
- Jenner P, Boyce S, Marsden CD. Receptor changes during chronic dopaminergic stimulation. *J Neural Transm Suppl* 1988; 27: 161-75.
- Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47: S161-70.
- Jenner P, Olanow CW. Understanding cell death in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: S72-84.
- Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 1994; 63: 363-79.
- Joel D, Weiner I. The connections of the dopaminergic system with the striatum in rats and primates: an analysis with respect to the functional and compartmental organization of the striatum. *Neuroscience* 2000; 96: 451-74.
- Jones BE. Paradoxical sleep and its chemical structural substrates in the brain. *Neuroscience* 1991; 40: 637-656.
- Jones EG. Anatomy of cerebral cortex: columnar input-output organization. In: Schmitt FG, Worden G and Adelman and Dennis SG, editors. *The organization of the cerebral cortex*. Vol MIT Press. Cambridge, 1981.
- Jones EG. GABAergic neurons and their role in cortical plasticity in primates. *Cereb Cortex* 1993; 3: 361-72.
- Jonsson G, Gorio A, Hallman H, Janigro D, Kojima H, Luthman J, et al. Effects of GM1 ganglioside on developing and mature serotonin and noradrenaline neurons lesioned by selective neurotoxins. *J Neurosci Res* 1984; 12: 459-75.

Joyce JN, Marshall JF, Bankiewicz KS, Kopin IJ, Jacobowitz DM. Hemiparkinsonism in a monkey after unilateral internal carotid artery infusion of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) is associated with regional ipsilateral changes in striatal dopamine D-2 receptor density. *Brain Res* 1986; 382: 360-4.

-K-

- Kagerer FA, Summers JJ, Byblow WD, Taylor B. Altered corticomotor representation in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003; 18: 919-927.
- Kandler RH, Jarratt JA, Sagar HJ, Gumpert EJ, Venables GS, Davies-Jones GA, et al. Abnormalities of central motor conduction in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1990; 100: 94-7.
- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996a; 101: 478-82.
- Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Shiraishi G, Ito T. Effect of stimulus intensity and voluntary contraction on corticospinal potentials following transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci* 1996b; 139: 131-6.
- Katayama Y, Tsubokawa T, Maejima S, Hirayama T, Yamamoto T. Corticospinal direct response in humans: identification of the motor cortex during intracranial surgery under general anaesthesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 50-9.
- Katz R, Pierrot-Deseilligny E. Recurrent inhibition in humans. *Prog Neurobiol* 1999; 57: 325-55.
- Kaufman MJ, Madras BK. Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's-diseased striatum. *Synapse* 1991; 9: 43-9.
- Kawaguchi Y. Neostriatal cell subtypes and their functional roles. *Neurosci Res* 1997; 27: 1-8.
- Kawaguchi Y, Aosaki T, Kubota Y. Cholinergic and GABAergic interneurons in the striatum. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 1997; 17: 87-90.
- Keefe KA, Gerfen CR. D1 dopamine receptor-mediated induction of zif268 and c-fos in the dopamine-depleted striatum: differential regulation and independence from NMDA receptors. *J Comp Neurol* 1996; 367: 165-76.
- Keefe KA, Gerfen CR. Local infusion of the (+/-)-alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionate/kainate receptor antagonist 6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione does not block D1 dopamine receptor-mediated increases in immediate early gene expression in the dopamine-depleted striatum. *Neuroscience* 1999; 89: 491-504.
- Keller A. Intrinsic synaptic organization of the motor cortex. *Cereb Cortex* 1993; 3: 430-41.
- Kemp JM, Powell TP. The termination of fibres from the cerebral cortex and thalamus upon dendritic spines in the caudate nucleus: a study with the Golgi method. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1971; 262: 429-39.
- Kempster PA, Gibb WR, Stern GM, Lees AJ. Asymmetry of substantia nigra neuronal loss in Parkinson's disease and its relevance to the mechanism of levodopa related motor fluctuations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 72-6.
- Kerr JN, Wickens JR. Dopamine D-1/D-5 receptor activation is required for long-term potentiation in the rat neostriatum in vitro. *J Neurophysiol* 2001; 85: 117-24.
- Kisvarday ZF, Gulyas A, Beroukas D, North JB, Chubb IW, Somogyi P. Synapses, axonal and dendritic patterns of GABA-immunoreactive neurons in human cerebral cortex. *Brain* 1990; 113 (Pt 3): 793-812.
- Kita H. Responses of globus pallidus neurons to cortical stimulation: intracellular study in the rat. *Brain Res* 1992; 589: 84-90.
- Kita T, Kita H, Kitai ST. Electrical membrane properties of rat substantia nigra compacta neurons in an in vitro slice preparation. *Brain Res* 1986; 372: 21-30.

- Kitada T, Asakawa S, Hattori N, Matsumine H, Yamamura Y, Minoshima S, et al. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature* 1998; 392: 605-8.
- Kleine BU, Praamstra P, Stegeman DF, Zwartz MJ. Impaired motor cortical inhibition in Parkinson's disease: motor unit responses to transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 2001; 138: 477-83.
- Kojima H, Gorio A, Janigro D, Jonsson G. GM1 ganglioside enhances regrowth of noradrenaline nerve terminals in rat cerebral cortex lesioned by the neurotoxin 6-hydroxydopamine. *Neuroscience* 1984; 13: 1011-22.
- Kojima J, Yamaji Y, Matsumura M, Nambu A, Inase M, Tokuno H, et al. Excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus produce contralateral hemiparkinsonism in the monkey. *Neurosci Lett* 1997; 226: 111-4.
- Koller WC, Langston JW, Hubble JP, Irwin I, Zack M, Golbe L, et al. Does a long preclinical period occur in Parkinson's disease? *Neurology* 1991; 41: 8-13.
- Komssi S, Kahkonen S, Ilmoniemi RJ. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2004; 21: 154-64.
- Koos T, Tepper JM. Inhibitory control of neostriatal projection neurons by GABAergic interneurons. *Nat Neurosci* 1999; 2: 467-72.
- Kostic V, Przedborski S, Flaster E, Sternic N. Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. *Neurology* 1991; 41: 202-5.
- Kotter R. Postsynaptic integration of glutamatergic and dopaminergic signals in the striatum. *Prog Neurobiol* 1994; 44: 163-96.
- Kowall NW, Hantraye P, Brouillet E, Beal MF, McKee AC, Ferrante RJ. MPTP induces alpha-synuclein aggregation in the substantia nigra of baboons. *Neuroreport* 2000; 11: 211-3.
- Kreiss DS, Anderson LA, Walters JR. Apomorphine and dopamine D(1) receptor agonists increase the firing rates of subthalamic nucleus neurons. *Neuroscience* 1996; 72: 863-76.
- Kreitzer AC, Malenka RC. Dopamine modulation of state-dependent endocannabinoid release and long-term depression in the striatum. *J Neurosci* 2005; 25: 10537-45.
- Kruger R, Kuhn W, Muller T, Woitalla D, Graeber M, Kosel S, et al. Ala30Pro mutation in the gene encoding alpha-synuclein in Parkinson's disease. *Nat Genet* 1998; 18: 106-8.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471: 501-19.
- Kukowski B, Haug B. Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction, in normal man and in patients with stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992; 32: 373-8.
- Kumar A, Huang Z, de la Fuente-Fernandez R. Mechanisms of motor complications in treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2003; 91: 193-201.
- Kunzle H. Bilateral projections from precentral motor cortex to the putamen and other parts of the basal ganglia. An autoradiographic study in *Macaca fascicularis*. *Brain Res* 1975; 88: 195-209.
- Kunzle H. Projections from the primary somatosensory cortex to basal ganglia and thalamus in the monkey. *Exp Brain Res* 1977; 30: 481-92.
- Kunzle H. An autoradiographic analysis of the efferent connections from premotor and adjacent prefrontal regions (areas 6 and 9) in *macaca fascicularis*. *Brain Behav Evol* 1978; 15: 185-234.

-L-

- Lacour M. Restauration des fonctions nerveuses : concepts et modèles. *La revue d'ONO* 1988; 3-4: 9-24.
- Langer LF, Graybiel AM. Distinct nigrostriatal projection systems innervate striosomes and matrix in the primate striatum. *Brain Res* 1989; 498: 344-50.

- Langston JW, Ballard PA, Jr. Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *N Engl J Med* 1983; 309: 310.
- Lansbury PT, Jr., Brice A. Genetics of Parkinson's disease and biochemical studies of implicated gene products. *Curr Opin Cell Biol* 2002; 14: 653-60.
- Lapper SR, Bolam JP. Input from the frontal cortex and the parafascicular nucleus to cholinergic interneurons in the dorsal striatum of the rat. *Neuroscience* 1992; 51: 533-45.
- Lavoie B, Parent A. Immunohistochemical study of the serotonergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey. *J Comp Neurol* 1990; 299: 1-16.
- Lavoie B, Parent A. Pedunculo-pontine nucleus in the squirrel monkey : distribution of cholinergic and monoaminergic neurons in the mesopontine tegmentum with evidence for the presence of glutamate in cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 1994; 344: 190-209.
- Lavoie B, Parent A, Bedard PJ. Effects of dopamine denervation on striatal peptide expression in parkinsonian monkeys. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 373-5.
- Lavoie B, Smith Y, Parent A. Dopaminergic innervation of the basal ganglia in the squirrel monkey as revealed by tyrosine hydroxylase immunohistochemistry. *J Comp Neurol* 1989; 289: 36-52.
- Lee CS, Samii A, Sossi V, Ruth TJ, Schulzer M, Holden JE, et al. In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 493-503.
- Lee CS, Schulzer M, de la Fuente-Fernandez R, Mak E, Kuramoto L, Sossi V, et al. Lack of regional selectivity during the progression of Parkinson disease: implications for pathogenesis. *Arch Neurol* 2004; 61: 1920-5.
- Lee CS, Schulzer M, Mak E, Hammerstad JP, Calne S, Calne DB. Patterns of asymmetry do not change over the course of idiopathic parkinsonism: implications for pathogenesis. *Neurology* 1995; 45: 435-9.
- Lee CS, Schulzer M, Mak EK, Snow BJ, Tsui JK, Calne S, et al. Clinical observations on the rate of progression of idiopathic parkinsonism. *Brain* 1994; 117 (Pt 3): 501-7.
- Lee MK, Stirling W, Xu Y, Xu X, Qui D, Mandir AS, et al. Human alpha-synuclein-harboring familial Parkinson's disease-linked Ala-53 --> Thr mutation causes neurodegenerative disease with alpha-synuclein aggregation in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 8968-73.
- Lee T, Seeman P, Rajput A, Farley IJ, Hornykiewicz O. Receptor basis for dopaminergic supersensitivity in Parkinson's disease. *Nature* 1978; 273: 59-61.
- Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 244-53.
- Lehmann J, Langer SZ. The striatal cholinergic interneuron: synaptic target of dopaminergic terminals? *Neuroscience* 1983; 10: 1105-20.
- Leviel V, Gobert A, Guibert B. The glutamate-mediated release of dopamine in the rat striatum: further characterization of the dual excitatory-inhibitory function. *Neuroscience* 1990; 39: 305-12.
- Liberatore GT, Finkelstein DI, Wong JY, Horne MK, Porritt MJ, Donnan GA, et al. Sprouting of dopaminergic axons after striatal injury: confirmation by markers not dependent on dopamine metabolism. *Exp Neurol* 1999; 159: 565-73.
- Liepert J, Classen J, Cohen LG, Hallett M. Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 1998; 118: 421-6.
- Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm* 1997; 104: 1207-14.
- Lim KL, Dawson VL, Dawson TM. The genetics of Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002; 2: 439-46.
- Lindfors N, Ungerstedt U. Bilateral regulation of glutamate tissue and extracellular levels in caudate-putamen by midbrain dopamine neurons. *Neurosci Lett* 1990; 115: 248-52.

- Lindgren HS, Rylander D, Ohlin KE, Lundblad M, Cenci MA. The "motor complication syndrome" in rats with 6-OHDA lesions treated chronically with L-DOPA: relation to dose and route of administration. *Behav Brain Res* 2007; 177: 150-9.
- Liu CN, Chambers WW. Intrasprouting of dorsal root axons. *Arch Neurol Psychia* 1958; 79: 46-61.
- Lo YL, Fook-Chong S. The silent period threshold as a measure of corticospinal inhibition. *J Clin Neurophysiol* 2005; 22: 176-9.
- Lozano AM, Lang AE, Levy R, Hutchison W, Dostrovsky J. Neuronal recordings in Parkinson's disease patients with dyskinesias induced by apomorphine. *Ann Neurol* 2000; 47: S141-6.
- Lu L, Neff F, Fischer DA, Henze C, Hirsch EC, Oertel WH, et al. Regional vulnerability of mesencephalic dopaminergic neurons prone to degenerate in Parkinson's disease: a post-mortem study in human control subjects. *Neurobiol Dis* 2006; 23: 409-21.
- Lund S. Spiny stellate neurons. In: Peters A and Jones EG, editors. *Cerebral cortex: cellular components of the cerebral cortex*. Vol 1. New York: Plenum Press, 1984: 255-308.
- Lundblad M, Andersson M, Winkler C, Kirik D, Wierup N, Cenci MA. Pharmacological validation of behavioural measures of akinesia and dyskinesia in a rat model of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 120-32.
- Lundblad M, Picconi B, Lindgren H, Cenci MA. A model of L-DOPA-induced dyskinesia in 6-hydroxydopamine lesioned mice: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol Dis* 2004; 16: 110-23.
- Lyford GL, Yamagata K, Kaufmann WE, Barnes CA, Sanders LK, Copeland NG, et al. Arc, a growth factor and activity-regulated gene, encodes a novel cytoskeleton-associated protein that is enriched in neuronal dendrites. *Neuron* 1995; 14: 433-45.

-M-

- Maccabee PJ, Amassian VE, Eberle LP, Cracco RQ. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol* 1993; 460: 201-19.
- Macdonell RA, Shapiro BE, Chiappa KH, Helmers SL, Cros D, Day BJ, et al. Hemispheric threshold differences for motor evoked potentials produced by magnetic coil stimulation. *Neurology* 1991; 41: 1441-4.
- Mackinnon CD, Gilley EA, Weis-McNulty A, Simuni T. Pathways mediating abnormal intracortical inhibition in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 58: 516-24.
- Maeda F, Gangitano M, Thall M, Pascual-Leone A. Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol*. 2002; 113: 376-382.
- Mahon S, Deniau JM, Charpier S. Corticostriatal plasticity: life after the depression. *Trends Neurosci* 2004; 27: 460-7.
- Malenka RC. Synaptic plasticity in the hippocampus: LTP and LTD. *Cell* 1994; 78: 535-8.
- Maneuf YP, Mitchell IJ, Crossman AR, Brotchie JM. On the role of enkephalin cotransmission in the GABAergic striatal efferents to the globus pallidus. *Exp Neurol* 1994; 125: 65-71.
- Maneuf YP, Mitchell IJ, Crossman AR, Woodruff GN, Brotchie JM. Functional implications of kappa opioid receptor-mediated modulation of glutamate transmission in the output regions of the basal ganglia in rodent and primate models of Parkinson's disease. *Brain Res* 1995; 683: 102-8.
- Manning-Bog AB, McCormack AL, Li J, Uversky VN, Fink AL, Di Monte DA. The herbicide paraquat causes up-regulation and aggregation of alpha-synuclein in mice: paraquat and alpha-synuclein. *J Biol Chem* 2002; 277: 1641-4.
- Marchese R, Trompetto C, Buccolieri A, Abbruzzese G. Abnormalities of motor cortical excitability are not correlated with clinical features in atypical parkinsonism. *Mov Disord* 2000; 15: 1210-4.

- Marek K, Innis R, van Dyck C, Fussell B, Early M, Eberly S, et al. [123I]beta-CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089-94.
- Marek KL, Seibyl JP, Zoghbi SS, Zea-Ponce Y, Baldwin RM, Fussell B, et al. [123I] beta-CIT/SPECT imaging demonstrates bilateral loss of dopamine transporters in hemi-Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46: 231-7.
- Marin C, Papa S, Engber TM, Bonastre M, Tolosa E, Chase TN. MK-801 prevents levodopa-induced motor response alterations in parkinsonian rats. *Brain Res* 1996; 736: 202-5.
- Marshall JF, Navarrete R, Joyce JN. Decreased striatal D1 binding density following mesotelencephalic 6-hydroxydopamine injections: an autoradiographic analysis. *Brain Res* 1989; 493: 247-57.
- Martin D, Miller G, Cullen T, Fischer N, Dix D, Russell D. Intranigral or intrastriatal injections of GDNF: effects on monoamine levels and behavior in rats. *Eur J Pharmacol* 1996; 317: 247-56.
- Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Mallory M, Hashimoto M, Takeda A, et al. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders. *Science* 2000; 287: 1265-9.
- Matsumura M, Sawaguchi T, Kubota K. GABAergic inhibition of neuronal activity in the primate motor and premotor cortex during voluntary movement. *J Neurophysiol* 1992; 68: 692-702.
- Matsumura M, Sawaguchi T, Oishi T, Ueki K, Kubota K. Behavioral deficits induced by local injection of bicuculline and muscimol into the primate motor and premotor cortex. *J Neurophysiol* 1991; 65: 1542-53.
- Matsumura M, Tremblay L, Richard H, Filion M. Activity of pallidal neurons in the monkey during dyskinesia induced by injection of bicuculline in the external pallidum. *Neuroscience* 1995; 65: 59-70.
- McCormick DA. Neurotransmitter actions in the thalamus and cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 212-23.
- McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2006.
- McGeer PL, Yasojima K, McGeer EG. Inflammation in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2001; 86: 83-9.
- McNaught KS, Jenner P. Proteasomal function is impaired in substantia nigra in Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2001; 297: 191-4.
- McNaught KS, Olanow CW. Proteolytic stress: a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003; 53 Suppl 3: S73-84; discussion S84-6.
- McNeill TH, Brown SA, Rafols JA, Shoulson I. Atrophy of medium spiny I striatal dendrites in advanced Parkinson's disease. *Brain Res* 1988; 455: 148-52.
- Meissner W, Dovero S, Bioulac B, Gross CE, Bezard E. Compensatory regulation of striatal neuropeptide gene expression occurs before changes in metabolic activity of basal ganglia nuclei. *Neurobiol Dis* 2003; 13: 46-54.
- Meissner W, Ravenscroft P, Reese R, Harnack D, Morgenstern R, Kupsch A, et al. Increased slow oscillatory activity in substantia nigra pars reticulata triggers abnormal involuntary movements in the 6-OHDA-lesioned rat in the presence of excessive extracellular striatal dopamine. *Neurobiol Dis* 2006; 22: 586-98.
- Mena I, Court J, Fuenzalida S, Papavasiliou PS, Cotzias GC. Modification of chronic manganese poisoning. Treatment with L-dopa or 5-OH tryptophane. *N Engl J Med* 1970; 282: 5-10.
- Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285: 227.
- Merzenich MM, Kaas JH, Wall JT, Sur M, Nelson RJ, Felleman DJ. Progression of change following median nerve section in the cortical representation of the hand in areas 3b and 1 in adult owl and squirrel monkeys. *Neuroscience* 1983; 10: 639-65.
- Mesulam MM, Geula C, Bothwell MA, Hersh LB. Human reticular formation : cholinergic neurins of the pedoculopontine and laterodorsal tegmental nuclei and cytochemical comparisons to forebrain cholinergic neurons. *J Comp Neurol* 1989; 283: 611-633.

- Metman LV, Konitsiotis S, Chase TN. Pathophysiology of motor response complications in Parkinson's disease: hypotheses on the why, where, and what. *Mov Disord* 2000; 15: 3-8.
- Meyer G. Forms and spatial arrangement of neurons in the primary motor cortex of man. *J Comp Neurol* 1987; 262: 402-28.
- Mezey E, Dehejia A, Harta G, Papp MI, Polymeropoulos MH, Brownstein MJ. Alpha synuclein in neurodegenerative disorders: murderer or accomplice? *Nat Med* 1998a; 4: 755-7.
- Mezey E, Dehejia AM, Harta G, Tresser N, Suchy SF, Nussbaum RL, et al. Alpha synuclein is present in Lewy bodies in sporadic Parkinson's disease. *Mol Psychiatry* 1998b; 3: 493-9.
- Miller DW, Abercrombie ED. Role of high-affinity dopamine uptake and impulse activity in the appearance of extracellular dopamine in striatum after administration of exogenous L-DOPA: studies in intact and 6-hydroxydopamine-treated rats. *J Neurochem* 1999; 72: 1516-22.
- Miller GW, Staley JK, Heilman CJ, Perez JT, Mash DC, Rye DB, et al. Immunochemical analysis of dopamine transporter protein in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 530-9.
- Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog. Neurobiol.* 1996; 50: 381-425.
- Mir P, Matsunaga K, Gilio F, Quinn NP, Siebner HR, Rothwell JC. Dopaminergic drugs restore facilitatory premotor-motor interactions in Parkinson disease. *Neurology* 2005; 64: 1906-12.
- Mitchell IJ, Clarke CE, Boyce S, Robertson RG, Peggs D, Sambrook MA, et al. Neural mechanisms underlying parkinsonian symptoms based upon regional uptake of 2-deoxyglucose in monkeys exposed to 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Neuroscience* 1989; 32: 213-26.
- Moeller JR, Eidelberg D. Divergent expression of regional metabolic topographies in Parkinson's disease and normal ageing. *Brain* 1997; 120 (Pt 12): 2197-206.
- Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Mandel F, Alexander GE, et al. The metabolic topography of normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab* 1996; 16: 385-98.
- Morgan JI, Curran T. Immediate-early genes: ten years on. *Trends Neurosci* 1995; 18: 66-7.
- Morgante F, Espay AJ, Gunraj C, Lang AE, Chen R. Motor cortex plasticity in Parkinson's disease and levodopa-induced dyskinesias. *Brain* 2006; 129: 1059-69.
- Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle GV, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 314-9.
- Morrish PK, Sawle GV, Brooks DJ. An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 1996; 119 (Pt 2): 585-91.
- Mountcastle V. An organizing principle for cerebral function. In: Edelman, editor. *The mindful brain*. Cambridge (MA): MIT Press, 1978: 7-50.
- Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. *Neurology* 2002; 58: 179-185.
- Mouradian MM, Heuser IJ, Baronti F, Fabbrini G, Juncos JL, Chase TN. Pathogenesis of dyskinesias in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989; 25: 523-6.
- Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part II. *Ann Neurol* 1988; 24: 372-8.
- Muriel MP, Agid Y, Hirsch E. Plasticity of afferent fibers to striatal neurons bearing D1 dopamine receptors in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2001; 16: 435-441.

-N-

- Nadeau SE, Couch MW, Devane CL, Shukla SS. Regional analysis of D2 dopamine receptors in Parkinson's disease using SPECT and iodine-123-iodobenzamide. *J Nucl Med* 1995; 36: 384-93.

- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett* 1996; 210: 45-8.
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997; 498 (Pt 3): 817-23.
- Nakashima K, Wang Y, Shimoda M, Sakuma K, Takahashi K. Shortened silent period produced by magnetic cortical stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 1995; 130: 209-14.
- Nakayama K, Kiyosue K, Taguchi T. Diminished neuronal activity increases neuron-neuron connectivity underlying silent synapse formation and the rapid conversion of silent to functional synapses. *J Neurosci* 2005; 25: 4040-51.
- Nauta HJ, Cole M. Efferent projections of the subthalamic nucleus: an autoradiographic study in monkey and cat. *J Comp Neurol* 1978; 180: 1-16.
- Nauta WJ, Domesick VB. Afferent and efferent relationships of the basal ganglia. *Ciba Found Symp* 1984; 107: 3-29.
- Nauta WJ, Mehler WR. Projections of the lentiform nucleus in the monkey. *Brain Res* 1966; 1: 3-42.
- Nicklas WJ, Vyas I, Heikkila RE. Inhibition of NADH-linked oxidation in brain mitochondria by 1-methyl-4-phenyl-pyridine, a metabolite of the neurotoxin, 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *Life Sci* 1985; 36: 2503-8.
- Nicola SM, Surmeier J, Malenka RC. Dopaminergic modulation of neuronal excitability in the striatum and nucleus accumbens. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 185-215.
- Nieoullon A, Kerkerian-Le Goff L. Cellular interactions in the striatum involving neuronal systems using "classical" neurotransmitters: possible functional implications. *Mov Disord* 1992; 7: 311-25.
- Nieto-Sampedro M, Hoff SF, Cotman CW. Perforated postsynaptic densities: probable intermediates in synapse turnover. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982; 79: 5718-22.
- Nisenbaum LK, Kitai ST, Gerfen CR. Dopaminergic and muscarinic regulation of striatal enkephalin and substance P messenger RNAs following striatal dopamine denervation: effects of systemic and central administration of quinpirole and scopolamine. *Neuroscience* 1994; 63: 435-49.
- Nurmi E, Ruottinen HM, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Sonninen P, et al. Rate of progression in Parkinson's disease: a 6-[¹⁸F]fluoro-L-dopa PET study. *Mov Disord* 2001; 16: 608-15.
- Nutt JG. Levodopa-induced dyskinesia: review, observations, and speculations. *Neurology* 1990; 40: 340-5.
- Nutt JG. Dyskinesia induced by levodopa and dopamine agonists in patients with Parkinson's disease: *Futura*, 1992.
- Nutt JG, Carter JH, Woodward WR. Long-duration response to levodopa. *Neurology* 1995; 45: 1613-6.
- Nutt JG, Woodward WR, Carter JH, Gancher ST. Effect of long-term therapy on the pharmacodynamics of levodopa. Relation to on-off phenomenon. *Arch Neurol* 1992; 49: 1123-30.
- Nygaard TG. Dopa-responsive dystonia. Delineation of the clinical syndrome and clues to pathogenesis. *Adv Neurol* 1993; 60: 577-85.

-O-

- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, DeLong MR, Olanow CW. Pathophysiology of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: problems with the current model. *Ann Neurol* 2000; 47: S22-32; discussion S32-4.
- Olanow C, Youdim M. Iron and neurodegeneration: prospects for neuroprotection. In *Neurodegeneration and Neuroprotection in Parkinson's Disease*: London: Academic, 1996: 55-67.
- Olanow W, Schapira AH, Rascol O. Continuous dopamine-receptor stimulation in early Parkinson's disease. *Trends Neurosci* 2000; 23: S117-26.
- Olson L, Seiger A, Fuxe K. Heterogeneity of striatal and limbic dopamine innervation: highly fluorescent islands in developing and adult rats. *Brain Res* 1972; 44: 283-8.

- Onn SP, Grace AA. Dye coupling between rat striatal neurons recorded in vivo: compartmental organization and modulation by dopamine. *J Neurophysiol* 1994; 71: 1917-34.
- Orth M, Schapira AH. Mitochondrial involvement in Parkinson's disease. *Neurochem Int* 2002; 40: 533-41.
- Orth M, Snijders AH, Rothwell JC. The variability of intracortical inhibition and facilitation. *Clin. Neurophysiol.* 2003; 114: 2362-2369.
- Otto D, Unsicker K. Basic FGF reverses chemical and morphological deficits in the nigrostriatal system of MPTP-treated mice. *J Neurosci* 1990; 10: 1912-21.
- Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, et al. Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2005; 57: 168-75.

-P-

- Papa SM, Chase TN. Levodopa-induced dyskinesias improved by a glutamate antagonist in Parkinsonian monkeys. *Ann Neurol* 1996; 39: 574-8.
- Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci* 1990; 13: 254-8.
- Parent A, Bouchard C, Smith Y. The striatopallidal and striatonigral projections: two distinct fiber systems in primate. *Brain Res* 1984; 303: 385-90.
- Parent A, Charara A, Pinault D. Single striatofugal axons arborizing in both pallidal segments and in the substantia nigra in primates. *Brain Res* 1995; 698: 280-4.
- Parent A, Hazrati LN. Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 1995; 20: 91-127.
- Parent A, Lavoie B, Smith Y, Bedard P. The dopaminergic nigropallidal projection in primates: distinct cellular origin and relative sparing in MPTP-treated monkeys. *Adv Neurol* 1990; 53: 111-6.
- Parent A, Levesque M, Parent M. A re-evaluation of the current model of the basal ganglia. *Parkinsonism. Relat Disord.* 2001; 7: 193-198.
- Parent A, Mackey A, De Bellefeuille L. The subcortical afferents to caudate nucleus and putamen in primate: a fluorescence retrograde double labeling study. *Neuroscience* 1983; 10: 1137-50.
- Parent A, Sato F, Wu Y, Gauthier J, Levesque M, Parent M. Organization of the basal ganglia: the importance of axonal collateralization. *Trends Neurosci.* 2000; 23: S20-S27.
- Parent A, Smith Y. Differential dopaminergic innervation of the two pallidal segments in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Brain Res* 1987; 426: 397-400.
- Parent M, Levesque M, Parent A. The pallidofugal projection system in primates: evidence for neurons branching ipsilaterally and contralaterally to the thalamus and brainstem. *J Chem Neuroanat* 1999; 16: 153-65.
- Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117 (Pt 4): 847-58.
- Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954; 17: 345-63.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J. Neurosci.* 1997; 17: 3178-3184.
- Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Dose-dependent reduction of cerebral blood flow during rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human sensorimotor cortex. *J. Neurophysiol.* 1998; 79: 1102-1107.
- Payami H, Larsen K, Bernard S, Nutt J. Increased risk of Parkinson's disease in parents and siblings of patients. *Ann Neurol* 1994; 36: 659-61.
- Pearce RK. L-dopa and dyskinesias in normal monkeys. *Mov Disord* 1999; 14 Suppl 1: 9-12.

- Pearce RK, Banerji T, Jenner P, Marsden CD. De novo administration of ropinirole and bromocriptine induces less dyskinesia than L-dopa in the MPTP-treated marmoset. *Mov Disord* 1998; 13: 234-41.
- Pearce RK, Jackson M, Smith L, Jenner P, Marsden CD. Chronic L-DOPA administration induces dyskinesias in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated common marmoset (*Callithrix jacchus*). *Mov Disord* 1995; 10: 731-40.
- Penit-Soria J, Durand C, Herve D, Besson MJ. Morphological and biochemical adaptations to unilateral dopamine denervation of the neostriatum in newborn rats. *Neuroscience* 1997; 77: 753-66.
- Peppe A, Dambrosia JM, Chase TN. Risk factors for motor response complications in L-dopa-treated parkinsonian patients. *Adv Neurol* 1993; 60: 698-702.
- Percheron G, Filion M. Parallel processing in the basal ganglia: up to a point. *Trends Neurosci* 1991; 14: 55-9.
- Perez-Otano I, Mandelzys A, Morgan JI. MPTP-Parkinsonism is accompanied by persistent expression of a delta-FosB-like protein in dopaminergic pathways. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 53: 41-52.
- Petroske E, Meredith GE, Callen S, Totterdell S, Lau YS. Mouse model of Parkinsonism: a comparison between subacute MPTP and chronic MPTP/probenecid treatment. *Neuroscience* 2001; 106: 589-601.
- Phillips JG, Gallucci RM, Bradshaw JL. Functional asymmetries in the quality of handwriting movements: a kinematic analysis. *Neuropsychology* 1999; 13: 291-7.
- Piccini P, Burn DJ, Ceravolo R, Maraganore D, Brooks DJ. The role of inheritance in sporadic Parkinson's disease: evidence from a longitudinal study of dopaminergic function in twins. *Ann Neurol* 1999; 45: 577-82.
- Piccini P, Weeks RA, Brooks DJ. Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol* 1997; 42: 720-6.
- Picconi B, Centonze D, Hakansson K, Bernardi G, Greengard P, Fisone G, et al. Loss of bidirectional striatal synaptic plasticity in L-DOPA-induced dyskinesia. *Nat Neurosci* 2003; 6: 501-6.
- Picconi B, Pisani A, Centonze D, Battaglia G, Storto M, Nicoletti F, et al. Striatal metabotropic glutamate receptor function following experimental parkinsonism and chronic levodopa treatment. *Brain* 2002; 125: 2635-2645.
- Pickart CM. Ubiquitin in chains. *Trends Biochem Sci* 2000; 25: 544-8.
- Pierantozzi M, Marciani MG, Palmieri MG, Brusa L, Galati S, Caramia MD, et al. Effect of Vigabatrin on motor responses to transcranial magnetic stimulation: an effective tool to investigate in vivo GABAergic cortical inhibition in humans. *Brain Res*. 2004; 1028: 1-8.
- Pierantozzi M, Palmieri MG, Marciani MG, Bernardi G, Giacomini P, Stanzione P. Effect of apomorphine on cortical inhibition in Parkinson's disease patients: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res* 2001; 141: 52-62.
- Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap: how close is it? *Mov Disord* 2003; 18 Suppl 7: S43-51.
- Pirker W, Holler I, Gerschlager W, Asenbaum S, Zettinig G, Brucke T. Measuring the rate of progression of Parkinson's disease over a 5-year period with beta-CIT SPECT. *Mov Disord* 2003; 18: 1266-72.
- Pirot S, Godbout R, Mantz J, Tassin JP, Glowinski J, Thierry AM. Inhibitory effects of ventral tegmental area stimulation on the activity of prefrontal cortical neurons: evidence for the involvement of both dopaminergic and GABAergic components. *Neuroscience* 1992; 49: 857-65.
- Pisani A, Centonze D, Bernardi G, Calabresi P. Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005; 20: 395-402.
- Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, Nutt J, Frackowiak RS, Brooks DJ. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 1992; 32: 151-61.

- Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science* 1997; 276: 2045-7.
- Porritt MJ, Batchelor PE, Hughes AJ, Kalnins R, Donnan GA, Howells DW. New dopaminergic neurons in Parkinson's disease striatum. *Lancet* 2000; 356: 44-5.
- Porritt MJ, Kingsbury AE, Hughes AJ, Howells DW. Striatal dopaminergic neurons are lost with Parkinson's disease progression. *Mov Disord* 2006; 21: 2208-11.
- Prensa L, Cossette M, Parent A. Dopaminergic innervation of human basal ganglia. *J Chem Neuroanat* 2000; 20: 207-13.
- Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994; 117 (Pt 2): 317-23.
- Priori A, Oliviero A, Donati E, Callea L, Bertolasi L, Rothwell JC. Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period. *Exp Brain Res* 1999; 128: 390-6.

-R-

- Ragsdale CW, Graybiel AM. Multiple patterns of thalamostriatal innervation in the cat. In: Bentivoglio M and Spreafico R, editors. *Cellular thalamic mechanisms*. Amsterdam: Elsevier, 1988: 261-267.
- Rajput AH, Fenton M, Birdi S, Macaulay R. Is levodopa toxic to human substantia nigra? *Mov Disord* 1997; 12: 634-8.
- Rakshi JS, Uema T, Ito K, Bailey DL, Morrish PK, Ashburner J, et al. Frontal, midbrain and striatal dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease A 3D [(18)F]dopa-PET study. *Brain* 1999; 122 (Pt 9): 1637-50.
- Rascol O. The pharmacological therapeutic management of levodopa-induced dyskinesias in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247 Suppl 2: II51-7.
- Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. 056 Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1484-91.
- Rascol O, Sabatini U, Brefel C, Fabre N, Rai S, Senard JM, et al. Cortical motor overactivation in parkinsonian patients with L-dopa-induced peak-dose dyskinesia. *Brain* 1998; 121 (Pt 3): 527-533.
- Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Celsis P, Montastruc JL, Marc-Vergnes JP, et al. Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine. *Arch Neurol* 1992; 49: 144-8.
- Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Fabre N, Senard JM, Montastruc JL, et al. Normal activation of the supplementary motor area in patients with Parkinson's disease undergoing long-term treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 567-71.
- Rascol O, Sabatini U, Fabre N, Brefel C, Loubinoux I, Celsis P, et al. The ipsilateral cerebellar hemisphere is overactive during hand movements in akinetic parkinsonian patients. *Brain* 1997; 120 (Pt 1): 103-110.
- Reynolds C, Ashby P. Inhibition in the human motor cortex is reduced just before a voluntary contraction. *Neurology* 1999; 53: 730-5.
- Reynolds JN, Hyland BI, Wickens JR. A cellular mechanism of reward-related learning. *Nature* 2001; 413: 67-70.
- Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995; 37: 181-188.
- Ridding MC, Rothwell JC. Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 126: 536-44.

- Rinne JO, Rinne JK, Laakso K, Lonnberg P, Rinne UK. Dopamine D-1 receptors in the parkinsonian brain. *Brain Res* 1985; 359: 306-10.
- Rinne JO, Ruottinen H, Bergman J, Haaparanta M, Sonninen P, Solin O. Usefulness of a dopamine transporter PET ligand [(18)F]beta-CFT in assessing disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 737-41.
- Rinne UK, Bracco F, Chouza C, Dupont E, Gershanik O, Marti Masso JF, et al. Early treatment of Parkinson's disease with cabergoline delays the onset of motor complications. Results of a double-blind levodopa controlled trial. The PKDS009 Study Group. *Drugs* 1998; 55 Suppl 1: 23-30.
- Rinne UK, Laihinien A, Rinne JO, Nagren K, Bergman J, Ruotsalainen U. Positron emission tomography demonstrates dopamine D2 receptor supersensitivity in the striatum of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord* 1990; 5: 55-9.
- Rita BY. Visual information through the skin. A tactile vision substitution system. *Tr. Am. Acad. Opt. otol.* 1974; 78: 729-740.
- Robinson S, Freeman P, Moore C, Touchon JC, Krentz L, Meshul CK. Acute and subchronic MPTP administration differentially affects striatal glutamate synaptic function. *Exp Neurol* 2003; 180: 74-87.
- Robledo P, Feger J. Excitatory influence of rat subthalamic nucleus to substantia nigra pars reticulata and the pallidal complex: electrophysiological data. *Brain Res* 1990; 518: 47-54.
- Rolls ET, Thorpe SJ, Boytim M, Szabo I, Perrett DI. Responses of striatal neurons in the behaving monkey. 3. Effects of iontophoretically applied dopamine on normal responsiveness. *Neuroscience* 1984; 12: 1201-12.
- Roshan L, Paradiso GO, Chen R. Two phases of short-interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 2003; 151: 330-7.
- Rothwell JC. Physiological studies of electric and magnetic stimulation of the human brain. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991; 43: 29-35.
- Royce GJ. Recent research on the centromedian and parafascicular nuclei. In: carpenter MBJ, A., editor. *The basal ganglia : structure and function-current concepts*. Vol 32. New York: Plenum Press, 1985: 249-257.
- Rozas G, Liste I, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Sprouting of the serotonergic afferents into striatum after selective lesion of the dopaminergic system by MPTP in adult mice. *Neurosci Lett* 1998; 245: 151-4.

-S-

- Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain* 2000; 123 (Pt 2): 394-403.
- Sadikot AF, Parent A, Smith Y, Bolam JP. Efferent connections of the centromedian and parafascicular thalamic nuclei in the squirrel monkey: a light and electron microscopic study of the thalamostriatal projection in relation to striatal heterogeneity. *J Comp Neurol* 1992; 320: 228-42.
- Sailer A, Molnar GF, Paradiso G, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126: 1883-94.
- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Blin J, Uema T, Boecker H, Passingham RE, et al. Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study. *Brain* 1997a; 120 (Pt 6): 963-76.
- Samuel M, Ceballos-Baumann AO, Turjanski N, Boecker H, Gorospe A, Linazasoro G, et al. Pallidotomy in Parkinson's disease increases supplementary motor area and prefrontal activation during performance of volitional movements an H2(15)O PET study. *Brain* 1997b; 120 (Pt 8): 1301-13.

- Sanger TD, Garg RR, Chen R. Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *J Physiol* 2001; 530: 307-17.
- Sato F, Lavallee P, Levesque M, Parent A. Single-axon tracing study of neurons of the external segment of the globus pallidus in primate. *J Comp Neurol* 2000a; 417: 17-31.
- Sato F, Parent M, Levesque M, Parent A. Axonal branching pattern of neurons of the subthalamic nucleus in primates. *J Comp Neurol* 2000b; 424: 142-52.
- Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990; 54: 823-7.
- Scherfler C, Khan NL, Pavese N, Eunson L, Graham E, Lees AJ, et al. Striatal and cortical pre- and postsynaptic dopaminergic dysfunction in sporadic parkin-linked parkinsonism. *Brain* 2004; 127: 1332-42.
- Scherman D, Desnos C, Darchen F, Pollak P, Javoy-Agid F, Agid Y. Striatal dopamine deficiency in Parkinson's disease: role of aging. *Ann Neurol* 1989; 26: 551-7.
- Schieber MH. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001; 86: 2125-43.
- Schieber MH. Motor cortex and the distributed anatomy of finger movements. *Adv Exp Med Biol* 2002; 508: 411-6.
- Schneider JS, Rothblat DS, DiStefano L. Volume transmission of dopamine over large distances may contribute to recovery from experimental parkinsonism. *Brain Res* 1994; 643: 86-91.
- Schrag A, Dodel R, Spottke A, Bornschein B, Siebert U, Quinn NP. Rate of clinical progression in Parkinson's disease. A prospective study. *Mov Disord* 2007; 22: 938-45.
- Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain* 2000; 123 (Pt 11): 2297-305.
- Schwarz J, Linke R, Kerner M, Mozley PD, Trenkwalder C, Gasser T, et al. Striatal dopamine transporter binding assessed by [¹²³I]IPT and single photon emission computed tomography in patients with early Parkinson's disease: implications for a preclinical diagnosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 205-8.
- Schwarz J, Storch A, Koch W, Pogarell O, Radau PE, Tatsch K. Loss of dopamine transporter binding in Parkinson's disease follows a single exponential rather than linear decline. *J Nucl Med* 2004; 45: 1694-7.
- Seamans JK, Gorelova N, Durstewitz D, Yang CR. Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 3628-38.
- Seibyl JP. Imaging studies in movement disorders. *Semin Nucl Med* 2003; 33: 105-13.
- Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [¹²³I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 38: 589-98.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Longitudinal topography and interdigitation of corticostriatal projections in the rhesus monkey. *J Neurosci* 1985; 5: 776-94.
- Semba K, Fibiger HC. Afferent connections of the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nuclei in the rat: a retro- and antero-grade transport and immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 1992; 323: 387-410.
- Semmler JG, Nordstrom MA. Hemispheric differences in motor cortex excitability during a simple index finger abduction task in humans. *J Neurophysiol* 1998; 79: 1246-54.
- Sesack SR, Snyder CL, Lewis DA. Axon terminals immunolabeled for dopamine or tyrosine hydroxylase synapse on GABA-immunoreactive dendrites in rat and monkey cortex. *J Comp Neurol* 1995; 363: 264-80.
- Sheng M, Greenberg ME. The regulation and function of c-fos and other immediate early genes in the nervous system. *Neuron* 1990; 4: 477-85.
- Sherer TB, Betarbet R, Greenamyre JT. Environment, mitochondria, and Parkinson's disease. *Neuroscientist* 2002; 8: 192-7.

- Shin HW, Kang SY, Sohn YH. Disturbed surround inhibition in preclinical parkinsonism. *Clin Neurophysiol* 2007.
- Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1209-12.
- Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science* 2003; 302: 841.
- Sloper JJ. An electron microscope study of the termination of afferent connections to the primate motor cortex. *J Neurocytol* 1973; 2: 361-8.
- Smith Y, Bolam JP. Neurons of the substantia nigra reticulata receive a dense GABA-containing input from the globus pallidus in the rat. *Brain Res* 1989; 493: 160-7.
- Smith Y, Bolam JP. The output neurones and the dopaminergic neurones of the substantia nigra receive a GABA-containing input from the globus pallidus in the rat. *J Comp Neurol* 1990; 296: 47-64.
- Smith Y, Hazrati LN, Parent A. Efferent projections of the subthalamic nucleus in the squirrel monkey as studied by the PHA-L anterograde tracing method. *J Comp Neurol* 1990; 294: 306-23.
- Smith Y, Parent A. Differential connections of caudate nucleus and putamen in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *Neuroscience* 1986; 18: 347-71.
- Smith Y, Parent A. Neurons of the subthalamic nucleus in primates display glutamate but not GABA immunoreactivity. *Brain Res* 1988; 453: 353-6.
- Smith Y, Parent A, Seguela P, Descarries L. Distribution of GABA-immunoreactive neurons in the basal ganglia of the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol* 1987; 259: 50-64.
- Snyder AM, Zigmond MJ, Lund RD. Sprouting of serotonergic afferents into striatum after dopamine-depleting lesions in infant rats: a retrograde transport and immunocytochemical study. *J Comp Neurol* 1986; 245: 274-81.
- Snyder GL, Keller RW, Jr., Zigmond MJ. Dopamine efflux from striatal slices after intracerebral 6-hydroxydopamine: evidence for compensatory hyperactivity of residual terminals. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 253: 867-76.
- Sofic E, Lange KW, Jellinger K, Riederer P. Reduced and oxidized glutathione in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1992; 142: 128-30.
- Sohn YH, Wiltz K, Hallett M. Effect of volitional inhibition on cortical inhibitory mechanisms. *J Neurophysiol* 2002; 88: 333-8.
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 2004; 19: 1196-202.
- Spann BM, Grofova I. Cholinergic and non-cholinergic neurons in the rat pedunculo-pontine tegmental nucleus. *Anat Embryol (Berl)* 1992; 186: 215-27.
- Sperry W. Cerebral regulation of motor coordination in monkey, following multiple transection of sensorimotor cortex. *J Neurophysiol*. 1947; 10: 275-294.
- Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. Alpha-synuclein in Lewy bodies. *Nature* 1997; 388: 839-40.
- Stachowiak MK, Bruno JP, Snyder AM, Stricker EM, Zigmond MJ. Apparent sprouting of striatal serotonergic terminals after dopamine-depleting brain lesions in neonatal rats. *Brain Res* 1984; 291: 164-7.
- Stachowiak MK, Keller RW, Jr., Stricker EM, Zigmond MJ. Increased dopamine efflux from striatal slices during development and after nigrostriatal bundle damage. *J Neurosci* 1987; 7: 1648-54.
- Staffen W, Mair A, Unterrainer J, Trinka E, Ladurner G. Measuring the progression of idiopathic Parkinson's disease with [¹²³I] beta-CIT SPECT. *J Neural Transm* 2000; 107: 543-52.
- Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123 Pt 3: 572-84.

- Steiner H, Gerfen CR. Cocaine-induced c-fos messenger RNA is inversely related to dynorphin expression in striatum. *J Neurosci* 1993; 13: 5066-81.
- Steiner H, Gerfen CR. Role of dynorphin and enkephalin in the regulation of striatal output pathways and behavior. *Exp Brain Res* 1998; 123: 60-76.
- Steininger TL, Wainer BH, Blakely RD, Rye DB. Serotonergic dorsal raphe nucleus projections to the cholinergic and noncholinergic neurons of the pedunculo-pontine tegmental region: a light and electron microscopic anterograde tracing and immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 1997; 382: 302-22.
- Stern EA, Jaeger D, Wilson CJ. Membrane potential synchrony of simultaneously recorded striatal spiny neurons in vivo. *Nature* 1998; 394: 475-8.
- Stinear CM, Byblow WD. Role of intracortical inhibition in selective hand muscle activation. *J Neurophysiol* 2003; 89: 2014-20.
- Strafella AP, Paus T. Cerebral blood-flow changes induced by paired-pulse transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001; 85: 2624-9.
- Strafella AP, Valzania F, Nasseti SA, Tropeani A, Bisulli A, Santangelo M, et al. Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1198-202.
- Surmeier DJ, Eberwine J, Wilson CJ, Cao Y, Stefani A, Kitai ST. Dopamine receptor subtypes colocalize in rat striatonigral neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 10178-82.
- Suzuki T, Miura M, Nishimura K, Aosaki T. Dopamine-dependent synaptic plasticity in the striatal cholinergic interneurons. *J Neurosci* 2001; 21: 6492-501.

-T-

- Tanner CM, Langston JW. Do environmental toxins cause Parkinson's disease? A critical review. *Neurology* 1990; 40: suppl 17-30; discussion 30-1.
- Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *Jama* 1999; 281: 341-6.
- Tatton NA, Maclean-Fraser A, Tatton WG, Perl DP, Olanow CW. A fluorescent double-labeling method to detect and confirm apoptotic nuclei in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998; 44: S142-8.
- Tatton WG, Chalmers-Redman R, Brown D, Tatton N. Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degradation. *Ann Neurol* 2003; 53 Suppl 3: S61-70; discussion S70-2.
- Tekumalla PK, Calon F, Rahman Z, Birdi S, Rajput AH, Hornykiewicz O, et al. Elevated levels of DeltaFosB and RGS9 in striatum in Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 813-6.
- Terao Y, Ugawa Y, Sakai K, Miyauchi S, Fukuda H, Sasaki Y, et al. Localizing the site of magnetic brain stimulation by functional MRI. *Exp Brain Res* 1998; 121: 145-52.
- Tergau F, Wanschura V, Canelo M, Wischer S, Wassermann EM, Ziemann U, et al. Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 124: 447-54.
- Thickbroom GW, Byrnes ML, Walters S, Stell R, Mastaglia FL. Motor cortex reorganisation in Parkinson's disease. *J Clin Neurosci* 2006; 13: 639-42.
- Thobois S, Vingerhoets F, Fraix V, Xie-Brustolin J, Mollion H, Costes N, et al. Role of dopaminergic treatment in dopamine receptor down-regulation in advanced Parkinson disease: a positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 2004; 61: 1705-9.
- Tissingh G, Bergmans P, Booij J, Winogrodzka A, Stoof JC, Wolters EC, et al. [123I]beta-CIT single-photon emission tomography in Parkinson's disease reveals a smaller decline in dopamine transporters with age than in controls. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1171-4.
- Tissingh G, Bergmans P, Booij J, Winogrodzka A, van Royen EA, Stoof JC, et al. Drug-naive patients with Parkinson's disease in Hoehn and Yahr stages I and II show a bilateral decrease in striatal dopamine transporters as revealed by [123I]beta-CIT SPECT. *J Neurol* 1998a; 245: 14-20.

- Tissingh G, Booij J, Bergmans P, Winogrodzka A, Janssen AG, van Royen EA, et al. Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naive Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1998b; 39: 1143-8.
- Torstenson R, Hartvig P, Langstrom B, Westerberg G, Tedroff J. Differential effects of levodopa on dopaminergic function in early and advanced Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 41: 334-40.
- Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 1994; 636: 270-6.
- Triggs WJ, Subramaniam B, Rossi F. Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. *Brain Res* 1999; 835: 324-9.
- Turjanski N, Lees AJ. Gamma vinyl GABA in the treatment of levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 413.
- Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. In vivo studies on striatal dopamine D1 and D2 site binding in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with and without dyskinesias. *Neurology* 1997; 49: 717-23.

-U-

- Uhl GR, Walther D, Mash D, Faucheux B, Javoy-Agid F. Dopamine transporter messenger RNA in Parkinson's disease and control substantia nigra neurons. *Ann Neurol* 1994; 35: 494-8.
- Ungerstedt U. Striatal dopamine release after amphetamine or nerve degeneration revealed by rotational behaviour. *Acta Physiol Scand Suppl* 1971; 367: 49-68.

-V-

- Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP, Cammarota A, McShane L, Hallett M. Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44: 735-41.
- Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 355-64.
- Valls-Sole J, Valldeoriola F. Neurophysiological correlate of clinical signs in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2002; 113: 792-805.
- Valzania F, Quatralo R, Strafella AP, Bombardi R, Santangelo M, Tassinari CA, et al. Pattern of motor evoked response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 93: 312-7.
- Valzania F, Strafella AP, Quatralo R, Santangelo M, Tropeani A, Lucchi D, et al. Motor evoked responses to paired cortical magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; 105: 37-43.
- van Dyck CH, Seibyl JP, Malison RT, Laruelle M, Zoghbi SS, Baldwin RM, et al. Age-related decline in dopamine transporters: analysis of striatal subregions, nonlinear effects, and hemispheric asymmetries. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 36-43.
- van Horne C, Hoffer BJ, Stromberg I, Gerhardt GA. Clearance and diffusion of locally applied dopamine in normal and 6-hydroxydopamine-lesioned rat striatum. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 263: 1285-92.
- Vila M, Przedborski S. Targeting programmed cell death in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 365-75.
- Vingerhoets FJ, Schulzer M, Ruth TJ, Holden JE, Snow BJ. Reproducibility and discriminating ability of fluorine-18-6-fluoro-L-Dopa PET in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 1996; 37: 421-6.
- Voigt T, Opitz T, de Lima AD. Activation of early silent synapses by spontaneous synchronous network activity limits the range of neocortical connections. *J Neurosci* 2005; 25: 4605-15.

- Volkman J (2004) Deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 21:6-17.
- Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, Wang GJ, Logan J, Gatley SJ, et al. Dopamine transporters decrease with age. *J Nucl Med* 1996; 37: 554-9.

-W-

- Wall PD. The presence of ineffective synapses and the circumstances which unmask them. *Phil. Trans. R. Soc. London. Ser. B* 1977; 278: 361-372.
- Wang Z, Kai L, Day M, Ronesi J, Yin HH, Ding J, et al. Dopaminergic control of corticostriatal long-term synaptic depression in medium spiny neurons is mediated by cholinergic interneurons. *Neuron* 2006; 50: 443-52.
- Wassermann EM, Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Toro C, Cohen LG, Hallett M. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89: 424-33.
- Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol* 1999; 517 (Pt 2): 591-7.
- Wickens JR, Reynolds JN, Hyland BI. Neural mechanisms of reward-related motor learning. *Curr Opin Neurobiol* 2003; 13: 685-90.
- Williams GV, Millar J. Differential Actions of Endogenous and Iontophoretic Dopamine in Rat Striatum. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 658-661.
- Wilson CJ, Groves PM. Spontaneous firing patterns of identified spiny neurons in the rat neostriatum. *Brain Res* 1981; 220: 67-80.
- Winkler C, Kirik D, Bjorklund A, Cenci MA. L-DOPA-induced dyskinesia in the intrastriatal 6-hydroxydopamine model of parkinson's disease: relation to motor and cellular parameters of nigrostriatal function. *Neurobiol.Dis.* 2002; 10: 165-186.
- Winn P, Brown VJ, Inglis WL. On the relationships between the striatum and the pedunculo-pontine tegmental nucleus. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11: 241-61.
- Winogrodzka A, Bergmans P, Booij J, van Royen EA, Janssen AG, Wolters EC. [123I]FP-CIT SPECT is a useful method to monitor the rate of dopaminergic degeneration in early-stage Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001; 108: 1011-9.
- Wolf ME, Roth RH. Dopamine autoreceptors. In: Creese IF, C.M., editor. *Receptor biochemistry methodology: dopamine receptors*. New York, 1987: 45-96.
- Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, Kunesch E, Stefan K, Cohen LG, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2003; 89: 2339-45.
- Wolters EC, Francot C, Bergmans P, Winogrodzka A, Booij J, Berendse HW, et al. Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; 247 Suppl 2: II103-9.
- Wong JY, Liberatore GT, Donnan GA, Howells DW. Expression of brain-derived neurotrophic factor and TrkB neurotrophin receptors after striatal injury in the mouse. *Exp Neurol* 1997; 148: 83-91.
- Wu AD, Petzinger GM, Lin CH, Kung M, Fisher B. Asymmetric corticomotor excitability correlations in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007.
- Wu Y, Richard S, Parent A. The organization of the striatal output system: a single-cell juxtacellular labeling study in the rat. *Neurosci Res* 2000; 38: 49-62.

-Y-

- Yen J, Wisdom RM, Tratner I, Verma IM. An alternative spliced form of FosB is a negative regulator of transcriptional activation and transformation by Fos proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991; 88: 5077-81.

Yung WH, Hausser MA, Jack JJ. Electrophysiology of dopaminergic and non-dopaminergic neurones of the guinea-pig substantia nigra pars compacta in vitro. *J Physiol* 1991; 436: 643-67.

-Z-

- Zappia M, Colao R, Montesanti R, Rizzo M, Aguglia U, Gambardella A, et al. Long-duration response to levodopa influences the pharmacodynamics of short-duration response in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 245-8.
- Zhang Y, Gao J, Chung KK, Huang H, Dawson VL, Dawson TM. Parkin functions as an E2-dependent ubiquitin- protein ligase and promotes the degradation of the synaptic vesicle-associated protein, CDCrel-1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 13354-9.
- Zhou FC, Bledsoe S, Murphy J. Serotonergic sprouting is induced by dopamine-lesion in substantia nigra of adult rat brain. *Brain Res* 1991; 556: 108-16.
- Zhou FM, Liang Y, Dani JA. Endogenous nicotinic cholinergic activity regulates dopamine release in the striatum. *Nat Neurosci* 2001; 4: 1224-9.
- Ziemann U. TMS and drugs. *Clin.Neurophysiol.* 2004; 115: 1717-1729.
- Ziemann U, Bruns D, Paulus W. Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Neurosci.Lett.* 1996a; 208: 187-190.
- Ziemann U, Chen R, Cohen LG, Hallett M. Dextromethorphan decreases the excitability of the human motor cortex. *Neurology* 1998; 51: 1320-4.
- Ziemann U, Hallett M. Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance. *Clin.Neurophysiol.* 2001; 112: 107-113.
- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996b; 109: 127-35.
- Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996c; 40: 367-78.
- Ziemann U, Netz J, Szelenyi A, Homberg V. Spinal and supraspinal mechanisms contribute to the silent period in the contracting soleus muscle after transcranial magnetic stimulation of human motor cortex. *Neurosci Lett* 1993; 156: 167-71.
- Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996d; 496 (Pt 3): 873-81.
- Ziemann U, Tergau F, Bruns D, Baudewig J, Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1997a; 105: 430-437.
- Ziemann U, Winter M, Reimers CD, Reimers K, Tergau F, Paulus W. Impaired motor cortex inhibition in patients with amyotrophic lateral sclerosis. Evidence from paired transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997b; 49: 1292-8.
- Zigmond MJ, Abercrombie ED, Berger TW, Grace AA, Stricker EM. Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications. *Trends Neurosci* 1990; 13: 290-6.
- Zigmond MJ, Acheson AL, Stachowiak MK, Stricker EM. Neurochemical compensation after nigrostriatal bundle injury in an animal model of preclinical parkinsonism. *Arch Neurol* 1984; 41: 856-61.
- Zigmond MJ, Stricker EM. Supersensitivity after intraventricular 6-hydroxydopamine: relation to dopamine depletion. *Experientia* 1980; 36: 436-8.
- Zoghi M, Pearce SL, Nordstrom MA. Differential modulation of intracortical inhibition in human motor cortex during selective activation of an intrinsic hand muscle. *J Physiol* 2003; 550: 933-46.
- Zoli M, Agnati LF. Wiring and volume transmission in the central nervous system: the concept of closed and open synapses. *Prog Neurobiol* 1996; 49: 363-80.

ANNEXE- ECHELLE UPDRS

PARTIE III. EXAMEN MOTEUR

18 Discours

Normal	0 <input type="checkbox"/>
Perte légère d'expression, de diction et/ou de volume	1 <input type="checkbox"/>
Monotone, indistinct mais compréhensible ; détérioration modérée	2 <input type="checkbox"/>
Nette détérioration, patient difficile à comprendre	3 <input type="checkbox"/>
Inintelligible	4 <input type="checkbox"/>

19 Expression du visage

Normale	0 <input type="checkbox"/>
Hymimie minimale, visage impassible qui pourrait être normal	1 <input type="checkbox"/>
Diminution légère mais nettement anormale de l'expression du visage	2 <input type="checkbox"/>
Hypomimie modérée ; lèvres parfois écartées	3 <input type="checkbox"/>
Faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression, lèvres écartées de 5 mm ou plus	4 <input type="checkbox"/>

20 Tremblement au repos : (V=visage ; MG=main gauche ; MD=main droite ; PG= pied gauche ; PD=pied droit)

	V	MG	MD	PG	PD
Absent	0 <input type="checkbox"/>				
Léger et peu souvent présent	1 <input type="checkbox"/>				
D'amplitude légère et persistant ; ou d'amplitude modérée, mais présent de manière intermittente	2 <input type="checkbox"/>				
D'amplitude modérée et présente la plupart du temps	3 <input type="checkbox"/>				
D'amplitude nette et toujours présente	4 <input type="checkbox"/>				

21 Tremblement d'action ou tremblement postural au niveau de mains

	G	D
Absent	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Léger ; présent lors d'une action	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
D'amplitude modérée ; présent lors d'une action	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
D'amplitude modérée lors du maintien de la posture et lors d'une action	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
D'amplitude nette, perturbe l'alimentation	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

22. Rigidité (Jugée par le mouvement passif des principales articulations, le patient/la patiente étant détendu(e), en position assise. Phénomène de la roue dentée ignoré). (ESG=extrémités supérieures gauches, ESD=extrémités supérieures droites, EIG=extrémités inférieures gauches, EID=extrémités inférieures droites)

	Cou	ESG	ESD	EIG	EID
Absente	0 <input type="checkbox"/>				
Légère ou détectable uniquement si déclenchée par des mouvements en miroir ou d'autres mouvements	1 <input type="checkbox"/>				
Légère à modérée	2 <input type="checkbox"/>				
Nette, mais amplitude de mouvement complète facilement obtenue	3 <input type="checkbox"/>				
Grave, amplitude de mouvement complète atteinte avec difficulté	4 <input type="checkbox"/>				

23. Tapotement pouce-index

(Le patient/La patiente tapote rapidement le pouce avec l'index, avec une amplitude la plus large possible, une main après l'autre)

	G	D
Normal	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Léger ralentissement et/ou réduction de l'amplitude	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Déficit modéré. Fatigue nette et précoce. Présente parfois quelques arrêts du mouvement	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Déficit grave. Hésitation fréquente à l'initiation des mouvements ou arrêts au cours du mouvement	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Peut à peine réaliser l'exercice	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

24. Mouvements des mains Le(la)patient(e) ouvre et ferme la main rapidement avec la plus large amplitude

	G	D
Normaux	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Léger ralentissement et/ou réduction de l'amplitude	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Déficit modéré. Fatigue nette et précoce. Présente parfois quelques arrêts du mouvement	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Déficit grave. Hésitation fréquente à l'initiation des mouvements ou arrêts au cours du mouvement	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Peut à peine réaliser l'exercice	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

ECHELLE D EVALUATION UNIFIEE POUR LA MALADIE DE PARKINSON
PARTIE III. EXAMEN MOTEUR

25 ; Mouvements alternants rapides des mains : Mouvements de pronation-supination des mains, verticaux ou horizontaux, avec une amplitude la plus large possible, les deux mains horizontaux, avec une amplitude la plus large possible, les deux mains

	G	D
Normaux	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Léger ralentissement et/ou réduction de l'amplitude	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Déficit modéré. Fatigue nette et précoce. Présente parfois quelques arrêts du mouvement	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Déficit grave. Hésitation fréquente à l'initiation des mouvements ou arrêts au cours du mouvement	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Peut à peine réaliser l'exercice	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

26. Agilité des jambes Le patient/La patiente frappe le talon au sol en succession rapide, en soulevant toute la jambe. L'amplitude doit être de 8 cm environ

	G	D
Normale	0 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Léger ralentissement et/ou réduction de l'amplitude	1 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>
Déficit modéré. Fatigue nette et précoce. Présente parfois quelques arrêts du mouvement	2 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>
Déficit grave. Hésitation fréquente à l'initiation des mouvements ou arrêts au cours du mouvement	3 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Peut à peine réaliser l'exercice	4 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

27. Capacité à se lever d'une chaise Le patient/la patiente tente de se lever d'une chaise à dossier droit, bras croisés sur la poitrine

Normale	0 <input type="checkbox"/>
Se lève lentement ou plusieurs tentatives nécessaires	1 <input type="checkbox"/>
Se lève en s'appuyant sur les accoudoirs	2 <input type="checkbox"/>
A tendance à retomber et peut avoir besoin de plusieurs essais, mais peut se lever sans aide	3 <input type="checkbox"/>
Incapable de se lever sans aide	4 <input type="checkbox"/>

28. Posture

Normale, droite	0 <input type="checkbox"/>
Posture pas tout à fait droite, légèrement voûtée ; pourrait être normale pour une personne âgée	1 <input type="checkbox"/>
Posture modérément voûtée, nettement anormale ; peut pencher légèrement d'un côté	2 <input type="checkbox"/>
Posture très voûtée avec cyphose ; peut pencher modérément d'un Côté	3 <input type="checkbox"/>
Flexion nette avec anomalie de posture extrême	4 <input type="checkbox"/>

29 Démarche

Normale	0 <input type="checkbox"/>
Marche lentement, à petits pas traînants, mais sans festination ni Propulsion	1 <input type="checkbox"/>
Marche avec difficulté mais n'a besoin que de peu d'aide ou pas du tout ; peut présenter une légère festination ou une propulsion, ou faire des petits pas	2 <input type="checkbox"/>
Trouble grave de la démarche, a besoin d'aide	3 <input type="checkbox"/>
Ne peut pas marcher du tout, même avec de l'aide	4 <input type="checkbox"/>

30 Stabilité posturale (Réponse à un mouvement soudain vers l'arrière obtenu en tirant sur les épaules du patient en position debout, les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient est prévenu).

Normale	0 <input type="checkbox"/>
Rétropulsion, mais s'équilibre sans aide	1 <input type="checkbox"/>
Absence de réponse posturale ; tombe si l'examineur ne le rattrape pas	2 <input type="checkbox"/>
Très instable, a tendance à perdre l'équilibre spontanément	3 <input type="checkbox"/>
Ne peut tenir debout sans aide	4 <input type="checkbox"/>

31. Bradykinésie et hypokinésie (Associant lenteur, hésitations, réduction du balancement des bras, faible amplitude et pauvreté des mouvements en général).

Jamais	0 <input type="checkbox"/>
Ralentissement minimal donnant au mouvement un caractère intentionnel ; pourrait être normal chez certaines personnes.	
L'amplitude peut être réduite	1 <input type="checkbox"/>
Ralentissement ou pauvreté de mouvements légers, nettement anormaux ou amplitude légèrement réduite	2 <input type="checkbox"/>
Ralentissement ou pauvreté de mouvements modéré ou faible amplitude	3 <input type="checkbox"/>
Ralentissement ou pauvreté de mouvements net ou faible amplitude	4 <input type="checkbox"/>

ECHELLE D EVALUATION UNIFIEE POUR LA MALADIE DE PARKINSON

PARTIE IV. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT AU COURS DES 7 DERNIERS JOURS

A. DYSKINESIES

32. Durée : Pendant la journée, dans quelle proportion les dyskinésies sont-elles présentes ? (Anamnèse)

- Jamais 0
- 1 - 25% de la journée 1
- 26-50% de la journée 2
- 51-75% de la journée 3
- 76-100% de la journée 4

33. Incapacité : A quel point les dyskinésies sont-elles invalidantes
(Anamnèse ; peut être modifiée par l'examen en cabinet).

- Pas d'incapacité 0
- Incapacité légère 1
- Incapacité modérée 2
- Incapacité importante 3
- Incapacité totale 4

34. Dyskinésies douloureuses : Les dyskinésies sont-elles douloureuses ?

- Pas de dyskinésies douloureuses 0
- Douleurs légères 1
- Douleurs modérées 2
- Douleurs importantes 3
- Douleurs nettes 4

35. Présence de dystonie matinale précoce ?

0 Non 1 Oui

Résumé

Le système nerveux central possède une capacité adaptative qui pourrait s'exprimer de façon bénéfique ou non, à différents stades évolutifs de la maladie de Parkinson. Au stade initial, elle pourrait compenser, au moins un temps, les conséquences de la dénervation dopaminergique. A un stade plus tardif, elle pourrait participer à la genèse des dyskinésies. Cette thèse se propose de mettre en évidence ces mécanismes adaptatifs en évaluant l'excitabilité corticale motrice par stimulation magnétique transcrânienne à deux stades évolutifs de la maladie. 1) A un stade précoce, avec pour hypothèse l'existence de mécanismes de compensation au niveau de l'hémisphère cérébral asymptomatique (HA). A ce stade, l'asymétrie motrice ne se reflète pas dans l'excitabilité. L'inhibition précoce tend à être moindre dans HA, moins sensible au traitement dopaminergique, que chez les sujets témoins tandis que l'excitabilité de l'hémisphère symptomatique (HS) se comporte normalement, suggérant de possibles mécanismes de compensation. La facilitation tardive pourrait être précocement altérée avant même l'apparition des signes moteurs, les différents circuits testés pouvant avoir une sensibilité différente selon le niveau de dénervation. 2) A un stade évolué, avec pour hypothèse l'existence d'une plasticité défavorable chez les patients dyskinétiques. La lévodopa, en dépit d'un bénéfice moteur équivalent chez les patients dyskinétiques ou non, n'aurait pas chez les patients dyskinétiques d'effet sur l'excitabilité de certains circuits inhibiteurs qui ne pourraient donc pas jouer leur rôle de manière efficace, libérant des programmes moteurs parasites auparavant inhibés

Abstract

Plasticity of the central nervous system could have a positive or negative effect at different stages of Parkinson Disease. On one hand, compensatory mechanisms (CM) might counterbalance the consequences resulting from brain dopamine (DA) deficiency at early stage, and on the other hand, they could be involved in the genesis of levodopa-induced dyskinesia at advanced stage. We have studied these CM evaluating motor cortical excitability through transcranial magnetic stimulation at these two stages. Our hypothesis was that CM might exist at early stage in the hemisphere contralateral to the clinically unaffected side of the body (UH) whereas a DA deficiency is already present and could be associated with changes in the motor cortex excitability. We found that the motor asymmetry was not sustained by an asymmetric excitability. The short intracortical inhibition (SICI) tended to be lower in the UH than in the hemisphere of healthy subjects and was less sensitive to levodopa in the UH than in the affected hemisphere (AH). However SICI in the AH was strictly comparable to healthy subjects suggesting the presence of some CM in the UH. The late facilitation seemed to be affected earlier, preceding the development of motor signs. At the advanced stage, according to our hypothesis, an aberrant plasticity was evidenced in the dyskinetic patients. Although levodopa treatment improved motor symptoms at the same extent in both dyskinetic and nondyskinetic patients, the excitability of the inhibitory pathways appeared to be lower in the dyskinetic patient. This may explain the easy release of non desired movements, i.e. the dyskinesia, when levodopa acts in these patients.