

## RESUME

L'intégration sensori-motrice (ISM) est le processus par lequel les afférences sensibles sont intégrées par le système nerveux central et utilisées pour assister l'exécution des programmes moteurs. Plusieurs données suggèrent que celle-ci est anormale dans la maladie de Parkinson et serait impliquée dans la pathophysiologie de l'akinésie. En effet, la discrimination cutanée, l'acuité tactile spatiale, la kinesthésie ont été décrites déficientes dans cette maladie. Leur sensibilité aux traitements dopaminergiques est controversée.

Le principal objectif de notre travail était de mettre en évidence et le cas échéant de caractériser les anomalies d'intégration des influx sensoriels proprioceptifs au cours du vieillissement normal et dans la maladie de Parkinson à l'aide de 2 techniques neurophysiologiques :i) la synchronisation liée à l'évènement des rythmes bêta (SLE bêta) qui permet d'étudier la désactivation corticale à la fin d'un mouvement actif mais aussi l'intégration corticale des afférences somesthésiques notamment lors des mouvements passifs et de la stimulation électrique des nerfs périphériques -ii) la Stimulation Magnétique Transcrânienne (TMS) pour évaluer l'action modulatrice des influx proprioceptifs sur l'excitabilité du cortex moteur primaire. L'effet du traitement dopaminergique a été évalué avec les deux techniques par un enregistrement des patients après un sevrage thérapeutique (sans et avec traitement dopaminergique). Enfin, le dernier objectif de ce travail était de déterminer l'influence de la TMS répétitive sur les circuits de l'intégration sensori-motrice et sur l'akinésie. Nous avons pour cela utilisé une nouvelle technique excitatrice à haute fréquence dite thêta-burst intermittente (iTBS) en regard du cortex moteur primaire chez des patients parkinsoniens.

Notre 1<sup>e</sup> partie de l'étude a mis en évidence un effondrement de la SLE bêta dans la maladie de Parkinson après un mouvement actif, passif et une stimulation électrique du nerf médian. La levodopa a amélioré seulement la SLE bêta lors du mouvement actif. Nous avons pu ainsi confirmer l'atteinte de la SLE bêta active dans la maladie de Parkinson en lien avec un déficit de désactivation corticale en fin de mouvement mais aussi mettre en évidence une atteinte de la SLE bêta sensitive témoin d'un déficit du traitement cortical des afférences proprioceptives. La SLE bêta active a été améliorée par la levodopa alors que la SLE sensitive n'a pas été modifiée ce qui montre la dopa sensibilité de la désactivation corticale et le caractère non dopa sensible du traitement des afférences proprioceptives générées en fin de mouvement.

Dans la 2<sup>e</sup> partie, nous avons tout d'abord montré que la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire par les influx proprioceptifs déclinait avec le vieillissement normal pour ce qui concerne les intervalles longs inhibiteurs (LAI) et facilitateurs (AIF). En revanche, nous n'avons pas mis en évidence de changements significatifs chez les patients parkinsoniens en début de maladie ni à un stade plus avancé par rapport à des témoins sains appariés par l'âge. En d'autres termes, ni SAI, la LAI ou l'AIF n'étaient significativement différentes. La prise de levodopa était toutefois associée à une aggravation de la LAI, ce qui suggère aussi l'absence d'amélioration de l'ISM dans la maladie de Parkinson voire son aggravation par le traitement dopaminergique.

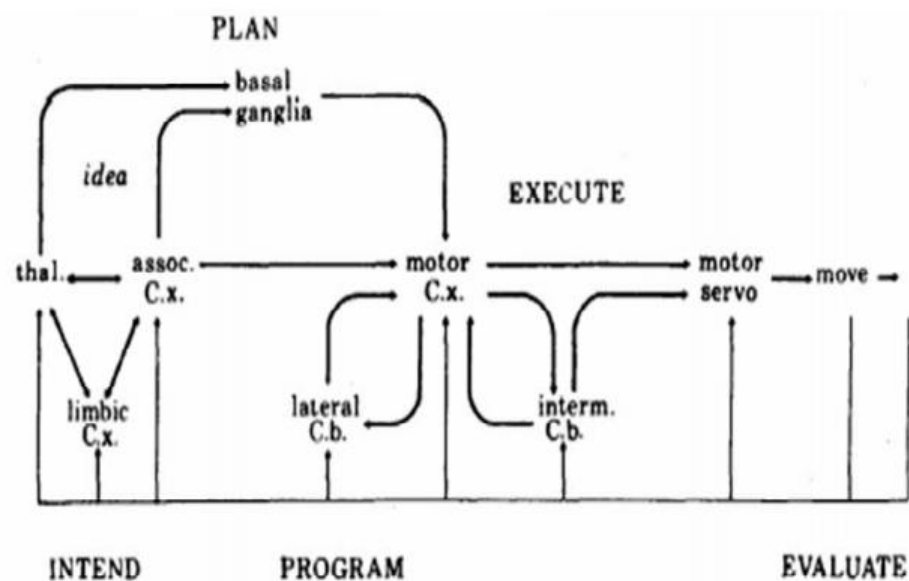
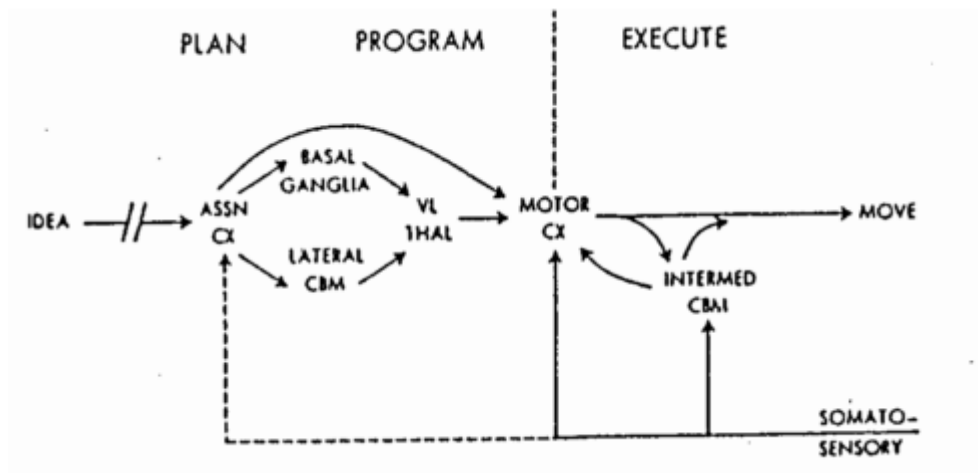
La session unique d'ITBS appliquée sur le cortex moteur primaire des patients parkinsoniens a permis d'améliorer transitoirement l'akinésie et la rigidité du membre supérieur controlatéral. Cette amélioration a été mise en évidence surtout chez les patients sous leur traitement habituel par levodopa (amélioration de 17% de l'akinésie) mais aussi de manière

moins nette chez les patients de novo (15%) ou ayant été sevré de leur traitement dopaminergique usuel (11%). Nous avons par ailleurs observé une nette amélioration de l'AIF chez les patients sous levodopa uniquement ce qui suggère que l'ITBS du cortex moteur permettrait d'améliorer l'akinésie chez les patients parkinsoniens sous levodopa peut être via une action sur les circuits de l'intégration sensorimotrice.

## **INTRODUCTION GENERALE**

### Commande et contrôle des mouvements volontaires :

Le contrôle moteur cortical est composé de trois grandes étapes : la planification, la programmation et l'exécution du mouvement. Lors de la planification, la perception des signaux dans l'espace et par rapport au corps permet d'élaborer la stratégie de l'action ainsi que son but. Le cortex préfrontal, pariétal et temporal ainsi que le noyau caudé et le putamen sont concernés par cette première étape de planification. La programmation a pour but de sélectionner les programmes moteurs adéquats et d'établir les paramètres spatiotemporels du mouvement (force, direction, vitesse, amplitude du mouvement). La phase de programmation comprend aussi la sélection des entrées sensorielles notamment les réafférences sensorielles au cours du mouvement qui permettent d'adapter les programmes. Les ganglions de la base, le cervelet latéral, les cortex associatifs et moteurs sont impliqués dans ce processus. L'exécution du mouvement comprend le déclenchement, le déroulement, le contrôle et la fin du mouvement. Le cortex moteur, la voie cortico spinale et les motoneurones sont impliqués mais aussi de multiples boucles rétroactives sensorielles et motrices notamment corticales, médullaires et cérébelleuses intermédiaires (Allen et Tsukahara, 1974). Ce modèle de référence a par la suite été adapté par plusieurs auteurs notamment Paillard (1982, 1990) qui a développé l'initialisation intentionnelle de l'action par la participation du cortex limbique.



**Figure 1** : Schéma de l'organisation centrale du mouvement d'après Allen et Tsukahara., 1974 (en haut) adapté par Paillard, 1982 (en bas).

### La maladie de Parkinson

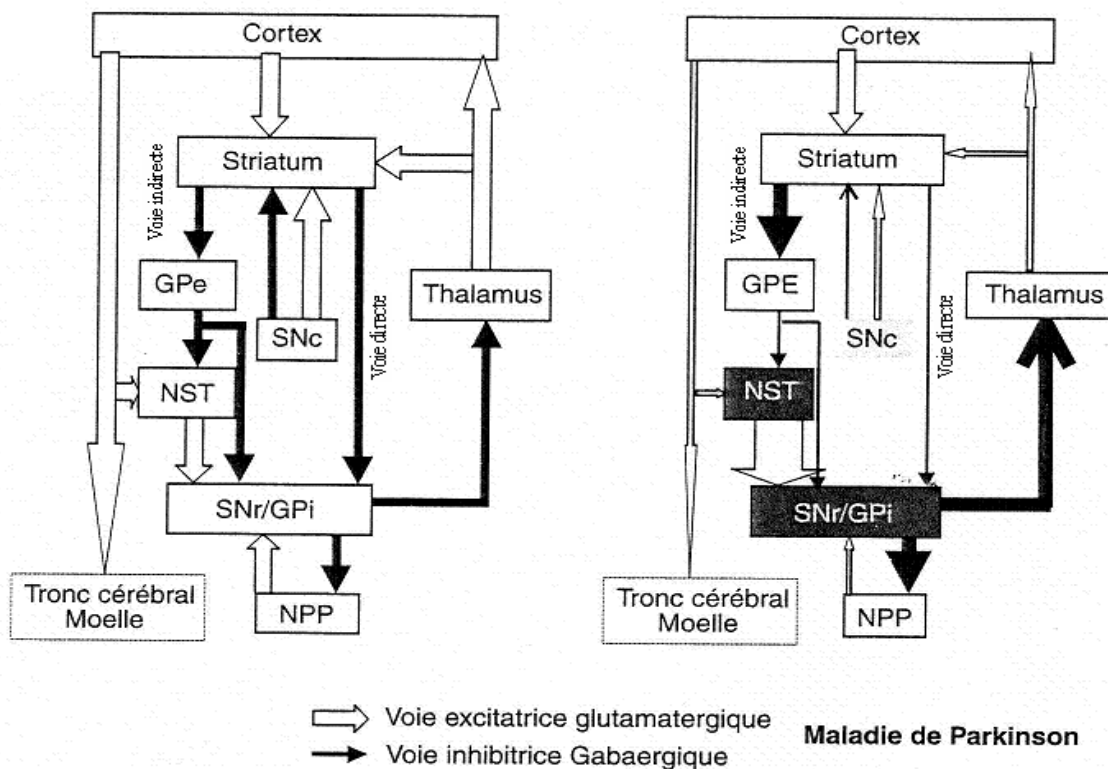
Elle a été décrite pour la 1<sup>e</sup> fois par James Parkinson en 1817 (paralysie agitante « shaking palsy »), et réduite initialement au cours du XX<sup>e</sup> siècle à une dégénérescence neuronale de la voie nigro striée. Les corps cellulaires situés dans la substantia nigra pars compacta sont raréfiés et présentent des inclusions caractéristiques : les corps de Lewy. La maladie est

caractérisée au début par une triade de symptômes associant un tremblement de repos lent et distal, une hypertonie extrapyramidale et une akinésie.

L'akinésie est le maître symptôme qui apparaît le mieux corrélé au déficit dopaminergique. Elle est caractérisée par un retard à l'initiation du mouvement et des anomalies de son exécution : diminution de la vitesse (bradykinésie) et de l'amplitude (hypokinésie), fatigue précoce et arrêts dans le mouvement.

### Modèles d'akinésie dans la maladie de Parkinson

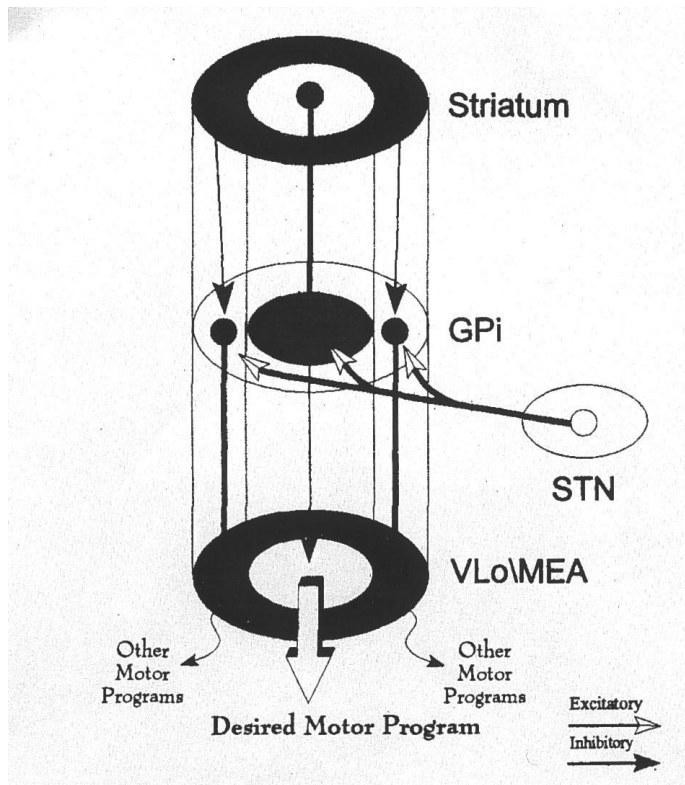
Les modèles pathophysiologiques les plus communément décrits pour expliquer l'akinésie dans la maladie de Parkinson portent sur l'interaction anormale des ganglions de la base et des circuits moteurs corticaux avec des efférences des noyaux gris centraux anormales responsables de changements fonctionnels des structures corticales et sous corticales (Abbruzzesse et Berardelli, 2003). Le modèle d'Alexander et Crutcher (figure 2) décrit une augmentation de l'activité de la voie indirecte du striatum qui fait relais dans le pallidum externe, le noyau sub thalamique le pallidum interne et une diminution de l'activité de la voie directe du striatum vers le pallidum interne, secondaire à la dégénérescence nigro-striée. Il existe en parallèle une diminution de l'activité de la voie directe du striatum vers le pallidum interne. Il en résulte une diminution d'activité du pallidum externe, une hyperactivité du noyau subthalamique et du pallidum interne qui entraînent une diminution des influx excitateurs glutamatergiques thalamo corticaux et une diminution de l'activité des cortex moteur, prémoteur et de l'aire motrice supplémentaire (Jenkins *et al.*, 1992; Sabatini *et al.*, 2000, Alexander and Crutcher 1990).



**Figure2 :** Organisation anatomo-fonctionnelle des ganglions de la base d'après Alexander et Crutcher, 1990.

Ce modèle a été amélioré par les travaux de Mink permettant de décrire les mécanismes de focalisation spatiale appliquée aux boucles d'activation des ganglions de la base selon deux principes. D'une part une inhibition latérale des programmes moteurs non désirés et d'autre part, le renforcement central par la levée d'inhibition d'un programme moteur désiré. Cette focalisation spatiale est ainsi renforcée au niveau du pallidum interne par le noyau subthalamique sur les neurones pallidaux internes. Dans la maladie de Parkinson, la focalisation spatiale serait déficitaire et pourrait rendre compte de l'akinésie en partie liée à la déplétion dopaminergique secondaire à la dégénérescence nigro-striée. Le déficit

d'inhibition collatérale pourrait expliquer la survenue de mouvements involontaires (Mink *et al.*, 1996).

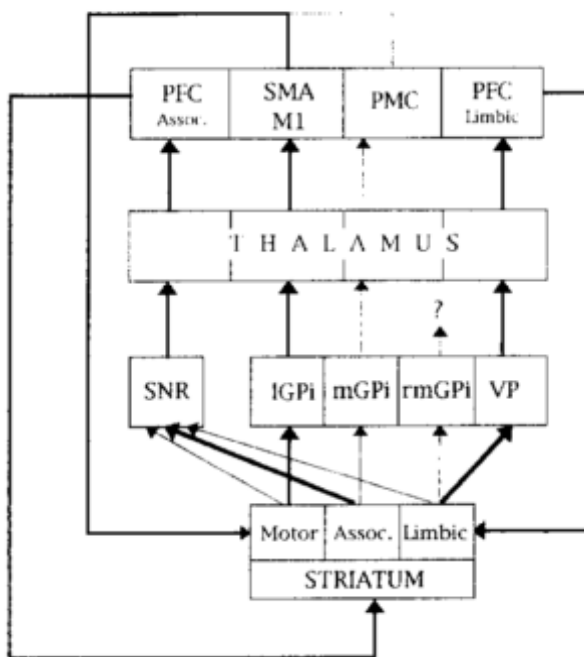


**Figure 3 :** Hypothèse de fonctionnement des ganglions de la base selon le modèle de Mink qui montre l'inhibition striato-pallidale du centre fonctionnel pendant le mouvement permettant une focalisation motrice. (D'après Mink *et al.*, 1996).

Un autre modèle, celui de Joel et Weiner a permis de prendre en compte le caractère interconnecté des boucles fronto corticales-ganglions de la base-thalamus-cortex (Joel et Weiner, 1994). Ils ont introduit la notion de circuits «dédoublés» (split circuit). En effet, le striatum est divisé en 3 régions : motrice, associative et limbique. Le striatum moteur reçoit des afférences du cortex moteur primaire et prémoteur ; le striatum associatif reçoit des



afférences du cortex préfrontal et le striatum limbique reçoit les afférences de l'amygdale, l'hippocampe et une partie du cortex préfrontal. Les voies de sortie du striatum sont dédoublées entre le pallidum et la substance noire réticulée réalisant une boucle fermée qui fait retourner l'information au cortex d'origine et une boucle ouverte qui fait parvenir l'information à une autre aire corticale que celle d'origine. Il en résulte une asymétrie dans les relations cortex frontal-ganglions de la base avec un circuit dédoublé émanant d'une aire corticale frontale et arrivant dans deux aires corticales frontales. Les voies sont donc ainsi interconnectées et les voies ouvertes serviraient de réafférence motrice et sensorielle pendant l'exécution du mouvement.



**Figure 4 :** Le modèle de Joel et Weiner. Les flèches en trait fin représentent les circuits ouverts alors que les flèches en gras représentent les circuits fermés. (PFC Assoc.: cortex préfrontal associatif; SMA: aire motrice supplémentaire; M1: cortex moteur primaire; PMC: cortex prémoteur; PFC Limbic: cortex préfrontal limbique; SNr: substance noire réticulée; mGPI: globus pallidus interne médian ; rmGPI : globus pallidus interne rostro médial ;VP: pallidum ventral ; Motor: moteur ; Assoc.: associatif ; Limbic: limbique) d'après Joel et Weiner, 1994.

## Intégration sensorimotrice et maladie de Parkinson

La programmation et l'exécution correcte d'un mouvement dépendent de manière indispensable du traitement du feedback sensitif. L'intégration sensori-motrice (ISM) est le processus par lequel les afférences sensibles sont intégrées par le système nerveux central et utilisées pour assister l'exécution des programmes moteurs (Abbruzesse et Berardelli; 2003). Plusieurs données suggèrent une ISM anormale dans la maladie de Parkinson et sa responsabilité potentielle dans la pathophysiologie de l'akinésie. Tout d'abord des déficits sensitifs proprioceptifs ont été décrits dans la maladie de Parkinson, que ce soit dans des épreuves de discrimination cutanée concernant deux points de contact rapprochés au niveau oro facial (Schneider *et al.*, 1986), de précision pour attraper et lever un objet (Fellows *et al.*, 1998), de mouvements de pointage avec/sans les informations proprioceptives et visuelles (Mongeon *et al.*, 2009), d'acuité tactile spatiale avec des épreuves de gradation de largeur de rainures et de crêtes (Sathian *et al.*, 1997 ; Shin *et al.*, 2005). La kinesthésie définie comme la perception consciente des mouvements actifs et passifs a été particulièrement étudiée et démontrée déficiente dans des épreuves notamment d'évaluation de l'amplitude de mouvements passifs de l'index (Demirci *et al.*, 1997), du poignet (Rickards and Cody 1997) ou de l'épaule (Zia *et al.*, 2000; Maschke *et al.*, 2003). Par ailleurs les patients parkinsoniens, à l'instar des patients ayant un déficit proprioceptif, semblent plus dépendants des informations visuelles que les sujets sains pour réaliser des mouvements de pointage (Klockgether *et al.*, 1995; Mongeon *et al.*, 2009). Le déficit proprioceptif a par ailleurs été corrélé à la sévérité de la maladie (Rickards and Cody, 1997; Maschke *et al.*, 2003). De ce fait, il a été émis l'hypothèse que les ganglions de la base traitent les informations sensorielles de manière multimodale avec une discrimination perceptive entre les stimuli qui serait primordiale pour la programmation et le contrôle du

mouvement avec un rôle d'analyseur sensoriel des ganglions de la base pour les systèmes moteurs (Lidsky *et al.*, 1985). Les ganglions de la base traduiraient les informations sensorielles en forme directement informative pour le contrôle moteur. Ils réguleraient aussi la facilité avec laquelle les afférences sensorielles moduleraient les programmes moteurs. En effet, la stimulation des ganglions de la base induit des modifications des potentiels évoqués visuels et auditifs (Krauthamer *et al.*, 1978 et 1979). Dans une étude sur chats anesthésiés, il a par ailleurs été montré que les ganglions de la base répondaient à des stimulations visuelles, auditives et somesthésique avec une grande convergence multimodale (Sedgwick *et al.*, 1967). Une étude lésionnelle des voies nigro striées du chat a aussi montré la perte du comportement de prédation déclenché par la stimulation sensitive péri orale (Bandler *et al.*, 1982). Des phénomènes de gating sensoriel réalisé par les ganglions de la base envers des zones motrices inappropriées pourrait être le mécanisme de fonctionnement de cet analyseur sensoriel (Lidsky *et al.*, 1985). La dégénérescence nigro-striée pourrait être responsable de l'incapacité des ganglions de la base à corrélérer une réponse motrice adaptée aux afférences sensorielles et expliquer un dysfonctionnement de l'acte moteur (Tatton *et al.*, 1984; Berardelli *et al.*, 2001; Seiss *et al.*, 2003).

L'effet des médicaments dopaminergiques sur le traitement des afférences sensibles est controversé. Une étude sur la kinesthésie après traitement dopaminergique chez un groupe de patients parkinsoniens a mis en évidence une aggravation des performances de 30% suggérant un rôle délétère de la levodopa sur la proprioception (O'Suilleabhain *et al.*, 2001). L'étude des mouvements tri dimensionnels de pointage sans le feedback visuel a montré l'absence d'amélioration des performances et une nette aggravation pour certains patients après la prise d'un traitement dopaminergique (Mongeon *et al.*, 2009). Dans une étude sur l'instabilité posturale dans la maladie de Parkinson, Jacobs et Horak ont montré que les

petits pas compensatoires en réponse à une perturbation posturale externe étaient liés à un déficit proprioceptif et que ceux-ci ne s'amélioraient pas sous traitement dopaminergique (Jacobs and Horak 2006). Une étude de discrimination de l'acuité spatiale utilisant un test de gradation de rainures et de crêtes par une discrimination cutanée a, au contraire, montré une amélioration des performances après mise sous traitement dopaminergique de patients de novo (Shin *et al.*, 2005). Une amélioration du gating (blocage des afférences somesthésiques à destinée corticale pendant le mouvement) par la levodopa a été suggérée comme explication à cette amélioration des performances de discrimination cutanée (Shin *et al.*, 2005).

### Objectifs de l'étude

Le principal objectif de notre travail est d'étudier l'ISM au cours du vieillissement normal et dans la maladie de Parkinson à l'aide de deux techniques neurophysiologiques qui rendent compte de l'action modulatrice des influx proprioceptifs sur les régions impliquées dans la genèse du mouvement. La première technique, l'électroencéphalographie, permet d'étudier les variations du rythme bêta enregistré au niveau du scalp, et sensible aux stimulations sensitives et motrices. Il s'agit d'analyser l'évolution temporelle de la puissance du rythme bêta modulé par des stimulations sensitivo motrices. C'est la technique de synchronisation liée à l'événement des rythmes bêta. La seconde technique, la Stimulation magnétique transcrânienne, permet d'étudier les modifications d'excitabilité du cortex moteur primaire faisant suite à la stimulation d'afférences proprioceptives. L'excitabilité est évaluée par la taille des potentiels évoqués moteurs déclenchés par la stimulation magnétique transcrânienne en regard du cortex moteur primaire. Pour chaque technique, un groupe de

patients parkinsoniens sera comparé à des sujets témoins appariés par l'âge. L'effet de la levodopa sur l'ISM sera évalué par une comparaison des patients avec et sans traitement par levodopa. Etant donné que les données sur l'effet du vieillissement sur la modulation de l'excitabilité corticale par les afférences sensitives sont peu connues, un groupe de sujets témoins jeunes sera comparé au groupe des témoins âgés.

Lorsque la TMS est appliquée de manière répétitive (RTMS), elle permet de moduler transitoirement l'excitabilité corticale. Si les effets de la RTMS sur les circuits intracorticaux inhibiteurs et facilitateurs du cortex moteur primaire sont bien connus, on sait en revanche peu de choses sur son action au niveau des réseaux impliqués dans l'intégration sensorimotrice. Dans la maladie de Parkinson, plusieurs protocoles de RTMS principalement à haute fréquence ont suggéré une efficacité sur l'akinésie. Notre second objectif est donc d'évaluer l'influence de la RTMS sur l'ISM au cours du vieillissement normal et dans la maladie de Parkinson. Nous avons testé une nouvelle technique excitatrice à haute fréquence dite thêta burst intermittente (iTBS) appliquée en regard du cortex moteur primaire chez des patients parkinsoniens et évalué l'effet sur l'akinésie et l'ISM en étudiant la modulation de l'excitabilité corticale par les stimulations sensitives afin de savoir si l'amélioration clinique espérée était associée à une amélioration de l'ISM.

## **PARTIE 1 ETUDE DE LA SYNCHRONISATION LIEE A L'ÉVENEMENT DES RYTHMES BÊTA DANS LA MALADIE DE PARKINSON**

### **INTRODUCTION (partie1)**

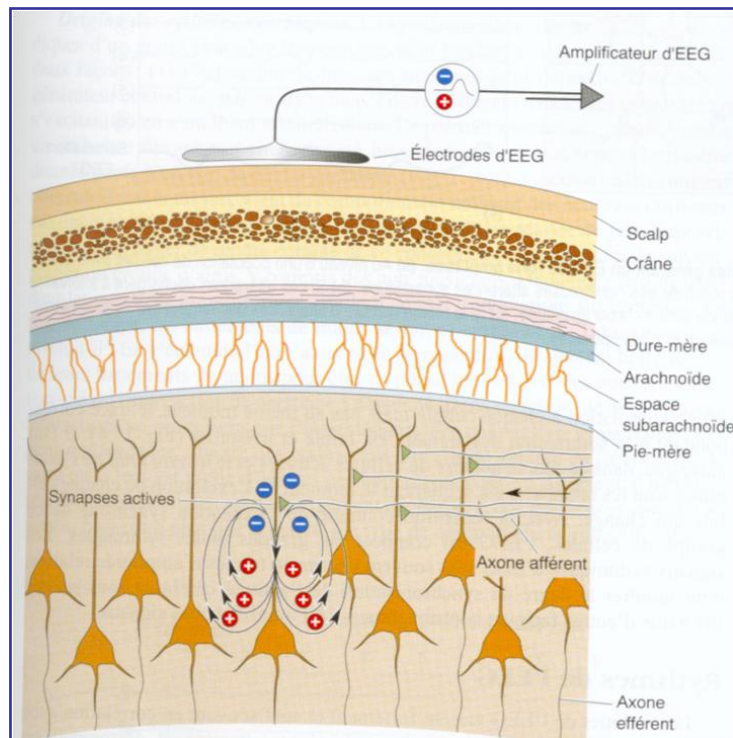
#### **1) Oscillations corticales**

La technique de synchronisation liée à l'évènement des rythmes bêta permet d'étudier la désactivation corticale à la fin d'un mouvement actif mais aussi l'intégration corticale des afférences somesthésiques notamment lors des mouvements passifs et de la stimulation électrique des nerfs périphériques. Le rythme bêta (13 à 25 Hz) est enregistré en EEG de surface et il est décrit depuis longtemps comme étant sensible au mouvement de l'hémicorps controlatéral. La technique de synchronisation liée à l'évènement permet de quantifier la réactivité d'un rythme EEG lors de différents paradigmes d'activation corticale en fonction du temps. Cela consiste donc à déterminer l'évolution temporelle de la puissance du signal EEG moyenné sur la totalité des événements conduisant à une activation corticale dans une bande de fréquence donnée avant, pendant et après un événement, par rapport à l'amplitude du signal pris dans une période de référence, située à distance de l'évènement. La désynchronisation liée à l'évènement (DLE) correspond à une diminution d'amplitude des oscillations bêta à l'occasion d'un événement (diminution de la puissance de l'EEG) alors que la synchronisation liée à l'évènement (SLE) correspond à une augmentation de l'amplitude des oscillations à l'occasion d'un événement (augmentation de la puissance de l'EEG) (Pfurtscheller *et al.*, 1977).

#### Principes physiologiques

L'EEG mesure les émissions de courant qui ont lieu au cours de l'activation synaptique d'une large population de neurones corticaux (figure 5). En effet en raison de leur morphologie

allongée et leur distribution asymétrique des synapses, ils peuvent être considérés comme des dipôles (Brown *et al.*, 2005).

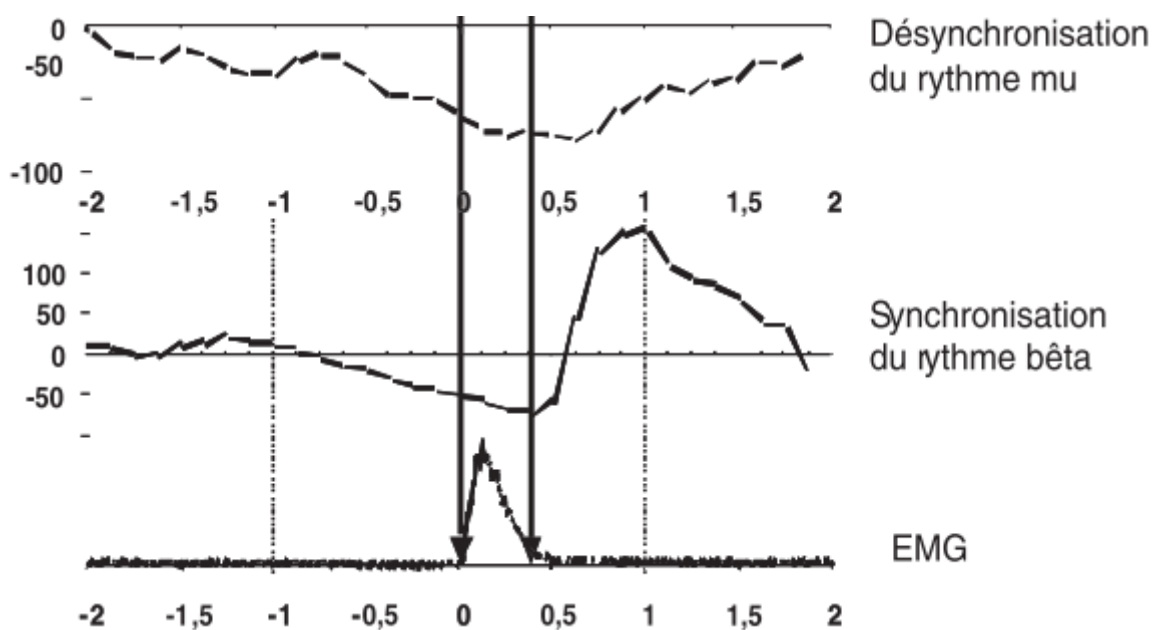


**Figure 5 :** Principes physiologiques d'enregistrement de l'EEG (d'après Bear *et al.*, 2002). L'organisation des neurones pyramidaux corticaux en groupement de neurones parallèles formant des colonnes radiales permet la sommation des courants extracellulaires unitaires et leur détection en enregistrement de surface.

L'amplitude du signal enregistré par l'électrode en regard sur le scalp dépend fortement du degré de synchronisation de l'activité des neurones. En effet, quand un groupe de cellules est excité simultanément, les faibles signaux de chaque cellule s'additionnent pour générer un signal plus important en surface. En revanche, si ces mêmes cellules se trouvent activées à des temps différents, c'est-à-dire que leur activité est désynchronisée, le tracé correspondant à la sommation des signaux sera peu ample et irrégulier. La réactivité des rythmes EEG induite par un événement ne peut pas être mise en évidence par un simple

moyennage du signal car cette activité est calée en temps, mais pas en phase ce qui rend leur moyennage nul en raison des phases positives et négatives (à la différence des potentiels évoqués).

La DLE la plus commune est celle du rythme alpha occipital à l'ouverture des yeux et qui est liée à l'activation du cortex occipital. Le rythme mu (7-13 Hz) présente par ailleurs une DLE en regard du cortex moteur lors d'un acte moteur autocommandé du membre controlatéral, débutant 1,5 à 2 secondes avant le mouvement et se bilatéralise pendant le mouvement. Il en est de même pour le rythme bêta qui présente une DLE plus tardive (1 à 1,5 secondes avant le mouvement) et se bilatéralise pendant le mouvement (Pfurtscheller et Berghold, 1989 ; Derambure *et al.*, 1993).



**Figure 6 :** Déroulement temporel de la DLE du rythme mu, de la DLE et de la SLE du rythme bêta deux secondes avant et après le début du mouvement. La durée de la contraction musculaire est comprise entre les 2 flèches. Le début de la DLE bêta et l'amplitude maximale de la SLE bêta sont marqués par des pointillés.



L'amplitude de DLE du rythme mu et bêta n'est pas modifiée en fonction de la masse de membre mobilisée mais présente une organisation somatotopique en regard du scalp (Pfurtscheller *et al.*, 1997 ; 1998). Elle serait le reflet de l'activation des réseaux neuronaux corticaux impliqués dans le mouvement (Neuper et Pfurtscheller 2001). Un mouvement imaginaire est par ailleurs associé à une DLE bêta et mu identique confortant l'idée de cette activation neuronale de préparation du mouvement (Pfurtscheller et Neuper; 1999). La DLE du rythme mu aurait pour origine le gyrus pré central et diffuserait secondairement aux aires corticales sensori motrices (Szurhaj et al, 2003). Le DLE bêta aurait aussi pour origine le gyrus précentral, mais elle est plus tardive et serait moins diffuse (Salmelin et Hari , 1994 ; Szurhaj *et al.*, 2003). Contrairement au rythme mu qui revient lentement après la fin du mouvement à son amplitude habituelle, la DLE bêta est suivie d'une SLE bêta avec une augmentation de la puissance du signal, un effet rebond, qui devient maximale environ 1 seconde après la fin du mouvement et prédomine en regard des aires sensori motrices controlatérales (Pfurtscheller *et al.*, 1996). Elle aurait pour origine le cortex moteur primaire (Salmerlin et Hari, 1994 ; Jurkiewicz *et al.*, 2006). La SLE serait le reflet d'une mise au repos, d'une désactivation corticale (idling state) car elle est associée à la fin du mouvement (Pfurtscheller *et al.*, 1996). La mise en évidence d'une diminution de l'excitabilité du cortex moteur primaire en TMS durant 1 seconde après la fin du mouvement est en concordance avec cette hypothèse (Chen *et al.*, 1998). Elle refléterait aussi l'intégration des afférences somesthésiques liées au mouvement (Cassim *et al.*, 2000, 2001). En effet, un mouvement passif de flexion du poignet est capable de générer une SLE bêta bilatérale tout comme une stimulation sensitive simple (Pfurtscheller *et al.*, 2001; Stancak *et al.*, 2003). Ce phénomène disparaît si le membre supérieur est soumis à un bloc nerveux ischémique (Cassim *et al.*, 2001). Il apparaît donc que la SLE bêta n'est pas uniquement un phénomène moteur

responsable d'une désactivation corticale mais serait liée au traitement cortical des afférences sensibles générées par le mouvement. Par ailleurs, l'amplitude de la SLE bêta à l'occasion d'un mouvement auto commandé augmente avec la masse musculaire utilisée pour le mouvement ce qui pourrait correspondre à la quantité d'informations somesthésiques afférentes recrutées (Pfurtscheller *et al.*, 1998). Durant une période d'extension prolongée soutenue du poignet la SLE bêta est présente à la fin du mouvement mécanique d'extension du poignet puis décroît alors que les muscles extenseurs du poignet sont toujours contractés pour disparaître et réapparaît à la fin de l'extension prolongée (Cassim *et al.*, 2000). La SLE bêta peut donc être présente alors que le cortex moteur n'est pas désactivé (Cassim *et al.*, 2000). Par ailleurs la SLE bêta a été démontrée déficiente chez les patients souffrant de désafférentation sensitive (Reyns *et al.*, 2008). Cela suggère que les afférences somesthésiques jouent un rôle majeur dans la genèse de la SLE bêta. De la même manière la SLE bêta est augmentée durant des mouvements de pointage visuo-guidé comparativement à une extension simple de l'index certainement en raison d'une ISM plus complexe (Labyt *et al.*, 2003). Chez le sujet âgé, la SLE bêta apparaît moins ample ce qui pourrait signifier une diminution des capacités d'ISM avec le vieillissement (Labyt *et al.*, 2004). La signification exacte de la SLE bêta ne doit cependant pas être uniciste car il existe vraisemblablement plusieurs composantes. Elle a ainsi été décrite à l'occasion d'un mouvement imaginaire (sans aucune afférence proprioceptive) (Pfurtscheller *et al.*, 2005). Il existerait donc au moins une composante active liée à la mise au repos du cortex moteur et une composante sensitive liée à l'intégration des afférences sensibles.

## 2) Oscillations corticales et maladie de Parkinson

Le rythme mu a été particulièrement étudié avec la mise en évidence d'une diminution de la latence de DLE controlatérale (1000 à 1250 ms) et qui prédomine à l'hémicorps le plus akinétique (Defebvre *et al.*, 1999 ; Magnani *et al.*, 1998; Wang *et al.*, 1999). Il s'agit d'une anomalie précoce mise en évidence chez les patients de novo (Defebvre *et al.*, 1999). L'administration aigue et chronique de levodopa permet d'améliorer partiellement cette diminution de DLE mu (Defebvre *et al.*, 1997 ; Magnani *et al.*, 1998 ; Defebvre *et al.*, 1999 ; Devos *et al.*, 2003, 2006a). Ces données suggèrent une programmation motrice corticale retardée dans la maladie de Parkinson due à un processus de désactivation corticale liée à une diminution des entrées du cortex sensori moteur primaire en provenance des ganglions de la base (Defebvre *et al.*, 1998 ; Wang *et al.*, 1999; Magnani *et al.*, 2002; Devos *et al.*, 2004). Le traitement dopaminergique permettrait de restaurer partiellement ces entrées des ganglions de la base et améliorer la programmation motrice. La diminution de latence de DLE est par ailleurs corrélée à l'évolution de la maladie et à la sévérité de l'akinésie (Devos *et al.*, 2003). Elle serait par ailleurs plus diffuse notamment au niveau des aires fronto centrales et centrales ipsilatérales ce qui a été attribué à une perte de la sélection focale et l'inhibition latérale par le noyau subthalamique des neurones pallidaux internes entourant le centre fonctionnel (Mink *et al.*, 1996 ; Devos *et al.*, 2006a). Bien que moins étudiée, la DLE bêta enregistrée en regard du cortex moteur et au niveau du noyau sub thalamique, présente dans la maladie de Parkinson également une diminution de latence partiellement réversible par un traitement par levodopa et serait aussi le reflet des difficultés de programmation motrice (Doyle *et al.*, 2005 ; Devos *et al.*, 2006b). Une synchronisation excessive des rythmes de basse fréquence (<30 Hz) qui générerait la DLE mu et bêta a également été proposée pour expliquer ces anomalies oscillatoires dans la maladie de Parkinson (Doyle *et al.*, 2005; Devos

*et al.*, 2006b; Brown *et al.*, 2006). Par ailleurs lorsque des fréquences de stimulation basses sont employées chez les patients parkinsoniens traités par stimulation chronique des noyaux sub thalamiques, leur akinésie est majorée (Brown et Marsden 1998). Le traitement dopaminergique diminue cette synchronisation excessive et permettrait d'améliorer la DLE et la programmation et l'exécution motrice (Brown et Marsden 1999). La SLE bêta dans la maladie de Parkinson a également été étudiée à l'occasion d'un mouvement actif autocommandé et son amplitude a été décrite diminuée par rapport aux témoins appariés par l'âge ce qui suggère une désactivation corticale anormale (Pfurtscheller *et al.*, 1998). Cette mise au repos déficiente du cortex moteur primaire à la fin du mouvement pourrait gêner la préparation corticale du mouvement suivant et expliquer les difficultés d'enchaînement de séquences motrices (Pfurtscheller *et al.*, 1998). Cette diminution de la SLE bêta est partiellement réversible par le traitement dopaminergique et la stimulation chronique des noyaux subthalamiques (Devos *et al.*, 2004, Labyt *et al.*, 2003). Une augmentation anormalement prolongée de l'excitabilité corticale en fin de mouvement a par ailleurs été démontrée et renforce cette idée de mise au repos cortical moteur déficiente (Chen *et al.*, 2001). Nous avons discuté du fait que la SLE bêta représenterait aussi l'intégration des afférences somesthésiques liées au mouvement (Cassim *et al.*, 2000, 2001). Cette SLE bêta diminuée dans la maladie de Parkinson pourrait donc refléter une désactivation anormale du cortex moteur primaire en fin de mouvement par les afférences somesthésiques générées par le mouvement. Il s'agirait donc d'une ISM corticale anormale. Cette SLE bêta diminuée a été également expliquée par le phénomène de « gating » (blocage des afférences somesthésiques) pallido thalamique anormal (Contreras-Vidal et Stelmach, 1995). En effet, il a été montré que, lors de manipulations d'objets, si l'on stimule le nerf médian, les réponses évoquées au niveau des régions sensori motrices primaires sont

atténuées (ce qui s'expliquerait par un phénomène de « gating ») (Mima *et al.*, 1999). Dans la maladie de Parkinson, ce gating pourrait être anormalement prolongé et gêner la désactivation corticale par les afférences somesthésiques (Labyt *et al.*, 2003 ; Devos *et al.*, 2005).

L'objectif de cette 1<sup>e</sup> partie du travail était donc de mettre en évidence des anomalies de l'ISM chez des patients parkinsoniens avec une SLE bêta anormale lors de la réalisation de mouvements actifs, passifs et de la stimulation électrique du nerf médian. L'effet de la levodopa sur la SLE bêta était évalué en enregistrant les mêmes patients avec et sans traitement dopaminergique.

## **METHODOLOGIE (partie 1)**

### **1) Population étudiée:**

Il s'agit de 13 patients droitiers (9 hommes et 4 femmes) souffrant d'une maladie de Parkinson d'après les critères de Gibbs (Gibbs *et al.*, 1988). Ils présentaient des formes akinéto rigides peu trémulantes prédominant sur l'hémicorps droit. L'âge médian était de 69 ans [premier quartile : 66.5 ; troisième quartile : 74]. La sévérité de la maladie était légère à modérée avec un UPDRS III (voir annexe) moyen de 17 [13; 25] (Fahn *et al.*, 1987). Tous les patients étaient traités par levodopa (dose moyenne journalière de 381 mg) associée à un agoniste dopaminergique (4 cas) ou de l'entacapone (5 cas). L'enregistrement EEG et la cotation clinique UPDRS III étaient réalisés après plus de 12 heures de la dernière prise de levodopa et plusieurs jours après l'arrêt des agonistes dopaminergiques (correspondant à 7 demi vies de l'agoniste dopaminergique). Cette population de patients était appariée par l'âge à un groupe contrôle de 12 sujets droitiers (5 hommes et 7 femmes) dont l'âge médian était de 71 ans [61 ; 74]. Tous les patients et les sujets ont donné leur consentement libre et éclairé. L'étude a reçu l'avis favorable du comité d'éthique du CHR de Lille.

### **2) Paradigme:**

Les sujets étaient assis sur un fauteuil confortable avec appui-tête, les bras reposant sur des accoudoirs, dans une pièce calme. Ils devaient être détendus et fixer un point devant eux en évitant de cligner des yeux pendant l'enregistrement ce qui est source d'artéfacts EEG. L'enregistrement s'effectuait grâce à un casque haute résolution EEG Quickcap 128 électrodes.

Pour les patients, l'enregistrement s'effectuait sur deux matinées. Une matinée à jeun de traitement par levodopa depuis la veille à minuit : « OFF DRUG », une seconde matinée 45 minutes après la prise de MODOPAR dispersible à la dose d'une fois et demi la 1<sup>e</sup> dose matinale habituelle : « ON DRUG ». Le patient était également à jeun de traitement depuis la veille. L'ordre de réalisation de l'enregistrement sans ou avec levodopa était décidé grâce à un tableau de randomisation sur fichier Excel.

L'enregistrement comprenait trois parties successives :

a) mouvements auto commandés (« actif ») : le sujet était équipé d'un accéléromètre sur l'index droit permettant de repérer le début et la fin mécanique du mouvement. Deux électrodes de surface étaient placées sur l'extenseur propre de l'index droit à deux centimètres d'écart ce qui permettait de repérer par l'électromyogramme, « EMG », la contraction musculaire. Il devait réaliser un mouvement d'extension de l'index droit puis devait le laisser retomber sous l'effet de la gravité. Ces mouvements étaient répétés environ toutes les 10 secondes, 50 fois sans artéfact, le reste du corps étant parfaitement immobile.

b) mouvements passifs (« passif ») : le patient était toujours équipé d'un accéléromètre et d'électrodes d'EMG. Il avait pour consigne de ne pas bouger et de rester le plus détendu possible. Le mouvement passif était réalisé par le manipulateur qui, à l'aide d'un cordon, soulevait l'index du patient et le laissait retomber sous l'effet de la gravité sans que le patient ne puisse voir la manœuvre de manière à ce qu'il n'anticipe pas le mouvement. De la même manière 50 mouvements sans artéfacts étaient réalisés. A noter que l'EMG servait ici à vérifier l'absence de participation active du patient au mouvement.

c) Stimulation électrique sensitive du nerf médian droit (« stimulation électrique du nerf médian »). Une électrode bipolaire placée au poignet délivrait des stimulations d'une durée

de 0,1 ms à une intensité de 90% du seuil moteur (pour éviter des artéfacts dus aux mouvements). Cinquante enregistrements sans artéfact étaient réalisés.

### **3) Enregistrement :**

L'enregistrement de l'EEG s'effectuait à l'aide d'un casque Quickcap muni de 128 électrodes de scalp.



**Figure 7** : le casque Quickcap de 128 électrodes. Vue de profil et de face.

Le cuir chevelu était dégraissé avec de l'acétone et les électrodes posées avec du gel conducteur pour minimiser les impédances (< 5 kOhms). Le casque était posé de manière à ce que l'électrode Cz se situe à mi chemin des lignes bitragiennes et nasion-occiput. Les signaux EMG et de l'accéléromètre étaient enregistrés conjointement. L'électrode de terre était AFz. La fréquence d'échantillonnage du signal EEG était de 512 Hz.

Pour chaque condition d'enregistrement (par exemple « actif on drug »), on obtenait 128 courbes de l'évolution de l'EEG, une courbe de l'évolution de l'EMG et une de l'accéléromètre en fonction du temps, contenant plus de 50 mouvements ou de stimulations sensibles.



#### **4) Traitement du signal :**

Les courbes natives nécessitaient différentes phases de calculs successifs pour être interprétables :

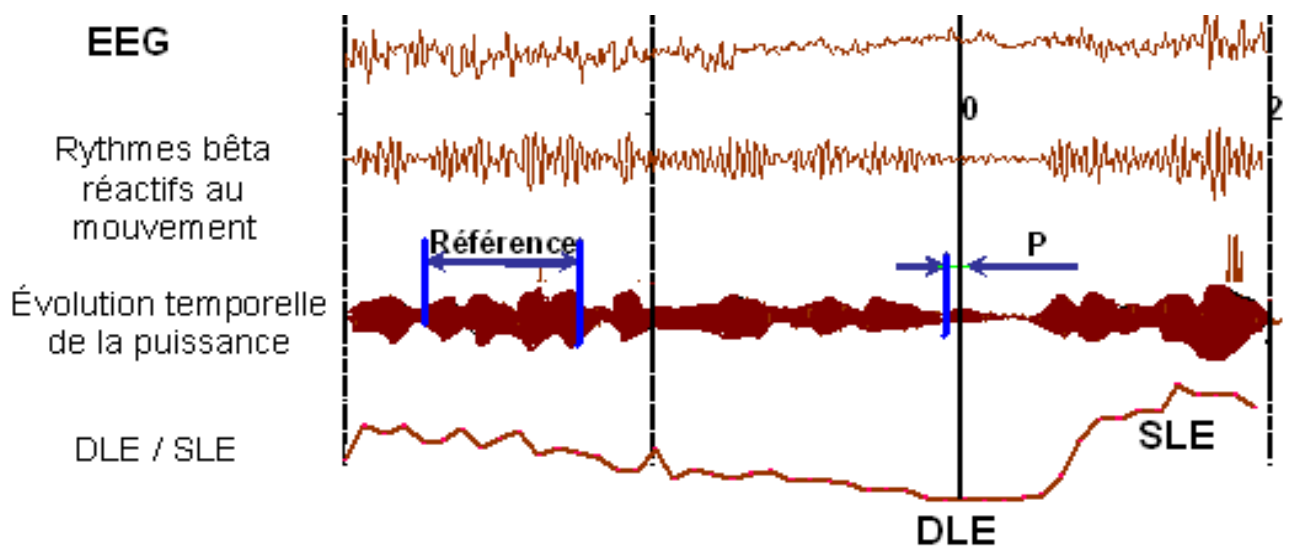
-Détermination des époques EEG : pour les mouvements actifs et passifs, un trigger était disposé à la fin de chaque mouvement mécanique de l'index visualisé par le déclenchement de l'accéléromètre. Cinquante mouvements sans artéfacts (principalement dus aux clignements oculaires) étaient sélectionnés. Étaient conservées les 5 secondes précédant et suivant le mouvement, ce qui déterminait 50 époques de 10 secondes pour chaque condition d'expérience. Concernant la condition d'expérience stimulation sensitive électrique du nerf médian, le marqueur temporel était le choc électrique et étaient conservées 50 stimulations sans artéfacts. Cinquante époques de 10 secondes étaient aussi définies par les 5 secondes précédant et suivant le choc électrique.

-Calcul du Laplacien de surface : il consistait à calculer en fonction du temps, et pour chaque électrode, l'évolution de la valeur du signal en fonction de la moyenne de la valeur du signal des électrodes les plus proches. Cette technique permettait d'éviter de choisir une électrode de référence pour mesurer l'amplitude du signal et permettait ainsi d'améliorer la résolution spatiale du signal.

-Filtrage du signal : les données EEG étaient filtrées dans les bandes de fréquences d'intérêt (13 à 25 Hz pour les rythmes bêta). Des bandes de fréquence plus étroites 13 à 17, 17 à 21, 21 à 25 et 25 à 30 étaient également étudiées.

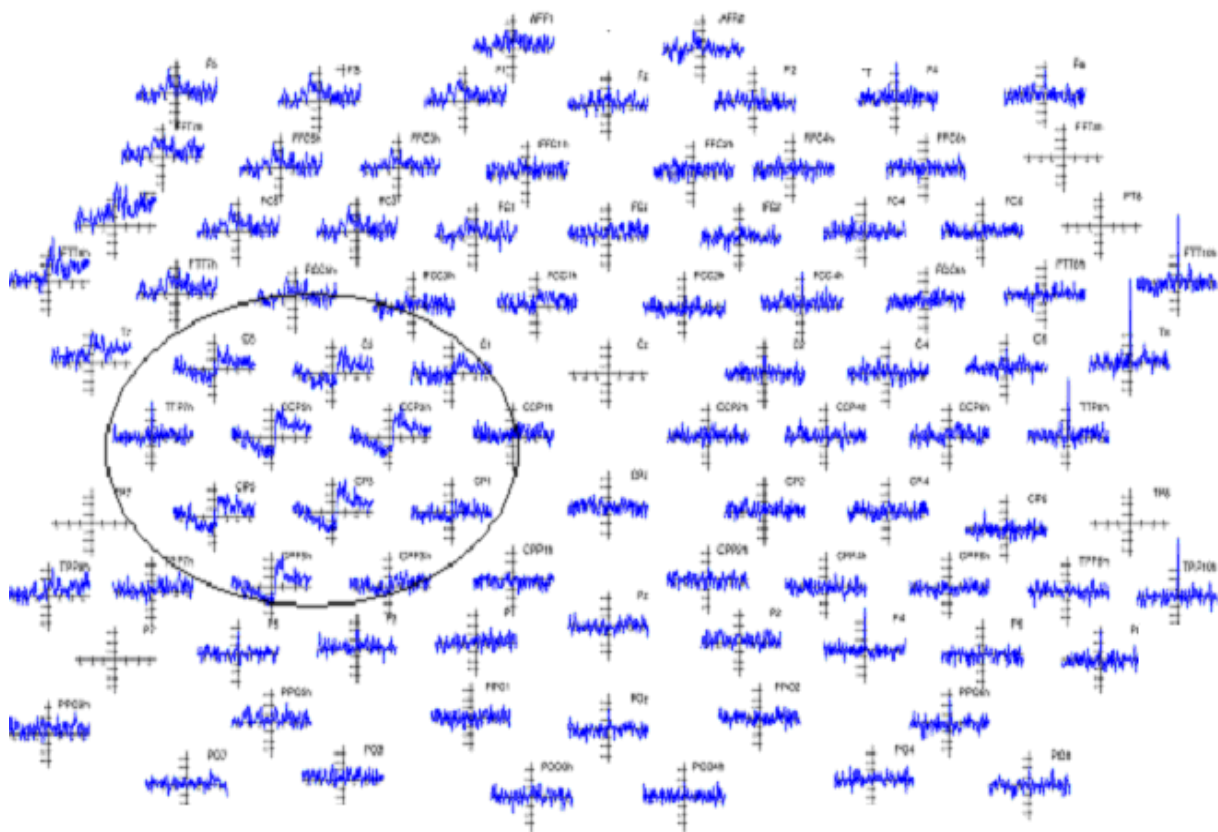
-Calcul de la transformée de Hilbert: il s'agissait de calculer l'évolution de l'aire sous la courbe afin d'obtenir l'évolution temporelle de la puissance du signal et de s'affranchir du problème de valeurs positives ou négatives.

-Calcul de la SLE bêta: il s'agissait d'exprimer la puissance du signal en pourcentage par rapport à une période de référence R comprise entre -3 et -4 secondes avant l'événement (qui est le trigger marquant la fin mécanique du mouvement ou le trigger du choc électrique), selon la formule  $(P-R)/R \cdot 100$ . Une valeur positive correspond donc à une synchronisation et négative à une désynchronisation. Nous obtenons donc 50 époques d'évolution temporelle de la puissance du signal par électrode, par condition d'enregistrement et par sujet.



**Figure 8** : Représentation des séquences principales du traitement du signal avec de haut en bas : la courbe EEG brute, la courbe du rythme bêta après le calcul du laplacien de surface et le filtrage du rythme 13-25 Hz, la courbe de la transformée de Hilbert et la courbe de DLE et SLE bêta (évolution de la puissance du signal).

-Moyennage des époques : pour chaque condition d'enregistrement et chaque sujet (par exemple actif on drug patient 3) nous avons calculé l'évolution moyenne de la puissance du signal en effectuant un moyennage des 50 époques ainsi traitées en se calant sur le trigger de la fin mécanique du mouvement ou choc électrique selon qu'il s'agissait d'un mouvement ou d'une stimulation électrique. Nous avons obtenu une représentation de l'évolution moyenne de la puissance du signal pour chaque électrode et dans chaque condition d'expérience et pour chaque sujet (exemple figure 9). Nous avons pu ainsi localiser la SLE bêta à la surface de la représentation du cuir chevelu de chaque sujet et comparer les anomalies de synchronisation des rythmes bêta en actif par rapport au passif et sensitif chez les sujets sains par rapport aux patients off drug et évaluer l'effet de la levodopa en comparant les groupes off et on drug.



**Figure 9 :** Représentation de l'évolution de la puissance du signal chez un sujet témoin lors

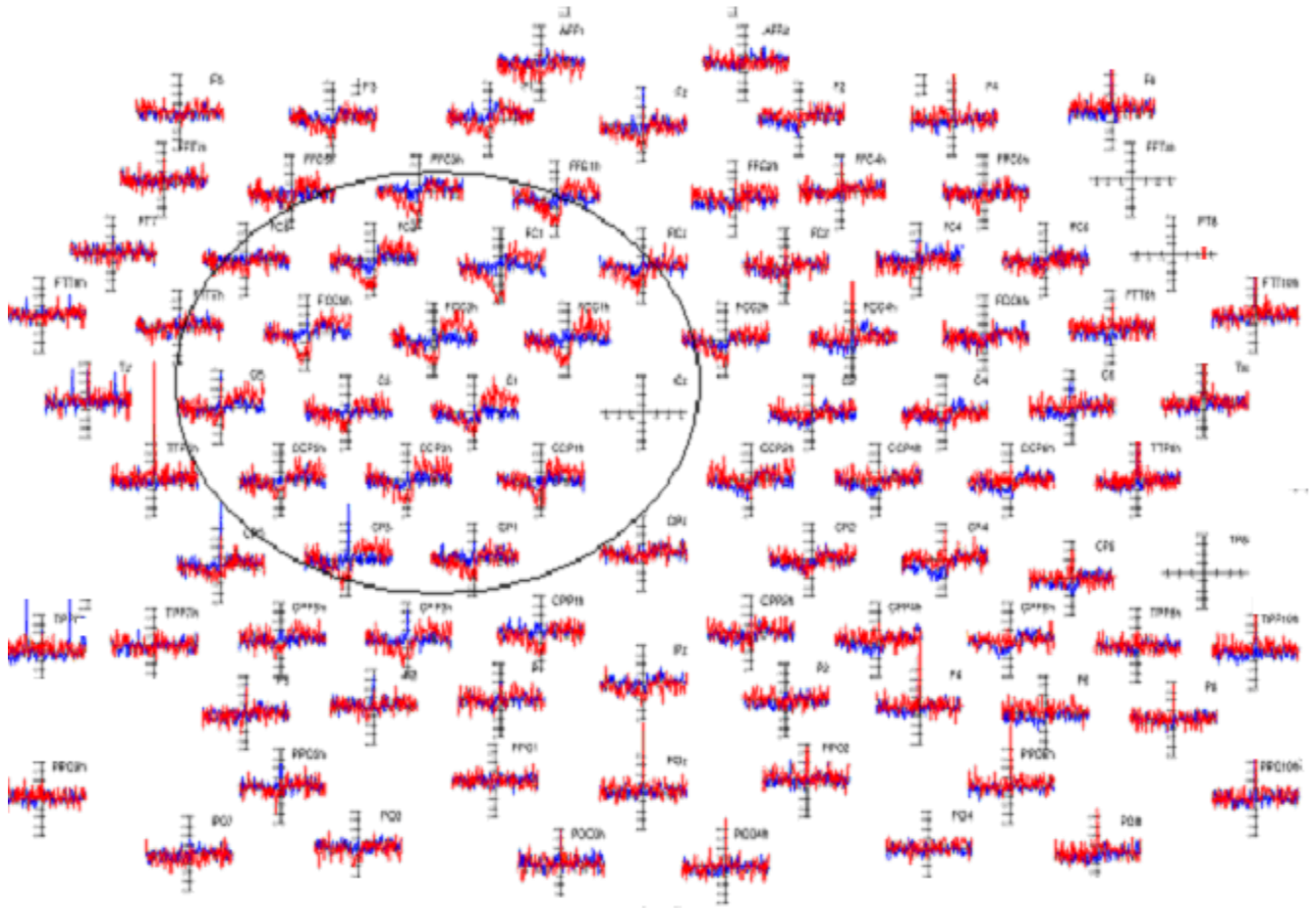
de mouvements auto commandés après moyennage de 50 époques. Les électrodes avec une SLE bêta sont entourées.

-Grand moyennage : il s'agit de calculer l'évolution moyenne de la puissance du signal des groupes patient (moyennage de 13 patients) et témoin (moyennage de 12 témoins) pour chaque électrode et dans chaque condition d'expérience. Nous avons ainsi obtenu 6 ensembles de 128 courbes (une pour chaque électrode) pour le groupe patient : actif on drug/passif on drug/stimulation électrique du nerf médian on drug/actif off drug/passif off drug/ stimulation électrique du nerf médian off drug et 3 ensembles de 128 courbes pour les témoins : actif/passif/ stimulation électrique du nerf médian.

### **5) Représentation des résultats :**

Les résultats ont été représentés sous forme de courbes de moyennage pour chaque sujet dans les différentes conditions d'expérience.

La représentation des courbes de grand moyennage a permis d'analyser visuellement les courbes moyennes de chaque groupe dans chaque condition grâce à la possibilité de double affichage de courbes (figure 10).



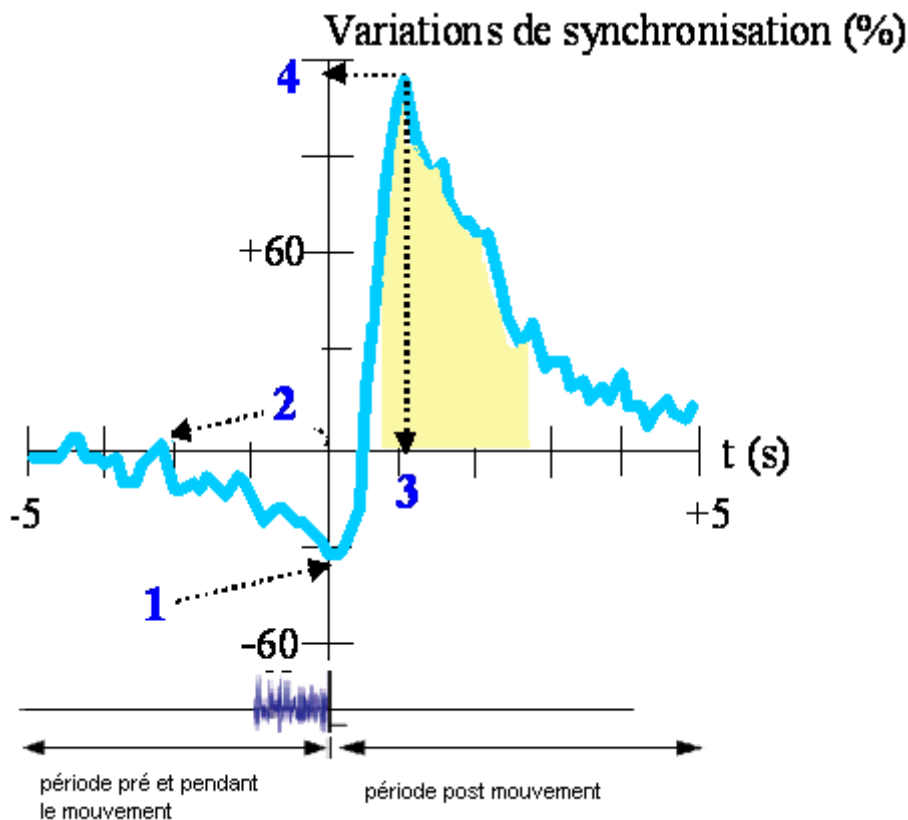
**Figure 10 :** Représentation de l'évolution de la puissance moyenne du signal chez les patients parkinsoniens off drug en bleu et chez les témoins en rouge à l'occasion de mouvements auto-commandés de l'index droit. On constate une SLE bêta controlatérale chez les témoins qui a été entourée et qui est largement diminuée chez les patients parkinsoniens sans traitement.

## **6) Analyses des résultats.**

Pour chaque patient et chaque condition d'expérience les courbes d'évolution de la puissance du signal ont été analysées et ont été notés :

- le nombre d'électrodes avec une DLE bêta au niveau de l'hémisphère gauche et droit.

- l'amplitude (1) et la latence (2) de la DLE bêta (voir figure 11) maximale dans la région d'intérêt qui est l'aire sensori motrice gauche (controlatérale au mouvement) correspondant aux électrodes FCC1h, FCC3h, FCC5h, Cz, C1, C3, C5, CCP1h, CCP3h, CCP5h.
- le nombre d'électrodes avec une SLE bêta au niveau de l'hémisphère gauche et droit.
- l'amplitude (3) et la latence (4) de la SLE bêta maximale dans la région d'intérêt.



**Figure 11** : Repérage de l'amplitude et de la latence au pic de la SLE bêta de l'électrode C1 du patient 3 on drug, suite à des mouvements auto commandés. Le temps 0 désignant la fin de la bouffée EMG, la puissance comprise entre -5s ; 0s correspond à la période précédant et pendant le mouvement et la puissance comprise entre 0 et 5s correspond à la période suivant le mouvement.

## **7) Analyses statistiques.**

L'objectif principal était de comparer l'amplitude de la SLE bêta des patients off drug aux témoins dans les 3 conditions de l'expérience (mouvement actif/passif/stimulation électrique du nerf médian). L'analyse statistique en raison du faible nombre de sujets a consisté en l'utilisation de la méthode de CONOVER qui est un test non paramétrique d'analyse de variance basé sur les rangs. Tout d'abord les effets principaux ont été testés. Si l'effet principal était significatif à un niveau  $p < 0,05$  alors des tests post hoc ont été réalisés utilisant une correction de Bonferoni. L'objectif secondaire était d'évaluer l'effet du traitement par levodopa : un test de Wilcoxon a été réalisé pour chaque condition d'expérience. Par ailleurs pour comparer la DLE bêta lors des mouvements actifs un test de Mann Whitey a été utilisé pour comparer les patients off drug et les sujets contrôles et un test de Wilcoxon pour comparer les patient off et on drug.

## RESULTATS (partie 1)

Aucune SLE bêta n'était enregistrée chez 3 patients et 2 témoins. Chez un témoin les artéfacts de l'accéléromètre étaient trop importants pour permettre une analyse des données. L'étude a donc porté sur 10 patients et 9 témoins sains. L'âge médian des patients était de 69 ans [premier quartile : 65 ; troisième quartile : 72] et l'âge médian de la durée de la maladie était de 6 ans [5; 14]. Une heure après la prise de levodopa dispersible, le score UPDRS III s'est amélioré passant de 17 [14.5; 21.5] à 12 [10; 16]. L'âge médian des témoins était de 69 ans [65; 72].

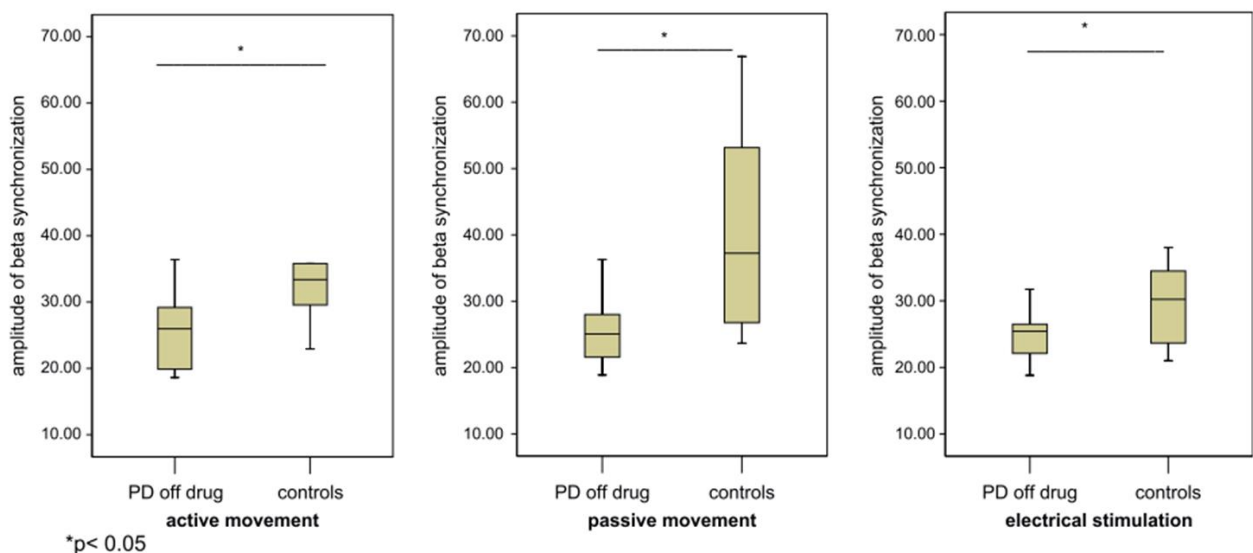
		Mouvement actif (moyenne; DS)		Mouvement passif (moyenne; DS)		Stimulation électrique du nerf médian (moyenne; DS)	
Amplitude de la SLE maximale (%)	Parkinson off drug	24.9	6.7	26.5	5.6	24.9	3.8
	Parkinson on drug	27.8	9.8	29.8	8.2	22.4	8.3
	Témoins	36.8	11.9	40.1	15.7	30.1	6.3
Latence de la SLE maximale (ms)	Parkinson off drug	1.3	0.5	1	0.5	1.1	0.4
	Parkinson on drug	1.5	0.6	0.9	0.4	1.2	0.5
	Témoins	1.04	0.74	1	0.5	0.9	0.4
Nombre d'électrodes présentant une SLE bêta	Parkinson off drug	11.6	12.7	7.6	1.9	4.3	1.6
	Parkinson on drug	12.3	10.1	8.2	2.1	4.1	1.1
	Témoins	14.6	2.7	18.8	2.8	12.1	1.8
Amplitude de la DLE maximale (%)	Parkinson off drug	14.1	4.2				
	Parkinson on drug	25.8	4.2				
	Témoins	30.1	5.2				
Latence de la DLE maximale (ms)	Parkinson off drug	-0.4	0.2				
	Parkinson on drug	-1.9	0.9				
	Témoins	-0.7	0.1				
Nombre d'électrodes présentant une DLE bêta	Parkinson off drug	2.1	0.8				
	Parkinson on drug	4.1	0.8				
	Témoins	7	1.6				

**Tableau 1** : Valeurs moyennes±ds des amplitudes et latences de SLE bêta maximale au sein de l'aire sensori motrice controlatérale au mouvement pour les 3 groupes (Parkinson on drug, off drug et témoins) dans les 3 conditions de l'expérience (mouvement actif, passif et stimulation électrique du nerf médian).



**Comparaison de la SLE bêta chez les patients off drug et les témoins lors des mouvements actifs, passifs et de la stimulation électrique du nerf médian.**

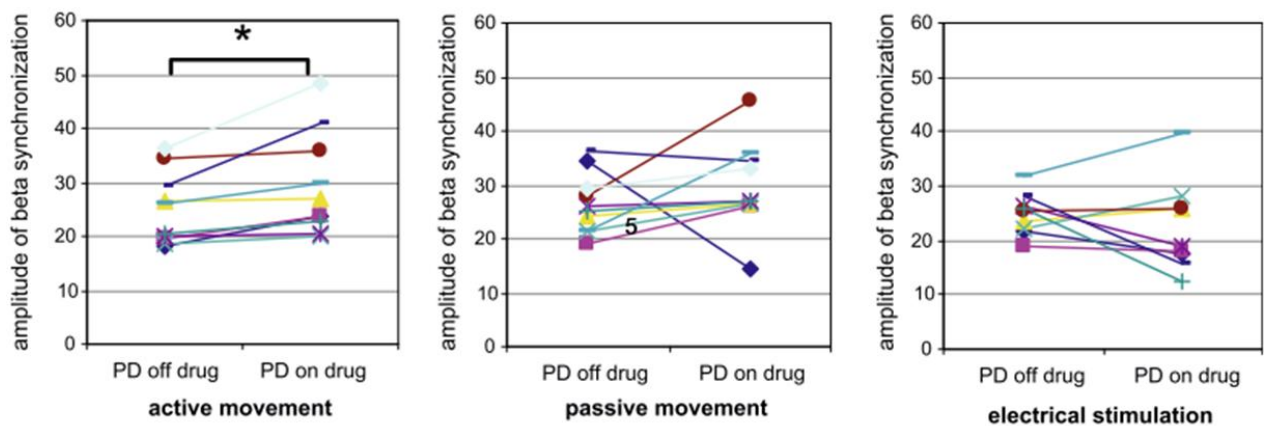
Un effet groupe a été mis en évidence : l'amplitude maximale de la SLE bêta (13-25 Hz) au sein de l'aire sensori motrice controlatérale au mouvement ou la stimulation était différente dans les 2 groupes ( $F=4.695$ ;  $p=0.017$ ). Les analyses post hoc ont montré que la SLE bêta était significativement diminuée chez les patients parkinsoniens off drug par rapport aux témoins dans les 3 conditions de l'expérience (mouvement actif, passif et stimulation électrique du nerf médian). La figure 12 montre cette différence. Il y avait aussi un effet condition: l'amplitude maximale de la SLE bêta au sein de l'aire sensori motrice était plus importante lors des mouvements passifs que lors de la stimulation électrique du nerf médian. Il n'y avait pas de différence significative dans les comparaisons de latence de SLE bêta. Les durées des mouvements actifs et passifs ont par ailleurs été comparées et il n'a pas été montré de différence entre les groupes patients et témoins.



**Figure 12 :** Comparaison de l'amplitude de la SLE bêta maximale en regard de l'aire sensori motrice chez les patients parkinsoniens off drug et les témoins.

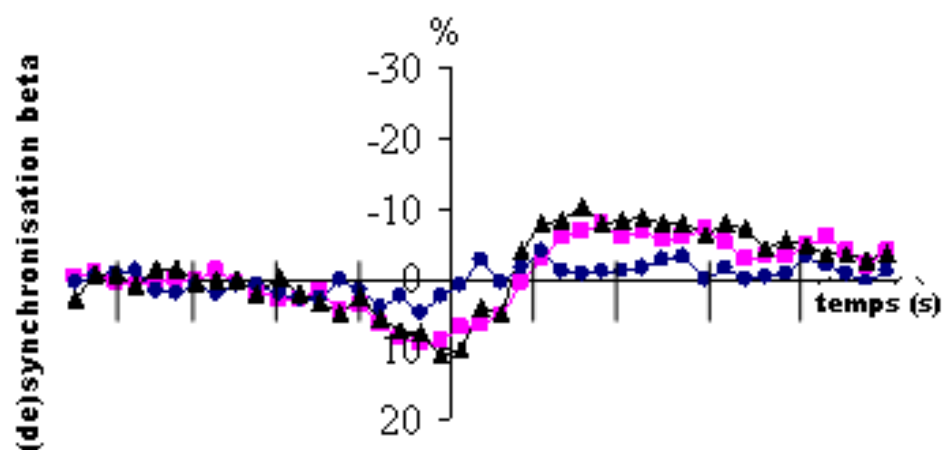
**Effet de la levodopa sur l'amplitude de la SLE bêta lors des mouvements actifs, passifs et de la stimulation électrique du nerf médian.**

Après le mouvement actif, l'amplitude maximale de la SLE bêta au sein de l'aire sensorimotrice controlatérale au mouvement était statistiquement plus élevée après la prise de levodopa ( $z=-2.134$ ;  $p=0.033$ , figure 13). Une légère mais non significative augmentation de l'amplitude de la SLE bêta était notée après la prise de levodopa lors des mouvements passifs ( $p=0,07$ ). Aucune différence n'était notée après la prise de levodopa pour l'amplitude de la SLE bêta générée par la stimulation électrique du nerf médian.

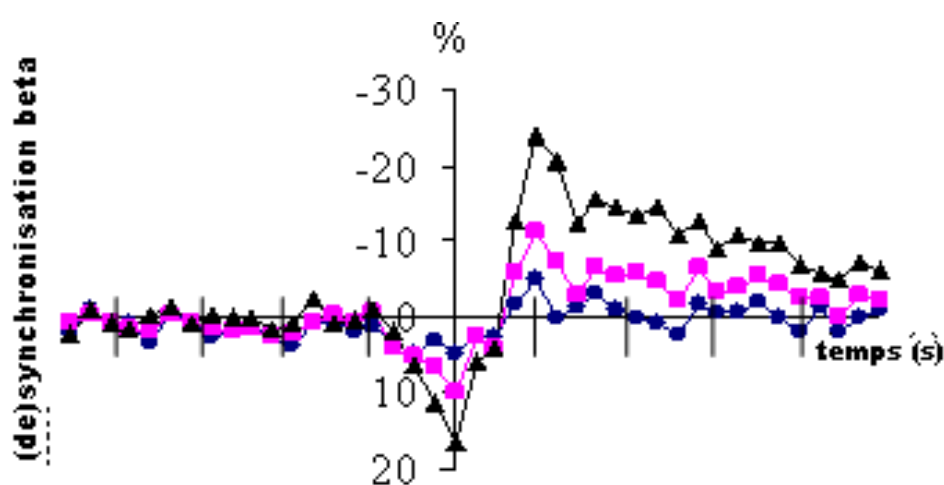


**Figure 13** : Effet de la levodopa sur l'amplitude maximale de la SLE bêta au sein de l'aire sensorimotrice controlatérale au mouvement actif, passif et la stimulation électrique du nerf médian (\* $p=0,033$ ).

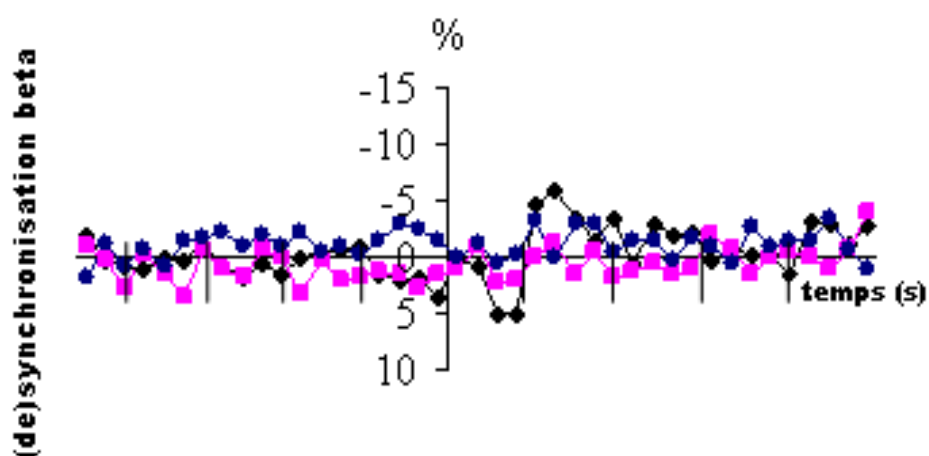
Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes on et off drug lors des comparaisons de latence de SLE bêta maximale au sein de l'aire sensorimotrice et du nombre d'électrodes présentant une SLE bêta. La figure 14 montre les courbes de grand moyennage des 3 groupes dans les 3 conditions de l'expérience au niveau de l'électrode C1 qui est la plus représentative des résultats.



**mouvement actif**



**mouvement passif**



**stimulation électrique du nerf médian**

**Figure 14** : Evolution de la puissance du signal sur l'électrode C1 après un grand moyennage des 3 groupes dans les 3 conditions d'expérience (courbe noire : témoins ; courbe bleue : parkinson off drug ; courbe rose : parkinson on drug)

### ***Nombre d'électrodes présentant une SLE bêta.***

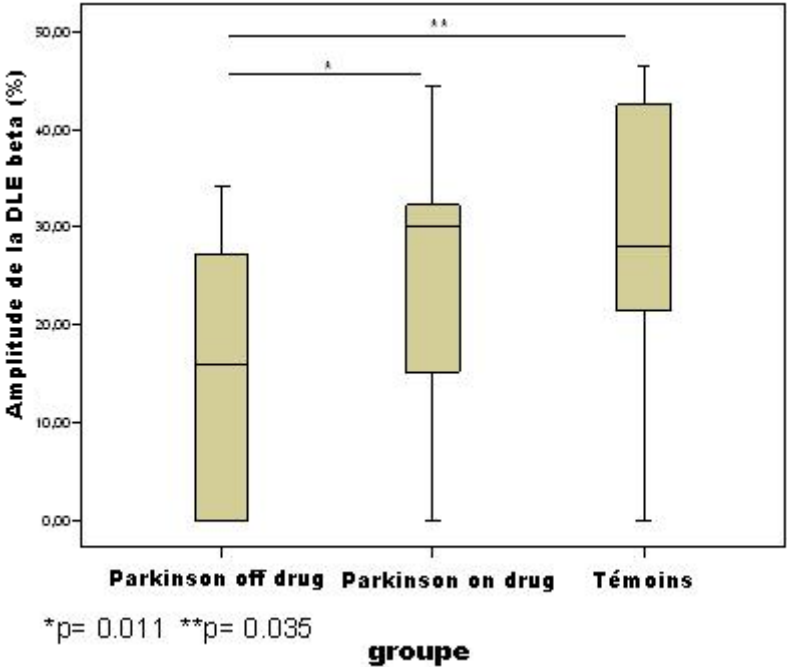
La SLE bêta a été observée en regard des aires sensori motrices bilatérales et prédominant sur l'hémisphère controlatéral à la stimulation sensitive ou au mouvement. Le nombre moyen d'électrodes en regard de l'aire sensori motrice controlatérale chez les patients parkinsoniens off drug était de  $11.6 \pm 2.7$  (moyenne  $\pm$  DS) après les mouvements actifs,  $7.6 \pm 1.8$  après les mouvements passifs et  $4.3 \pm 1.6$  après la stimulation électrique du nerf médian. Chez les témoins ce nombre était de  $14.6 \pm 2.7$  après les mouvements actifs,  $18.8 \pm 2.8$  après les mouvements passifs et  $12.1 \pm 1.8$  après les stimulations électriques du nerf médian. L'analyse statistique a mis en évidence une activation plus diffuse du cortex sensori moteur controlatéral au mouvement et la stimulation électrique entre ces 2 groupes ( $p=0.03$ ). La comparaison du nombre d'électrodes avec une SLE bêta entre les patients on et off drug était en revanche non significative.

### ***La désynchronisation liée à l'événement des rythmes bêta***

La DLE bêta était présente en regard des aires sensori motrices de manière bilatérale à prédominance controlatérale au mouvement ou à la stimulation électrique. L'amplitude maximale de la DLE bêta au sein de l'aire sensori motrice controlatérale était plus élevée chez les témoins que chez les patients off drug ( $p=0.035$ ). Le nombre d'électrodes avec DLE bêta était plus élevé chez les témoins que chez les patients off drug ( $p=0.017$ ). La latence de la DLE bêta avait une tendance non significative ( $p=0.113$ ) à être plus faible chez les patients off drug que chez les témoins.

L'amplitude maximale de la DLE bêta était significativement plus élevée ( $p=0.011$ ) après la prise de levodopa chez les patients parkinsoniens et le nombre d'électrodes avec DLE bêta était significativement plus élevé ( $p=0.02$ ). Après la prise de levodopa, la latence de DLE

bêta était par ailleurs plus élevée ( $p= 0.05$ ). La figure 15 montre l'amplitude de la DLE bêta dans les 3 groupes lors des mouvements actifs.



**Figure 15** : Comparaison de l'amplitude maximale de la DLE bêta en regard de l'aire sensorimotrice controlatérale au mouvement actif chez les patients parkinsoniens on drug, off drug et les témoins.

## **DISCUSSION (partie 1)**

Rappel des résultats principaux : notre première partie de l'étude a mis en évidence un effondrement de la SLE bêta dans la maladie de Parkinson après un mouvement actif, passif et une stimulation électrique du nerf médian. La levodopa a amélioré seulement la SLE bêta lors du mouvement actif associée à l'amélioration de la DLE bêta.

### **Anomalies du traitement cortical des afférences somesthésiques dans la maladie de Parkinson**

Une diminution de la SLE bêta après un mouvement actif a déjà été décrite dans la maladie de Parkinson à un stade avancé (Pfurtscheller *et al.*, 1998b; Devos *et al.*, 2003; 2006; Tamas *et al.*, 2003). Notre étude vient confirmer ce déficit à un stade précoce (UPDRS III moyen à 17 et durée moyenne de la maladie de 5 ans) qui était suspectée même présymptomatique dans l'étude des apparentés du 1<sup>er</sup> degré des patients parkinsoniens présentant une forme familiale de la maladie (Delval *et al.*, 2006). L'explication selon laquelle un gating anormal des afférences proprioceptives généré par le mouvement et qui serait anormalement prolongé a été proposé pour expliquer cette SLE bêta déficiente (Contreras-Vidal et Stelmach, 1995 ; Labyt *et al.*, 2003 ; Devos *et al.*, 2005). Néanmoins notre étude montre aussi un déficit de la SLE bêta dans les conditions de mouvement passif et de stimulation électrique de nerf périphérique sous le seuil moteur (qui ne sont pas source de gating induit par le mouvement). Il semblerait donc que la SLE bêta « active » représentant la mise au repos du cortex en fin de mouvement actif (ou imaginaire) soit déficiente dans la maladie de Parkinson tout comme la SLE bêta « sensitive » qui représente l'inhibition du cortex moteur primaire par les afférences somesthésiques générées par le mouvement depuis les récepteurs sensitifs articulaires et musculaires. Etant donné que l'origine de la SLE bêta a été

localisé au niveau du cortex moteur primaire en étude de modélisation du dipôle source, en magnéto encéphalographie ou en EEG de surface (Pfurtscheller *et al.*, 1996; Salmelin et Hari, 1994), nous pouvons suggérer que cette SLE bêta active et sensitive déficiente dans la maladie de Parkinson reflète un traitement cortical anormal des afférences proprioceptives. La localisation de la SLE bêta sensitive lors de la stimulation somesthésique des différents segments de membres correspond également bien à l'organisation somatotopique du cortex moteur primaire (Gaetz et Cheyne, 2006). Par ailleurs, l'onde N20 des potentiels évoqués somesthésiques qui reflète l'activation du cortex sensitif primaire n'est pas anormale dans la maladie de Parkinson (Garcia *et al.*, 1995; Rossini *et al.*, 1989) ce qui suggère que les afférences somesthésiques ne sont pas diminuées dans cette maladie. Il est à noter que la normalité dans la maladie de Parkinson de la composante N30 plus tardive d'origine frontale est controversée avec des résultats divergents selon les études (Garcia *et al.*, 1995; Rossini *et al.*, 1989). Ce traitement cortical déficient des afférences proprioceptives générées par le mouvement et utilisées pour le guider pourrait être mis en relation avec les troubles de la sensibilité discriminatoire et kinesthésique décrits dans la maladie (Schneider *et al.*, 1986, Fellows *et al.*, 1998; Sathian *et al.*, 1997 ; Demirci *et al.*, 1997; Rickards and Cody 1997; Zia *et al.*, 2000; Maschke *et al.*, 2003). Il a par ailleurs été suggéré un traitement cortical des afférences visuelles et sensibles déficient dans la maladie de Parkinson en utilisant la même technique de SLE bêta avec un protocole de pointage visuoguidé (Labyt *et al.*, 2003). D'autres techniques ont également souligné cette baisse de l'activation corticale sensori motrice dans la maladie de Parkinson. Tout d'abord, en 3D  $^2\text{H}-^{15}\text{O}$ -PET scan, en réponse à un stimulus vibratoire d'un membre supérieur, le débit sanguin cérébral du cortex sensori moteur, du thalamus et du pallidum controlatéraux était diminué par rapport aux sujets sains alors qu'il existait une augmentation du débit sanguin cérébral dans les aires sensibles

ipsilatérales (Boecker *et al.*, 1999). Une autre étude en TEP scan a mis en évidence une hypoactivation des cortex sensori moteurs lors des tâches de discrimination somesthésiques d'objets cubiques (Weder *et al.*, 2000). Les études en IRM fonctionnelle ont des résultats assez contradictoires avec tantôt une augmentation, tantôt une diminution de l'activation des aires sensori motrices dans la maladie de Parkinson, en rapport avec des stimulations somesthésiques (Sabatini *et al.*, 2000; Pelled *et al.*, 2005). Il est par ailleurs intéressant de noter que la SLE bêta a été décrite comme étant le reflet d'une notification corticale de l'arrivée d'informations somesthésiques permettant d'ouvrir des canaux sensitifs ayant une organisation somatotopique qui permettraient de préparer la zone adaptée du cortex moteur à traiter l'information somesthésique qui n'a pas encore atteint le cortex (Stancak *et al.*, 2006). En effet, l'amplitude de la SLE bêta n'augmente pas avec l'intensité de la stimulation ce qui ne suggère pas une discrimination sensitive (Stancak *et al.*, 2003). L'effet sur l'excitabilité du cortex moteur est par ailleurs inhibiteur à cet intervalle de temps (Chen *et al.*, 1999) ce qui pourrait signifier une préparation corticale aux afférences somesthésiques qui suivent. Il est à noter que la stimulation par potentiels évoqués lasers qui recrutent les fibres C et A delta et empruntent les voies de la sensibilité extra lémniscale ne sont pas associées à une SLE bêta (Raij *et al.*, 2004). La SLE bêta « active » mise en évidence à l'occasion d'un mouvement auto commandé ou imaginaire pourrait donc refléter la préparation du cortex sensori moteur de manière somatotopique à recevoir des informations proprioceptives d'un segment de membre pour adapter le mouvement programmé ou imaginé alors que la SLE bêta « sensitive » reflèterait l'arrivée des afférences proprioceptives les plus rapides au cortex sensori moteur et déclenchant la même préparation focalisée corticale à réaliser une ISM. Le fait que ces deux aspects de la SLE bêta soient diminués dans la maladie de Parkinson peut faire suggérer que la dégénérescence



mésencéphalique associée à un dysfonctionnement des ganglions de la base entraîne une baisse de cette capacité à préparer ces canaux sensitifs somatotopiques préparant une ISM corticale focalisée efficace. La SLE bêta pourrait donc être le reflet de cette capacité déficiente et être le reflet indirect d'une mauvaise adaptation du mouvement en cours et donc de l'akinésie. Certains auteurs ont par ailleurs exprimé l'hypothèse selon laquelle le rôle d'une synchronisation serait d'améliorer l'efficacité post synaptique ciblée dans l'espace (Cassidy *et al.*, 2002), ce qui est en accord avec cette même idée d'un renforcement focalisé du traitement cortical des afférences somesthésiques au niveau du cortex moteur primaire en fin de mouvement imaginé ou réel et qui serait déficient dans la maladie de Parkinson. Par ailleurs, les ganglions de la base ont été supposés avoir une fonction d'analyseur sensoriel multimodal pour les systèmes moteurs en transformant les informations sensorielles en forme adaptée pour guider le mouvement (Lidsky *et al.*, 1984). Cette hypothèse était principalement basée sur des études sur l'animal (le chat) qui ont montré une grande réactivité des ganglions de la base lors de stimulations sensorielles principalement somesthésiques et des modifications de réflexes de prédation déclenchés par la stimulation des ganglions de la base (Lidsky *et al.*, 1984). On pourrait imaginer que dans la maladie de Parkinson, cette fonction d'analyseur sensoriel est déficiente et qu'elle est responsable d'une mauvaise mise en place de la SLE bêta corticale qui témoignerait d'une ISM déficiente pendant la réalisation du mouvement.

Sur le plan de la localisation sur le scalp, la SLE bêta était présente dans notre étude de manière bilatérale à prédominance controlatérale à la stimulation conformément aux études chez les sujets sains (Stancak *et al.*, 2003; Jurkiewicz *et al.*, 2006; Houdayer *et al.*, 2006) et les patients parkinsoniens (Pfurtscheller *et al.*, 1998, Devos *et al.*, 2003). Néanmoins, nous avons observé un plus faible nombre d'électrodes avec SLE bêta dans le groupe de patients

off drug que les témoins après les mouvements actifs, passifs et les stimulations du nerf médian. Ce résultat est en adéquation avec la baisse de l'amplitude de la SLE bêta puisque chez les sujets sains les électrodes adjacentes au cortex sensori moteur avaient une SLE bêta diminuée mais présente alors que chez les patients parkinsoniens qui avaient une amplitude de SLE diminuée en regard des aire sensori motrices ces électrodes adjacentes avec SLE bêta étaient moins nombreuses. Toutefois une ISM utilisant un réseau neuronal cortical plus restreint pourrait aussi être évoqué.

Par ailleurs, dans notre étude, il n'y avait pas d'effet inter groupe significatif ni inter condition en terme de latence de pic de SLE bêta comme décrit dans de précédents travaux (Pfurtscheller *et al.*, 1998b ; Devos *et al.*, 2003 ; Labyt *et al.*, 2005). Les mouvements passifs étaient associés à une SLE bêta plus élevée surtout chez les sujets témoins. Ce résultat est probablement du au fait que le manipulateur effectuait des mouvements plus amples d'extension passive de l'index et que celui-ci retombait plus lourdement sur la table ce qui générait une augmentation des afférences proprioceptives.

### **Limitations de l'étude**

Trois des 13 patients enregistrés et 2 des 12 contrôles ne présentaient pas de SLE bêta et n'ont de ce fait pas été inclus. Cette proportion est plus élevée que celle observée dans les études en DLE/SLE (Pfurtscheller *et al.*, 1997; Cassim *et al.*, 2001). L'âge élevé de notre population (69 ans de moyenne) explique en partie ce taux car l'amplitude de la SLE bêta diminue avec l'âge (Labyt *et al.*, 2004).

## **L'effet de la levodopa sur le traitement cortical des afférences somesthésiques étudié en SLE bêta**

Notre étude a montré que la levodopa permet une restauration partielle de la baisse de l'amplitude de la SLE bêta après un mouvement actif mais n'a pas d'effet sur la SLE bêta après stimulation électrique du nerf médian. Il existait par ailleurs une augmentation de la latence et de l'amplitude de la DLE bêta après levodopa lors des mouvements actifs. Après un mouvement passif, il existait une légère amélioration de la SLE bêta non significative. La réversibilité de la baisse d'amplitude de la SLE bêta après un mouvement actif a déjà été décrite chez des patients plus évolués et interprétée comme une restauration de la désactivation corticale motrice (Devos *et al.*, 2003, 2006a) alors que la restauration de la DLE bêta après levodopa a également été mise en évidence et supposée refléter une amélioration de l'activation du cortex moteur (Defebvre *et al.*, 1998; Devos *et al.*, 2003). Une étude en IRM fonctionnelle a de même mis en évidence une hypoactivité du cortex sensori moteur lors de mouvements actifs chez des patients parkinsoniens de novo corrigée après une administration aigue de levodopa (Buhmann *et al.*, 2003). La SLE bêta « active » semble donc dopa sensible et semble donc refléter « l'idling state » décrit par Pfurtscheller. Alors que la SLE bêta « sensitive » n'est pas dopa sensible et refléterait plus spécifiquement le traitement cortical des afférences somesthésiques dans le cadre d'une ISM. Il est à noter toutefois que l'augmentation de la SLE bêta « active » après levodopa pourrait être la conséquence d'une diminution de la rigidité qui a pour conséquence de réaliser des gestes plus amples avec une augmentation de la stimulation des récepteurs articulaires et musculaires et de ce fait augmenterait les afférences proprioceptives. Cependant cette hypothèse semble moins probable car l'amélioration de la rigidité serait aussi constatée au cours du geste passif qui deviendrait plus ample et plus long, ce qui n'a pas été constaté. La

discrète élévation de la SLE bêta passive après levodopa pourrait avoir la même explication. Néanmoins la levodopa n'a pas amélioré la SLE par stimulation électrique du nerf médian à un seuil infra moteur ce qui suggère l'absence d'amélioration de l'ISM telle qu'étudiée par la SLE bêta sensitive. D'un point de vue clinique, l'effet de la levodopa sur le traitement des afférences sensibles est controversé. En effet, quelques études ont mis en évidence une amélioration des performances sensibles. C'est le cas notamment d'une étude sur la discrimination spatiale qui était diminuée chez les patients off drug par rapport aux témoins et améliorée après un traitement dopaminergique (Shin *et al.*, 2005). C'était également le cas dans une étude sur des mouvements de ciblage chez des patients parkinsoniens qui normalisaient leur performances après levodopa (Almeida *et al.*, 2005). Une autre étude sur l'instabilité posturale n'a montré qu'un discret effet de la levodopa (Jacobs and Horak, 2006). Il a en effet été mis en évidence que dans la maladie de Parkinson, après une perturbation externe de la stabilité posturale, le pas compensateur était trop court et que celui-ci était dû à une intégration proprioceptive anormale. La levodopa n'a que discrètement amélioré la réponse chez les patients les plus sévères et ne l'a pas modifié chez les patients les plus légèrement atteints (Jacobs and Horak, 2006). Cette réponse hétérogène (aggravation, amélioration ou absence d'effet) des performances somesthésiques fut également montrée dans une étude sur des mouvements de ciblage en 3 dimensions qui sont déficients dans la maladie de Parkinson (Mongeon *et al.*, 2009). Une étude sur la kinesthésie a montré en revanche une aggravation des performances de 30% sous levodopa (O'Suilleabhain *et al.*, 2001). Cette aggravation de la kinesthésie par la levodopa a par ailleurs été proposée comme une des hypothèses de la survenue des dyskinésies de pic de dose (O'Suilleabhain *et al.*, 2001). Il est à noter que ces paradigmes testent autant le mouvement volontaire, la rigidité que la proprioception. L'effet bénéfique de la levodopa

peut être attribué pour une bonne part à l'amélioration de l'akinésie et de la rigidité. Les tests purement passifs somesthésiques (kinesthésie, SLE bêta passive et par stimulation du nerf médian sous le seuil moteur) ne montrent pas d'amélioration ou une aggravation. La SLE bêta sensitive et la kinesthésie qui sont déficientes dans la maladie de Parkinson et non améliorées par la levodopa pourraient être l'expression de l'altération des voies non dopaminergiques et donc de la part non dopasensible de l'akinésie. Il est à noter que les troubles sensitifs classiquement décrits par les patients à type de douleurs, de paresthésies, de dysesthésies pourraient être également expliqués par ces troubles. Ils pourraient, en outre, être expliqués par une physiopathologie différente. En effet, puisque certains troubles s'améliorent sous levodopa, ils pourraient être secondaires à une activité dopaminergique diminuée au sein du striatum à l'origine d'une mauvaise sélection des afférences sensibles (Jury *et al.*, 2010).

En conclusion, cette 1<sup>e</sup> partie a permis de mettre en évidence une atteinte de l'ISM chez les patients parkinsoniens avec une baisse de la SLE bêta lors de mouvements actifs mais aussi lors de stimulations purement sensitives avec des mouvements passifs et des stimulations électriques du nerf médian. La levodopa a permis d'améliorer la part de désactivation corticale avec l'amélioration de la SLE bêta active mais n'a pas modifié la SLE bêta purement sensitive. L'objectif de la 2<sup>nd</sup>e partie est d'identifier ces anomalies de l'ISM par la TMS.

## **PARTIE 2 : ETUDE DE L'EXCITABILITE DU CORTEX MOTEUR PRIMAIRE ET DE SA MODULATION PAR LES AFFERENCES PROPRIOCEPTIVES AU COURS DU VIEILLISSEMENT NORMAL ET DANS LA MALADIE DE PARKINSON PAR LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE**

### **INTRODUCTION (partie 2)**

#### **1) La stimulation magnétique transcrânienne**

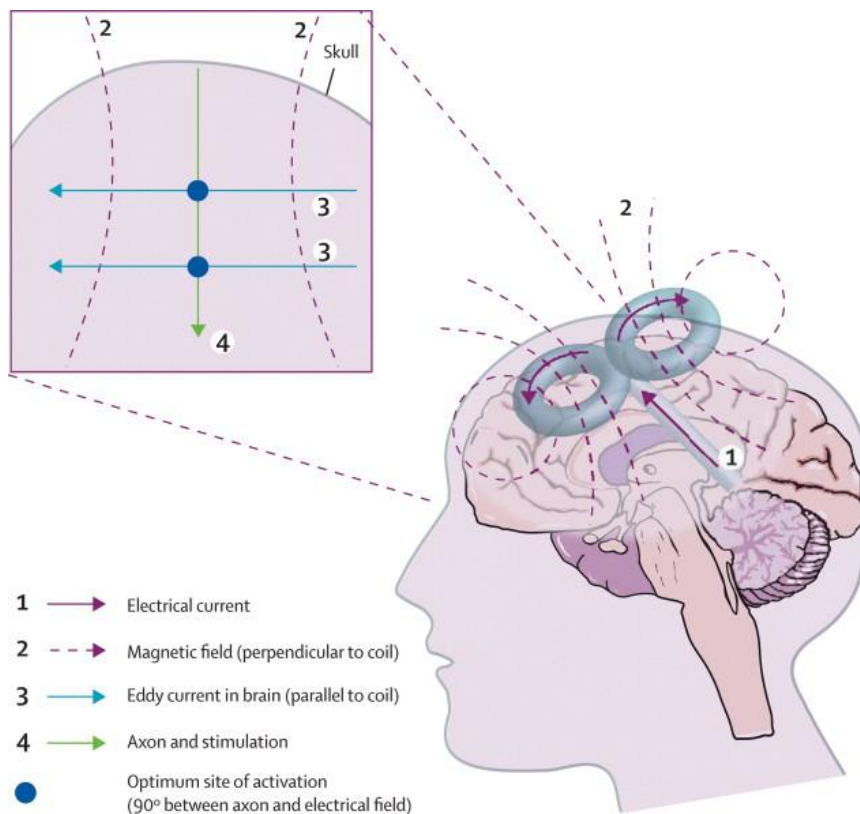
Introduite en 1985 par Barker et collaborateurs, la TMS est un outil non invasif, non douloureux qui permet d'étudier l'excitabilité du cortex cérébral (Barker *et al.*, 1985). Le principe consiste à faire passer un courant électrique très bref et intense (5000 A) dans une bobine qui crée un champ magnétique (jusqu'à 2 teslas) qui est peu atténué par la voûte crânienne et le scalp. Plusieurs sondes existent avec un modèle circulaire ou en forme de « 8 » qui permet une stimulation plus focale (au point d'intersection des 2 anneaux) et qui est la plus fréquemment utilisée.



**Figure 16** : Bobine de stimulation en forme de « 8 » et stimulateur.

Appliqué sur le scalp, ce champ magnétique permet d'induire un courant électrique parallèle à la sonde au niveau des structures nerveuses excitables sous jacentes situées à faible distance sous la bobine (figure 17). Lorsque la TMS est appliquée en regard du cortex moteur

primaire avec une intensité de stimulation suffisante, on enregistre en électromyographie de surface sur l'hémicorps controlatéral un potentiel évoqué moteur (PEM). Lorsque la TMS est appliquée en regard du cortex moteur à intensité juste au dessus du seuil, les neurones pyramidaux sont activés de manière transsynaptique par l'intermédiaire d'interneurones excitateurs et créent des ondes I (indirectes) transmises au faisceau pyramidal et qui ont une périodicité d'environ 1,5 ms correspondant au délai requis pour les décharges synaptiques (Di Lazzaro *et al.*, 2003 ; Reis *et al.*, 2008). La 1<sup>e</sup> onde I (I1) reflèterait l'activation d'un axone faisant une synapse unique sur le faisceau cortico spinal alors que les ondes I2 et I3 seraient générées par des circuits polysynaptiques locaux (Reis *et al.*, 2003). Si l'on augmente l'intensité de stimulation, la latence des PEM est plus courte à cause d'une activation directe (onde D) des neurones pyramidaux. En fonction de l'intensité de stimulation, de l'activation des muscles cibles et du conditionnement des PEM, plusieurs paramètres peuvent être étudiés.



**Figure 17** Activation neuronale induite par la TMS. Le courant électrique dans la sonde de stimulation et le courant électrique induit dans le cerveau par le champ magnétique sont dans le même plan tangentiel à la surface du scalp. Les points en gras dans l'encadré indiquent les sites d'activation neuronale optimaux. (càd à un angle de 90° entre le champ électrique cérébral et les axones). D'après Edwards et al., 2008.

### Seuils moteurs

Lorsque le muscle enregistré est au repos, le seuil moteur passif (SMP) est défini par l'intensité nécessaire pour obtenir dans 50 % des cas une amplitude de 50 à 100  $\mu\text{V}$  sur 20 essais consécutifs (Rossini *et al.*, 1994). Lorsqu'il est obtenu avec un muscle légèrement activé, on parle de seuil moteur actif (SMA) qui est plus bas (Hufnagel *et al.*, 1991). Le seuil moteur reflète les propriétés d'excitabilité membranaire des différentes cellules de la voie corticospinale (neurones pyramidaux, interneurons inhibiteurs, excitateurs, motoneurone spinal) (Ziemann *et al.*, 1996). Ce seuil varie en fonction des influences excitatrices ou



inhibitrices qui s'exercent sur les cellules pyramidales. Il a été largement utilisé pour évaluer l'excitabilité corticale notamment dans la maladie de Parkinson (Cantello *et al.*, 2001).

### **Amplitude des PEM**

L'amplitude pic à pic ou la surface de la réponse redressée lors d'une stimulation à intensité donnée (par exemple 120% du seuil moteur) donne une évaluation de l'excitabilité de la voie cortico spinale. Néanmoins, cette valeur varie beaucoup en fonction d'un déplacement minime de la sonde, d'une légère activation musculaire et est l'objet d'une grande variabilité intra sujet et inter essai. Les courbes de recrutement donnent une idée plus précise de l'excitabilité corticale en mesurant l'amplitude des PEM en fonction d'une intensité croissante de stimulation (Devanne *et al.*, 1997). Sont alors mesurés le seuil, la pente et le plateau de la courbe de forme sigmoïde (Devanne *et al.*, 1997).

### **Les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux (figures 18 et 19)**

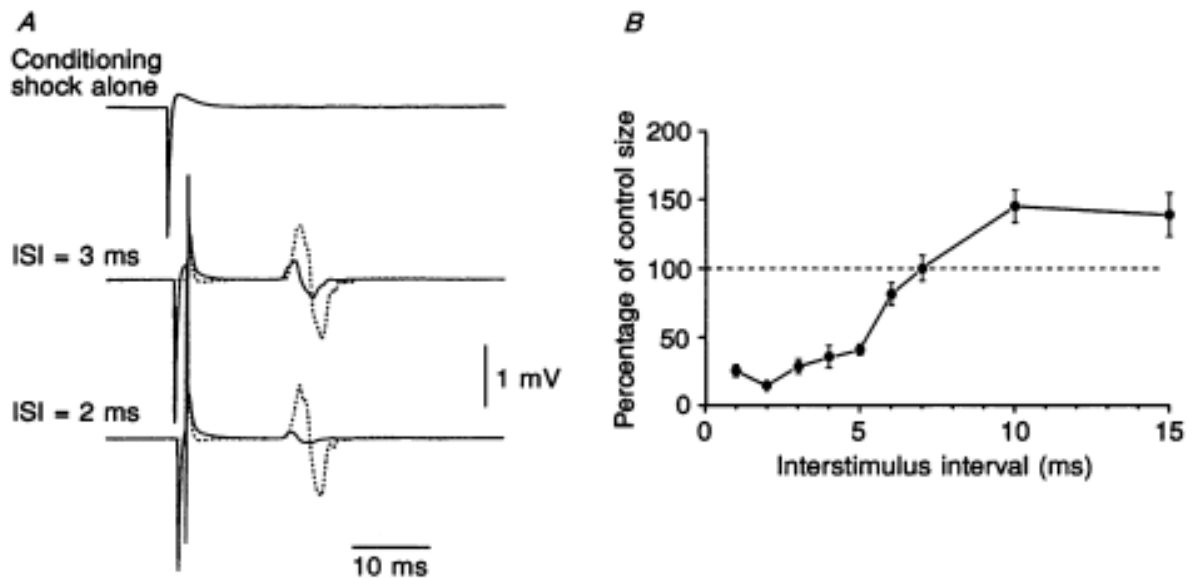
#### **1. Facilitation intra corticale / intra cortical facilitation (ICF)**

Lorsque deux stimuli sont délivrés (un stimulus conditionnant infra liminaire précédant le stimulus test supra liminaire) avec un intervalle inter stimulation (IIS) compris entre 11 et 20 ms, le stimulus test engendre un PEM augmenté d'amplitude par rapport à un PEM contrôle non conditionné (Kujirai *et al.*, 1993). Cette facilitation est liée à l'activation de réseaux corticaux facilitateurs glutamatergiques (Ziemann *et al.*, 1998).

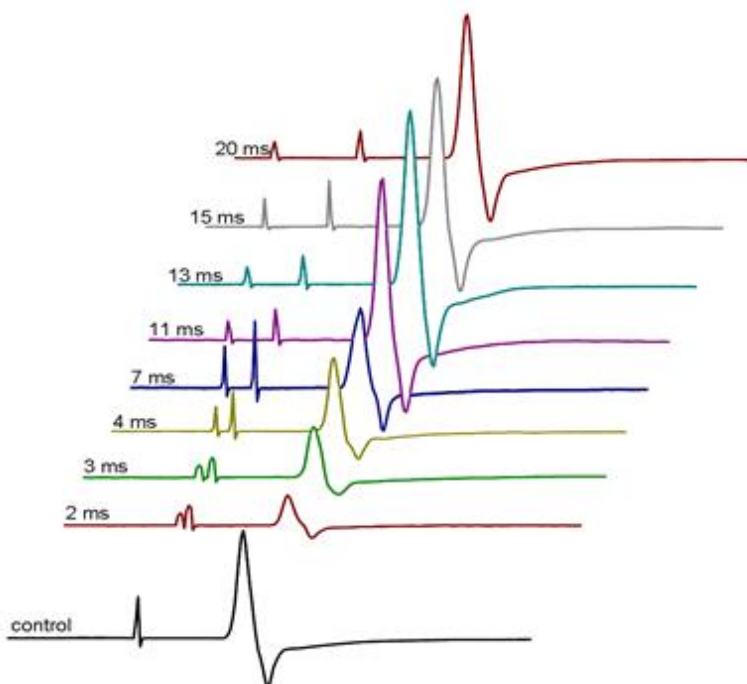
#### **2. Inhibition intra corticale / short latency intra cortical inhibition (SICI)**

De la même manière, lorsque l'IIS est de 2 à 5 ms, le stimulus test est diminué par rapport à un stimulus contrôle non conditionné (Kujirai *et al.*, 1993). La SICI serait liée à l'activation d'interneurones inhibiteurs locaux GABA A à bas seuil (Ilic *et al.*, 2002). La stimulation

conditionnante induirait un potentiel post synaptique inhibiteur au niveau des neurones corticospinaux via des interneurones gabaergiques (Kujirai et al, 1993 ; Ilic et al, 2002).



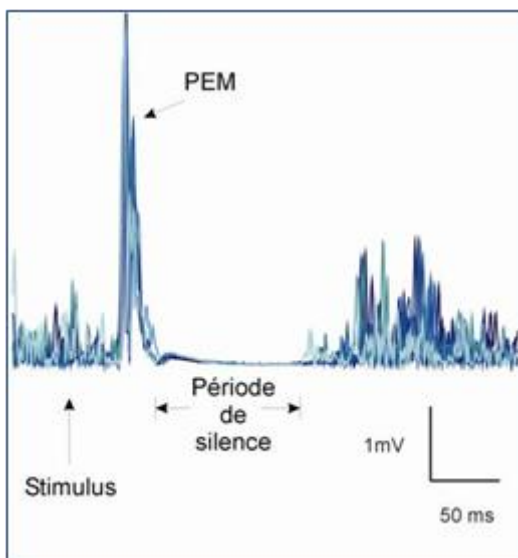
**Figure 18** : Représentation de la SICI à 2 et 3 ms (à gauche, la courbe en pointillés montre l'amplitude du PEM non conditionné alors que la courbe en trait plein montre l'amplitude abaissée après un choc conditionnant de 3 et 2 ms). La courbe à droite montre les amplitudes des PEM conditionnés représentées en pourcentage du PEM contrôle en fonction des IIS. D'après Kujirai *et al.*, 1993.



**Figure 19** : Potentiels évoqués moteurs obtenus en double choc avec des intervalles inhibiteurs (2 à 4 ms) et facilitateurs (11 à 20 ms) par rapport au PEM contrôle

### 3. Période de silence ou silent period (SP)

Elle correspond à l'interruption du signal électromyographique d'un muscle en contraction tonique déterminée par une stimulation corticale motrice et qui fait suite au PEM (Fuhr *et al.*, 1991) (figure 20). Elle est d'une durée de 50 à 200 ms et correspond à la mise en jeu d'interneurones inhibiteurs GABA B intra corticaux (Lefaucheur *et al.*, 2005a). Intervient également un processus spinal lié à la période réfractaire des motoneurones  $\alpha$  activés par le stimulus et l'inhibition récurrente de ces neurones par les interneurones de Renshaw.



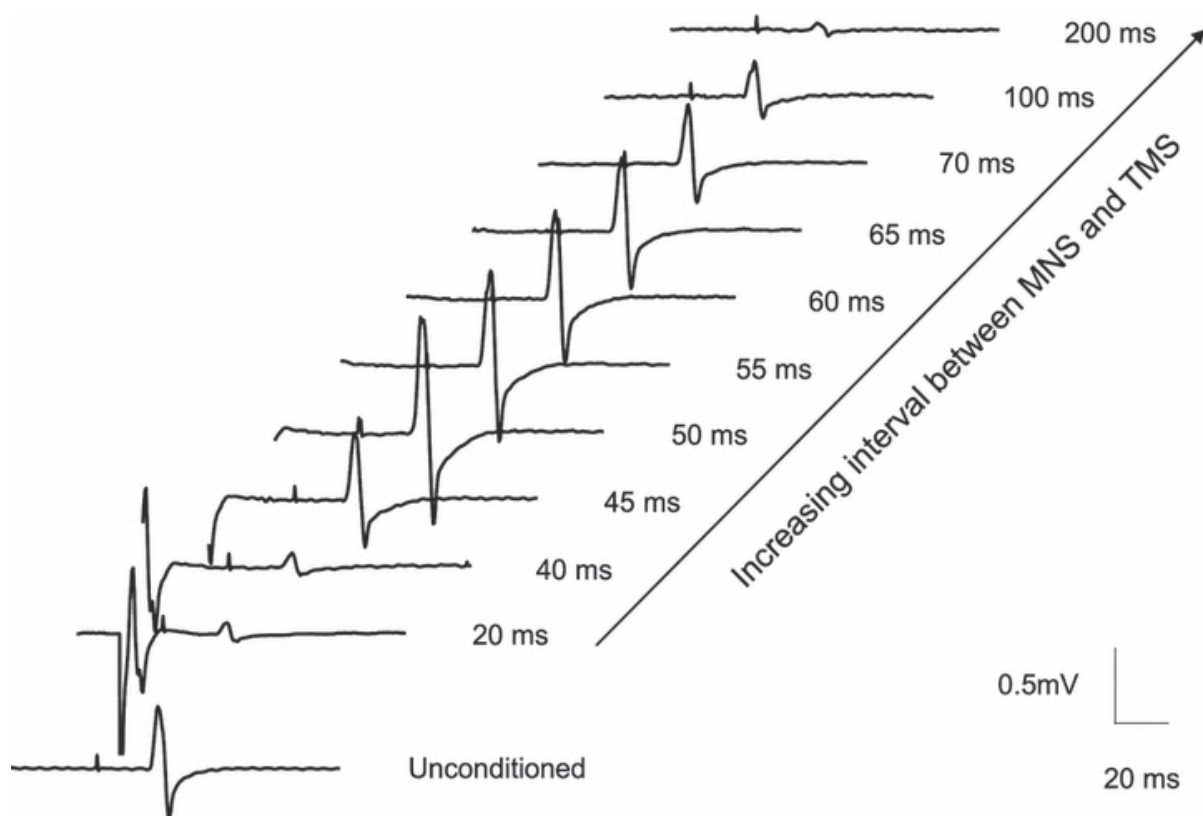
**Figure 20:** Période de silence

#### Influences proprioceptives sur l'excitabilité corticale

Les PEM peuvent également être conditionnés par une stimulation électrique proprioceptive et cutanée des membres. La stimulation électrique du nerf médian au poignet est la plus communément utilisée. Il existe deux IIS inhibiteurs. Le premier aux alentours de 20 ms de courte latence (short afferent inhibition « SAI ») qui correspond au temps de conduction de la volée ascendante jusqu'au cortex moteur avec un effet inhibiteur direct ou via une courte

boucle sensori motrice passant par le cortex sensitif primaire (Tokimura *et al.*, 2000). Il s'agirait d'un mécanisme cortical car l'enregistrement de la SAI chez des patients porteurs d'électrodes épidurales cervicales a montré une diminution associée des ondes I tardives (I2 et I3) alors que l'onde I1 était inchangée (Tokimura *et al.*, 2000). La SAI ferait intervenir des mécanismes cholinergiques puisqu'elle est réduite par des antagonistes cholinergiques tels que la scopolamine (Di Lazzaro *et al.*, 2000). Une deuxième période inhibitrice apparaît pour des IIS de 100 à 1000 ms avec un maximum à 200 ms (long afferent inhibition « LAI ») (Chen *et al.*, 1999). Une preuve indirecte de l'origine corticale de la LAI est l'absence de modification de l'amplitude des ondes F à des IIS de 200 ms (Chen *et al.*, 1999). La LAI ferait intervenir les aires somesthésiques secondaires et modulerait indirectement l'excitabilité du cortex moteur primaire via un effet inhibiteur sur les ondes I tardives (Chen *et al.*, 1999 ; Sailer *et al.*, 2003 ; Reis *et al.*, 2008). Entre ces deux périodes inhibitrices, l'excitabilité du cortex moteur est facilitée pour des IIS compris entre 45 à 70 ms (afferent induced facilitation « AIF ») sans doute via une voie transcorticale (Roy et Gorassini, 2008; Devanne *et al.*, 2009). Il existe une relative concordance entre ces résultats obtenus par stimulation électrique de nerfs mixtes, et ceux décrits lors d'une stimulation électrique cutanée digitale. En effet une stimulation digitale inhibe les PEM dans un IIS de 25 à 50 ms alors que dans des IIS de 50 à 200 ms, les PEM sont facilités (Classen *et al.*, 2000 ; Tamburin *et al.*, 2005). Par ailleurs, la SICI a été montrée diminuée en présence d'une stimulation cutanée précédant les PEM de 35 ms, ce qui suggère que les afférences sensibles cutanées ont un effet direct sur l'inhibition intracorticale (Ridding et Rothwell, 1999). Les afférences la peuvent également exercer une action modulatrice sur l'excitabilité du cortex moteur. Il a ainsi été montré que la composante tardive du réflexe d'étirement empruntait une voie transcorticale. En effet l'étirement de la phalange distale du pouce provoque une augmentation de l'activité

musculaire du long fléchisseur du pouce avec une première composante M1 à 30 ms de l'étirement des doigts qui serait d'origine spinale alors que la composante M2 à 50 ms serait d'origine transcorticale (Lee *et al.*, 1978; Marsden *et al.*, 1983 ; Capaday *et al.*, 1991, Rossini *et al.*, 1991). La composante M2 reflèterait une boucle transcorticale dans laquelle les afférences sensibles générées par le muscle étiré viendraient se disperser sur le cortex moteur primaire et déclencher une réponse efférente vers les muscles homonymes (Lemon and Van der Burg 1979). Il est difficile de comparer ces techniques entre elles notamment parce que les circuits recrutés par la TMS et l'activation volontaire d'un muscle sont différents et les afférences générées par une stimulation électrique d'un nerf cutané ou d'un nerf mixte transitent dans des fibres nerveuses différentes. Nous avons choisi la technique de stimulation du nerf médian au poignet conditionnant un PEM car il s'agit de la technique la plus largement utilisée et le traitement des données enregistrées est relativement aisé. La stimulation électrique du nerf médian permet d'étudier les voies de la sensibilité extéroceptive mais surtout les voies proprioceptives qu'empruntent les afférences des fuseaux neuro musculaires et des articulations distales. En effet, la comparaison d'une stimulation électrique du nerf médian au poignet et digitale conditionnant les PEM aux intervalles de SAI, AIF et LAI a montré une nette modulation des PEM conditionnés par la stimulation nerveuse contrairement à la stimulation cutanée qui était non significative (Devanne *et al.*, 2009). La figure 21 montre l'aspect typique de la modulation des PEM par la stimulation électrique du nerf médian au poignet chez un sujet témoin. On remarque bien la facilitation de 45 à 70 ms (AIF) tout comme l'inhibition à 20 ms (SAI) et à 100 et 200 ms (LAI).



**Figure 21** : Enregistrement des PEM de l'abductor pollicis brevis (APB) précédés d'une stimulation électrique du nerf médian à des intervalles interstimulation croissants chez un sujet. La courbe inférieure montre un PEM contrôlé (sans stimulation conditionnante). Remarquez l'effet facilitateur marqué à l'intervalle 60 ms. D'après Devanne *et al.*, 2009.

## 2) La stimulation magnétique transcrânienne dans la maladie de Parkinson

### Seuils moteurs

Certaines études ont démontré une diminution du SMP qui serait corrélée à l'hypertonie extrapyramidale du fait de l'activation cortico spinale excessive car l'activité électromyographique musculaire de repos continue chez les patients rigides est associée à une désinhibition du système pyramidal (Cantello *et al.*, 1991). A aussi été décrite une diminution du SMA dont l'intensité a été associée à celle de l'akinésie (Ellaway *et al.*, 1995). Néanmoins les études ultérieures avec davantage de patients n'ont pas retrouvé de différences significatives des SMA et des SMP entre les patients parkinsoniens et les sujets

témoins (Abbruzesse *et al.*, 1997; Ridding *et al.*, 1995; Strafella *et al.*, 2000; Lewis and Byblow, 2002; Tamburin *et al.*, 2003).

### **Les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux**

Les données sur l'ICF sont controversées, certaines montrant une normalité (Ridding *et al.*, 1995; Hanajima *et al.*, 1996, Berardelli *et al.*, 1996) et d'autres une diminution chez les patients off drug ou de novo (Bares *et al.*, 2003, Lefaucheur *et al.*, 2004). Néanmoins, le type de sonde utilisée tout comme les IIS, les muscles étudiés et les intensités de stimulation sont peu comparables. Cette altération de ces circuits excitateurs intra corticaux pourrait rendre compte des dysfonctions dans les relations entre les différentes aires corticales impliquées dans le mouvement mais il pourrait aussi s'agir d'un mécanisme compensateur en raison de l'activation excessive du faisceau pyramidal au repos (Lefaucheur *et al.*, 2005a et 2005b). La plupart des études n'ont pas montré d'effet des traitements dopaminergiques sur l'ICF (Pierantozzi *et al.*, 2002; Ridding *et al.*, 1995).

La SICI a été décrite déficitaire dans de nombreuses études et interprétée comme un défaut de focalisation de l'activité sur un groupe de neurones approprié pour un mouvement donné (Ridding *et al.*, 1995; Strafella *et al.*, 2000; Cantello *et al.*, 2002 ; Rosenkranz et Rothwell, 2004). Les traitements dopaminergiques auraient un effet de restauration partielle de la SICI et permettraient une amélioration de la focalisation du mouvement et des voies de sortie des ganglions de la base (Strafella *et al.*, 2000; Lefaucheur *et al.*, 2004; Fierro *et al.*, 2008).

La période de silence serait normale dans la maladie de Parkinson aux intensités de stimulation usuelles, néanmoins à des fortes stimulations, elle apparaît diminuée et de manière réversible par un traitement par levodopa aigu, chronique ou agonistes dopaminergiques (Cantello *et al.*, 2002 ; Priori *et al.*, 1994 ; Dioszeghy *et al.*, 1999 ; Manfredi

*et al.*, 1998). Elle serait le reflet de l'inhibition tonique thalamo corticale sous influence dopaminergique (Dioszeghy *et al.*, 1999).

### **Influences proprioceptives sur l'excitabilité corticale**

L'ISM n'a été que peu étudiée dans la maladie de Parkinson en utilisant la technique de conditionnement des PEM par une stimulation sensitive. Rossini et collaborateurs ont mis en évidence une perte de l'inhibition des PEM conditionnés par une stimulation électrique du nerf cubital au coude à des IIS de 14 à 20 ms et une perte de la facilitation à des IIS de 24 à 32 ms chez des patients on drug (Rossini *et al.*, 1991). Prenant en considération les 7 ms environ de temps de conduction périphérique plus courte par rapport à la stimulation du nerf médian au poignet, il pourrait s'agir du même phénomène que la SAI et l'AIF qui seraient déficients chez les patients sous traitement dopaminergique. Il s'agissait néanmoins d'une étude sur une faible population de patients (n=3). Le réflexe d'étirement a été bien étudié dans la maladie de Parkinson avec la mise en évidence d'une composante M1 spinale normale et d'une composante M2 transcorticale augmentée de manière non réversible par la levodopa (Bergui *Met al.*, 1992; Meara and Cody, 1993). Cette composante M2 augmentée a initialement été interprétée comme contribuant en partie à la rigidité (Rothwell *et al.*, 1983). Puis elle a été décrite associée à une diminution de la réponse électroencéphalographique en regard du cortex moteur débutant 25 ms avant M2 et interprétée comme un déficit de mécanismes inhibiteurs corticaux responsable d'une exagération du réflexe d'étirement de longue latence (Aminoff *et al.*, 1997). Plus tard, Tamburin et collaborateurs ont mis en évidence une augmentation anormale de l'excitabilité du cortex moteur primaire chez les patients parkinsoniens off drug en conditionnant les PEM par une stimulation électrique digitale cutanée à des IIS de 20 à 50 ms alors que ces IIS sont



inhibiteurs chez le sujet sain (Tamburin *et al.*, 2003). Cette perte d'inhibition pourrait jouer un rôle dans les difficultés rencontrées pour les mouvements exploratoires et de précision chez ces patients (Tamburin *et al.*, 2003). Toutefois la stimulation cutanée ne recrute pas les fibres sensibles provenant des fuseaux neuromusculaires et des articulations renseignant davantage sur la proprioception. Une autre étude met en évidence une diminution de la facilitation des PEM chez des patients parkinsoniens sous traitement dopaminergique quand les muscles des membres supérieurs sont en position raccourcie (Lewis et Byblow, 2002). En effet, chez les sujets témoins, lorsque les muscles extenseur et fléchisseur radiaux du carpe étaient en position raccourcie, l'amplitude des PEM était plus importante qu'en position statique alors que cette modulation était nettement affaiblie dans un groupe de patients sous traitement dopaminergique. Ces auteurs suggèrent un déficit de la fonction de récepteur sensitif ou un déficit de l'ISM dans la maladie de Parkinson (Lewis et Byblow, 2002). Sailer et collaborateurs ont étudié l'influence du conditionnement des PEM par une stimulation électrique du nerf médian au poignet en se focalisant sur les IIS mettant en évidence les phases inhibitrices (SAI et LAI) chez les patients parkinsoniens on et off drug (Sailer *et al.*, 2003). La LAI était déficiente chez les patients on et off drug par rapport aux témoins alors que la SAI elle était diminuée seulement chez les on drug. Ces résultats ont également mis en évidence des anomalies de l'ISM dans la maladie de Parkinson qui serait non dopa sensible voire aggravée par la levodopa pour la SAI (Sailer *et al.*, 2003). Néanmoins, suite à cet article, Di Lazzaro et collaborateurs se sont demandés si la SAI n'était pas au contraire trop intense chez les patients off drug et normalisée par la levodopa (Di Lazzaro *et al.*, 2004). Ils ont de ce fait refait les enregistrements sur 3 patients comparés à 12 sujets témoins et ont validé leur hypothèse en suggérant aussi que cette SAI anormalement

élevée pourrait rendre compte d'une activité cholinergique trop intense au niveau du cortex moteur (Di Lazzaro *et al.*, 2004).

		Parkinson off drug	Effet de la levodopa
<b>Seuils moteurs</b>	<b>SMP</b>	N (↘)	∅
	<b>SMA</b>	N (↘)	∅
<b>Double choc</b>	<b>SICI</b>	↘	↗
	<b>ICF</b>	N (↘)	∅ (↗)
	<b>SP</b>	N (↘)	∅ (↗)
<b>Réflexe d'étirement</b>	<b>M1</b>	N	∅
	<b>M2</b>	↗	∅
<b>ISM</b>	<b>SAI</b>	N (↗)	↘
	<b>LAI</b>	↘	∅

**Tableau 2** : Résumé des anomalies observées en TMS et au réflexe d'étirement dans la maladie de Parkinson (N : normal ; ↗ : augmenté ; ↘ : diminué ; ∅ : pas d'effet)

L'objectif de cette 2<sup>nde</sup> partie du travail était de mettre en évidence des anomalies de l'ISM dans un groupe de patients parkinsoniens après sevrage de leur traitement dopaminergique par rapport à des témoins appariés par l'âge en utilisant la technique de conditionnement des PEM par une stimulation électrique du nerf médian au poignet. L'effet des traitements dopaminergiques sur l'ISM a été évalué en recommençant l'enregistrement des patients avec leur traitement dopaminergique habituel. La précocité des anomalies observées a été étudiée en évaluant un groupe de patients de novo. Afin d'améliorer l'interprétation des données, les paramètres habituellement étudiés en TMS (SMA, SMP, SICI, ICF, SP) ont été évalués. Etant donné qu'il n'y avait pas dans la littérature de données relatives à l'effet du vieillissement sur les modifications de l'ISM étudiée par cette technique, nous avons aussi enregistré un groupe de témoins jeunes pour le comparer à notre groupe de témoins âgés et mieux comprendre les résultats obtenus chez les patients parkinsoniens.

## **METHODOLOGIE (partie 2)**

Les études menées en TMS sont basées sur le recueil du PEM et sur l'analyse des modulations de son amplitude. Les activités des muscles abductor pollicis brevis (APB) et du premier interosseux dorsal (FDI) étaient enregistrées.

### **1) Population étudiée:**

Cinq groupes de sujets ont été enregistrés. Tout d'abord un groupe de patients sous leur traitement dopaminergique usuel (groupe « on drug » n=11). Tous les patients étaient traités par levodopa associée pour certains à un agoniste dopaminergique ou de l'entacapone. Sept de ces patients ont été enregistrés après un sevrage en traitement dopaminergique de 12 heures pour la levodopa et de 7 demi vies pour les agonistes dopaminergiques (groupe « off drug » n=7). Un groupe de patient débutant la maladie et non traité a été enregistré (groupe « de novo » n=10). Afin d'étudier l'effet du vieillissement sur la modulation de l'excitabilité corticale, un groupe de sujets sains et jeunes a été enregistré (groupe « témoins jeunes » n=14) et comparé aux sujets témoins âgés (n=14). Les données cliniques de ces groupes sont détaillées dans le tableau 3. Tous les sujets étaient droitiers et ont donné leur consentement pour réaliser l'étude. L'étude a reçu l'avis favorable du comité d'éthique du CHR de Lille.

groupe	n	sexe	âge (années)	durée de la maladie (années)	traitement dopaminergique en équivalence levodopa (mg/j)	Entacapone	agonistes dopaminergiques	UPDRS III
<b>MP on drug</b>	11	4 H 7 F	61.5± 8.5	6.8± 2.7	785± 418	6	bromocriptine (1) piribedil (1) ropinirole (2) pramipexole (2)	17.4± 8.1
<b>MP off drug</b>	7	3 H 4 F	60.7± 10.2	6.4± 2.6	665± 299	4	bromocriptine (1) piribedil (1) ropinirole (1) pramipexole (2)	28.6± 8.9
<b>MP de novo</b>	10	8 H 2 F	60.6± 11.8	1.8± 1	0	0	0	13.6± 4.5
<b>témoins âgés</b>	14	6 H 8 F	62.4± 7.1					
<b>témoins jeunes</b>	14	8 H 6 F	26.4± 2.7					

**Tableau 3:** Caractéristiques cliniques des sujets étudiés

## 2) Enregistrement électromyographique

Les sujets étaient assis confortablement sur un fauteuil, les avant-bras posés sur un accoudoir en position de semi pronation. Des électrodes de surface Ag-AgCl, placées en regard des muscles APB et FDI et une électrode de référence placée au poignet étaient connectées aux amplificateurs. Le signal a été amplifié ( $\times 1000$ ), filtré (10Hz–3 kHz), numérisé à 2 kHz (1401 Micro MKII, Cambridge Electronic Design, Cambridge, UK) et sauvegardé sur un ordinateur pour son analyse ultérieure.

## 3) Stimulation magnétique transcrânienne

Les stimuli magnétiques furent délivrés par une bobine en forme de 8 de 9,5 cm de diamètre connectée à un stimulateur Magstim 200 via un module bistim (The Magstim Company Ltd, Whitland, UK). Les sujets portaient un bonnet de bain en lycra sur lequel était marquée la position de surface de la bobine. Celle-ci était disposée par un manipulateur en regard de

l'aire motrice de la main gauche pour les sujets témoins et du côté controlatéral à l'hémicorps le plus atteint pour les patients parkinsoniens. Des ajustements fins ont été réalisés en début de manipulation afin de trouver la position optimale de la sonde qui génère un PEM d'amplitude maximale dans l'APB. La bobine a été disposée tangentiellement au scalp à un angle de 45 degrés avec la ligne sagittale, la poignée étant postérieure. Les seuils moteurs étaient ensuite déterminés. Le SMP, défini comme l'intensité permettant d'induire un PEM d'au moins 50  $\mu$ V dans au moins une stimulation sur deux dans une série de 10 chocs, était mesuré sur l'APB au repos. Le SMA était aussi mesuré sur l'APB. Il était défini comme l'intensité permettant d'induire un PEM de 100 à 200  $\mu$ V dans au moins une stimulation sur deux dans une série de 10 chocs lorsque l'APB était contracté à 20% de la contraction volontaire maximale (pince pouce index). La SP était enregistrée alors que les sujets maintenaient une contraction volontaire de 20% de la contraction maximale des muscles APB et FDI. Huit stimuli ont été délivrés à une intensité de 120% du SMP dans l'APB. Un algorithme a été utilisé pour mesurer la durée de la SP avec le logiciel signal (CED Cambridge UK) déterminant le retour du niveau EMG redressé à une fois la valeur moyenne mesurée pendant 50 ms avant le choc.

Les mécanismes de SICI et ICF étaient étudiés à l'aide du protocole classique de Kujirai (1993). L'intensité du stimulus conditionnant était fixée à 90% du SMP et celle du stimulus test était fixée de manière à obtenir un PEM de 0,5 à 1 mV. Les IIS inhibiteurs testés étaient : 2, 3 et 4 ms et les IIS facilitateurs : 11, 13, 15 et 20 ms. Huit chocs conditionnés pour chaque IIS étaient délivrés ainsi que 16 chocs contrôles (c'est à dire sans stimulation conditionnante) dans un ordre pseudo aléatoire. Pour chaque IIS, l'amplitude pic à pic des PEM était calculée et exprimée sous forme de pourcentage de celle des PEM non conditionnés.

#### 4) Les PEM conditionnés par la stimulation du nerf médian (intégration sensori motrice)

L'influence de la stimulation du nerf médian sur l'amplitude des PEM de l'APB et du FDI était étudiée alors que les muscles étaient au repos. Des chocs électriques de 0,2 ms délivrés par un stimulateur de courant continu (DS7A; Digitimer Ltd., Hertfordshire, UK) ont été administrés sur le nerf médian au poignet gauche (ou le poignet de l'hémicorps le plus atteint des patients) par des électrodes de stimulation standard. L'intensité de stimulation était l'intensité nécessaire pour obtenir un PEM de 0,5 à 1 mV au niveau de l'APB. L'intensité de la stimulation magnétique était aussi ajustée pour obtenir un PEM de 0,5 à 1 mV. Neuf IIS entre la stimulation du nerf médian et le PEM ont été testés : 20, 40, 45, 50, 55, 60, 70, 100, 200 ms. Chaque PEM conditionné à chaque IIS ainsi qu'un PEM non conditionné ont été répétés 8 fois de manière pseudo randomisée. Pour chaque IIS, l'amplitude moyenne pic à pic a été mesurée et exprimée sous forme de pourcentage par rapport à l'amplitude moyenne du PEM contrôle.

#### 5) Paradigme

Les sujets étaient assis confortablement dans un fauteuil les avant-bras reposant sur les accoudoirs en semi pronation. Les patients bénéficiaient d'un examen neurologique et la grille du score UPDRS III était complétée. Etaient d'abord déterminée la position optimale de la bobine, puis les SMP et SMA puis l'intensité de stimulation pour obtenir un PEM de 0,5 à 1 mV. Tous les sujets ont ensuite réalisé deux fois de manière répétée un test de pointage chronométré (avec l'index gauche pour les témoins et l'index du membre le plus atteint par la maladie pour les patients). Celui-ci s'inspirait des tests d'évaluation de l'akinésie péri opératoire dans la maladie de Parkinson (Defer *et al.*, 1998). Il consistait à réaliser le plus rapidement possible 20 appuis alternatifs sur des boutons presseurs séparés de 30 cm. Le

meilleur score des 2 tests était retenu. Puis était enregistrée la SP suivie des doubles chocs (SICI et ICF). Enfin était réalisée la série de PEM conditionnés par la stimulation du nerf médian.

## 6) Analyses statistiques

L'analyse statistique a été réalisée par le logiciel SPSS v.13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Pour évaluer l'effet du vieillissement, les groupes témoins jeunes et témoins âgés ont été comparés en utilisant un test de Mann Whitney avec une comparaison des performances aux tests de pointage, de l'amplitude des PEM contrôles, les SMP, SMA, SP, l'intensité de stimulation TMS. Un test ANOVA mesures répétées à un facteur (avec l'IIS comme mesure répétée) était réalisé pour comparer l'amplitude moyenne des PEM conditionnés. Pour diminuer la variabilité inter sujets, l'amplitude des PEM était exprimée pour chaque IIS comme le pourcentage des PEM contrôles.

Pour comparer les caractéristiques des groupes témoins âgés, off drug, de novo (avant l'iTBS), un test d'analyse de variance CONOVER a été réalisé pour comparer l'amplitude des PEM conditionnés à chaque IIS exprimés sous forme de pourcentage des PEM contrôles. Si un effet groupe était mis en évidence des tests post hoc SNK étaient réalisés. Pour comparer le score du test de pointage, les SMP, SMA, SP, l'amplitude moyenne des PEM exprimés pour chaque IIS comme le pourcentage des PEM contrôles, l'intensité de stimulation TMS, l'amplitude des PEM contrôles, un test de Mann Whitney a été réalisé.

Pour évaluer l'effet de la levodopa, les groupes on drug et of drug ont été comparés en réalisant un test de Wilcoxon comparant les performances aux tests de pointage, l'amplitude des PEM contrôles, les SMP, SMA, SP, l'amplitude moyenne des PEM conditionnés exprimés

pour chaque IIS comme le pourcentage des PEM contrôles, l'intensité de stimulation TMS, l'amplitude des PEM contrôles.

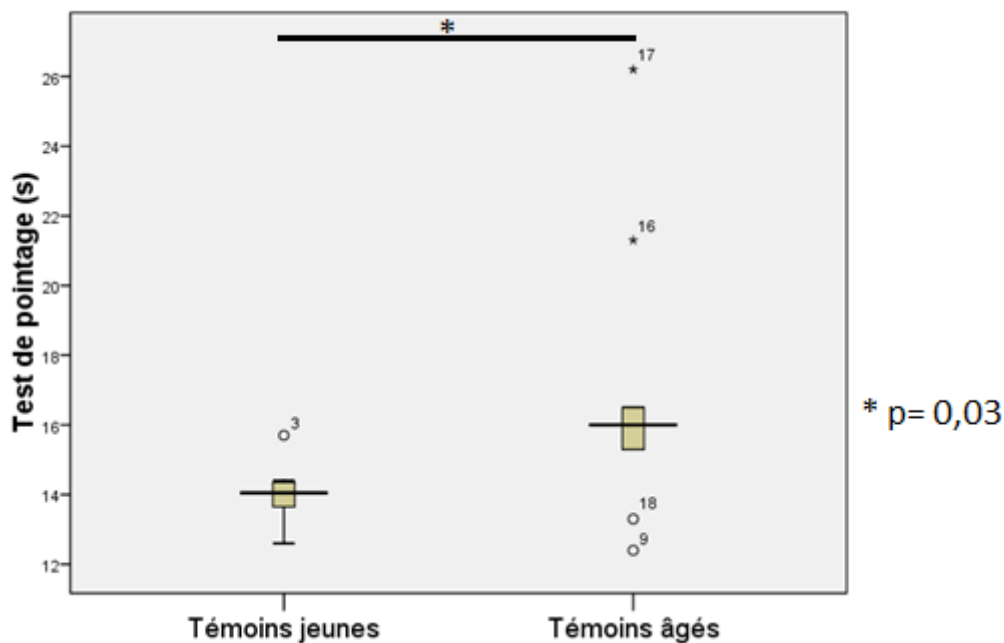


## RESULTATS (partie 2)

### 1) Effet du vieillissement sur l'excitabilité du cortex moteur primaire

#### a) Effet du vieillissement sur la performance motrice au test de pointage

Le test de pointage était réalisé de manière significativement plus rapide chez les sujets jeunes (moyenne±es : 14.05±0.89 ms) que chez les sujets âgés (16.89±4.03ms) (p= 0,03).



**Figure 22** : Représentation de la médiane±es au test de pointage chez les témoins jeunes et âgés

#### b) Effet du vieillissement sur l'intégration sensori motrice : comparaison de l'effet de la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire par la stimulation du nerf médian entre les témoins jeunes et âgés.

ABDUCTOR POLLICIS BREVIS

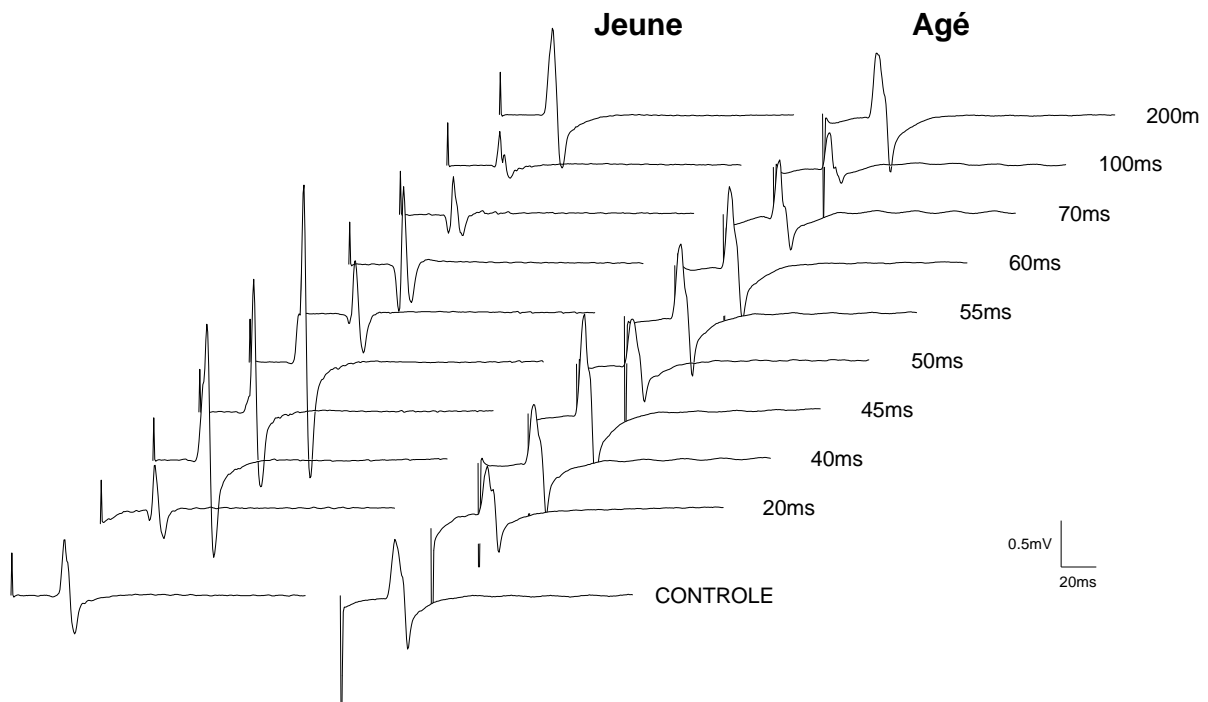
La comparaison des PEM conditionnés par la stimulation du nerf médian a mis en évidence une diminution significative de l'AIF à 55 ms chez les témoins âgés par rapport aux témoins jeunes (moyenne±es : 114,6±15,1% vs 179,2±25,3% respectivement chez les sujets âgés et jeunes,  $p=0.031$ ) et une diminution de la LAI à 100 ms chez les sujets âgés (93,2±15,4% vs 54,3±10,1% respectivement chez les sujets âgés et jeunes,  $p=0,039$ ). Il n'y avait pas de différence significative aux autres IIS notamment ceux correspondant à la SAI.

#### PREMIER INTEROSSEUX DORSAL

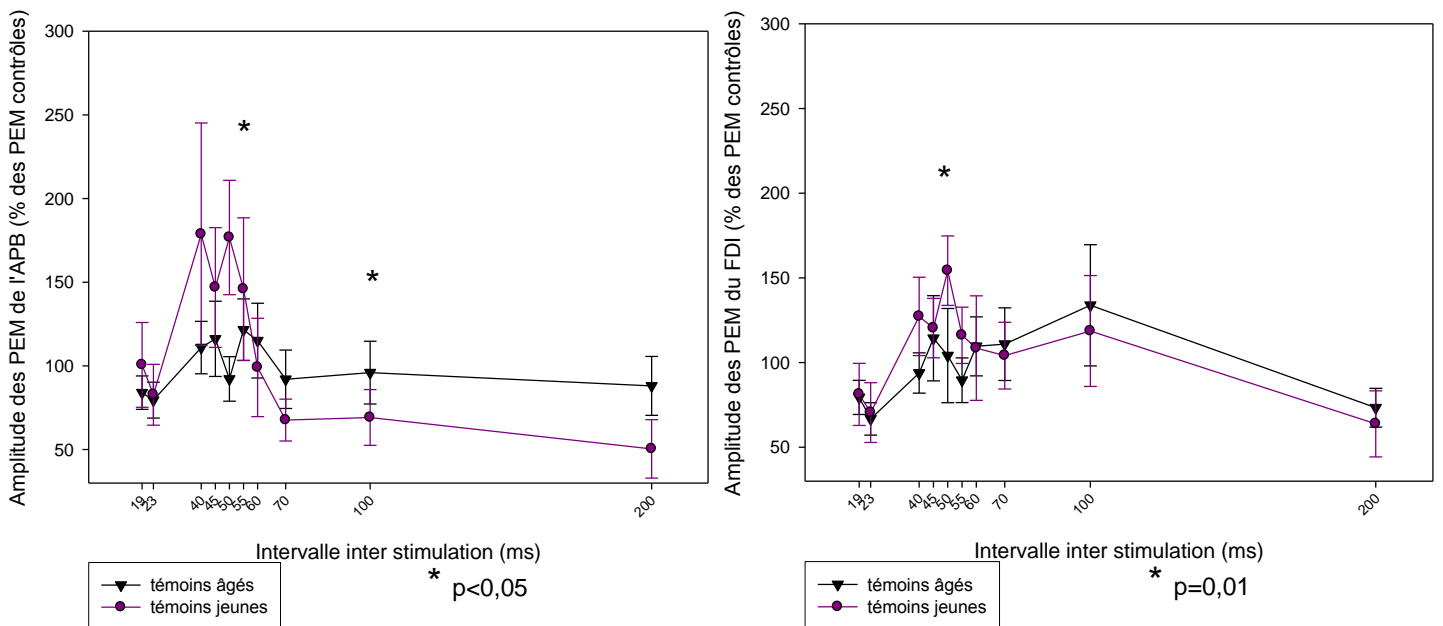
La comparaison des PEM conditionnés par la stimulation du nerf médian a mis en évidence une diminution significative de l'AIF à 50 ms chez les témoins âgés par rapport aux témoins jeunes (179,2±25,3% vs 92,2±39,8% respectivement chez les sujets âgés et jeunes,  $p=0,01$ ). Il n'y avait pas de différence significative aux autres IIS notamment ceux correspondant à la SAI et LAI.

La figure 23 montre les réponses obtenues chez un sujet témoin jeune et âgé représentatifs des anomalies.

La figure 24 représente le moyennage des réponses obtenues pour les PEM conditionnés par la stimulation du nerf médian à l'APB et au FDI dans les deux groupes.



**Figure 23:** Evolution de l'amplitude moyenne des PEM conditionnés par une stimulation du nerf médian en fonction des différents intervalles interstimulation chez un sujet témoin jeune et âgé



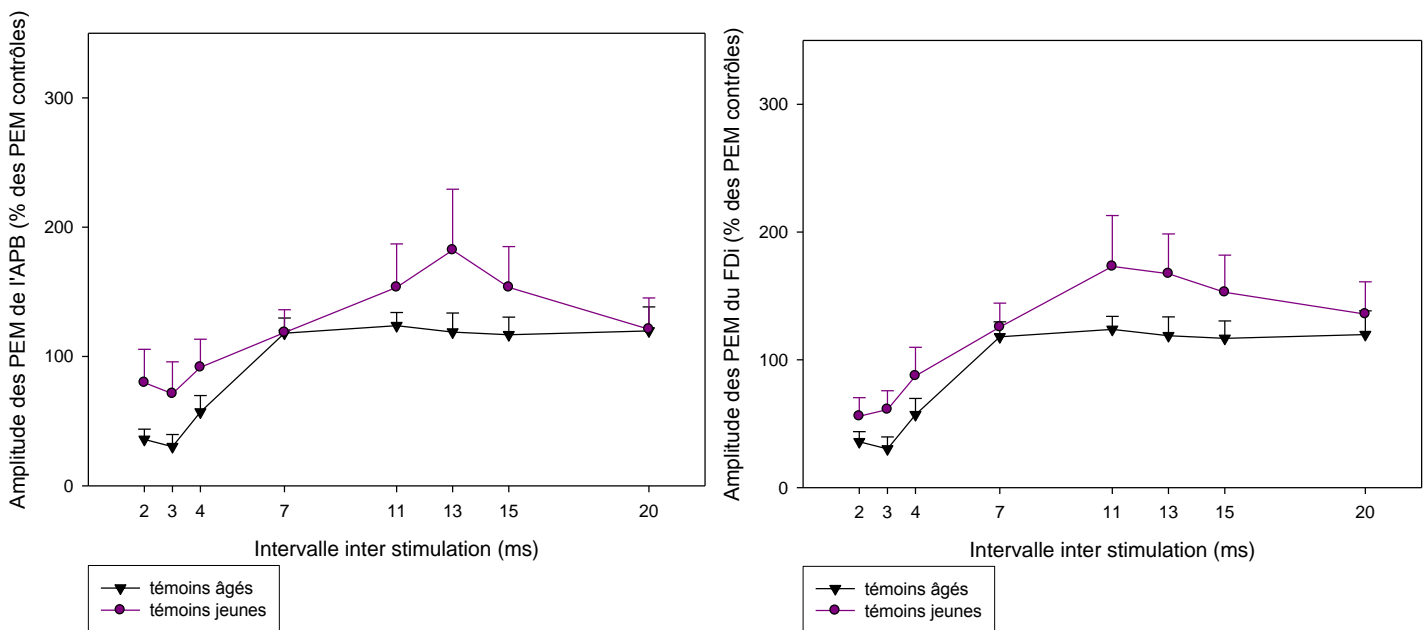
**Figure 24:** Amplitude moyenne des PEM de l'APB (à gauche) et du FDI (à droite) en fonction des intervalles interstimulation du nerf médian chez les sujets témoins jeunes et âgés

### c) Effet du vieillissement sur l'excitabilité du cortex moteur et les circuits intracorticaux

Les SMP et SMA n'étaient pas significativement différents entre les sujets jeunes (moyennes : respectivement  $44.1 \pm 6.3\%$  et  $38.2 \pm 4.3\%$ ) et les sujets âgés ( $41.1 \pm 6.0\%$  et  $37.7 \pm 3.6\%$ ).

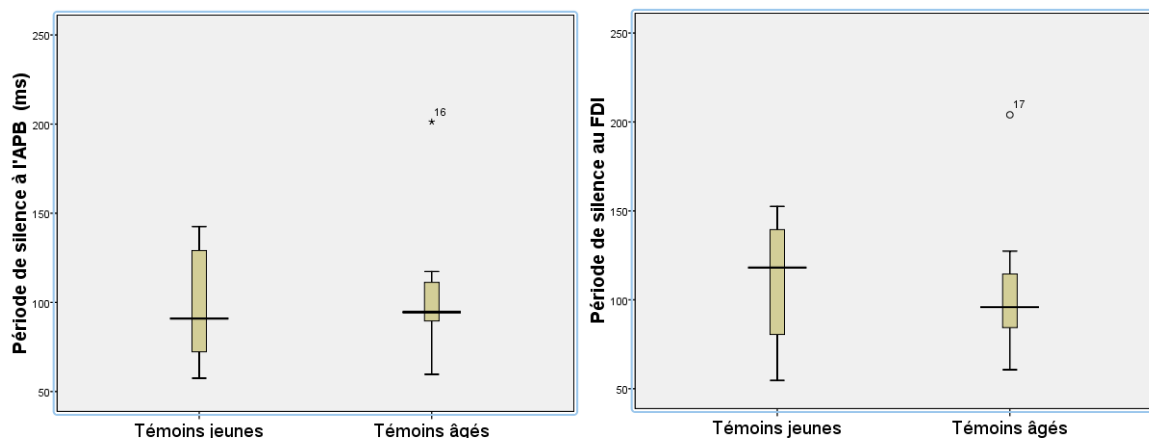
#### ABDUCTOR POLLICIS BREVIS ET PREMIER INTEROSSEUX DORSAL

En double choc, la comparaison de l'amplitude des PEM conditionnés étaient identiques à tous les IIS. La SICI et l'ICF étaient donc comparables. La figure 25 représente les données en double choc moyennées des 2 groupes pour l'APB et le FDI.



**Figure 25 :** Amplitude moyenne des PEM de l'APB et du FDI en fonction des intervalles interstimulation en double choc chez les sujets témoins jeunes et âgés

La SP n'était pas significativement différente chez les sujets jeunes et âgés que ce soit au niveau de l'APB (moyenne±es : 98,1±11,43 ms vs 103,6±12,2 ms) ou du FDI (108,5±37,5ms vs 104,7±40,3ms).

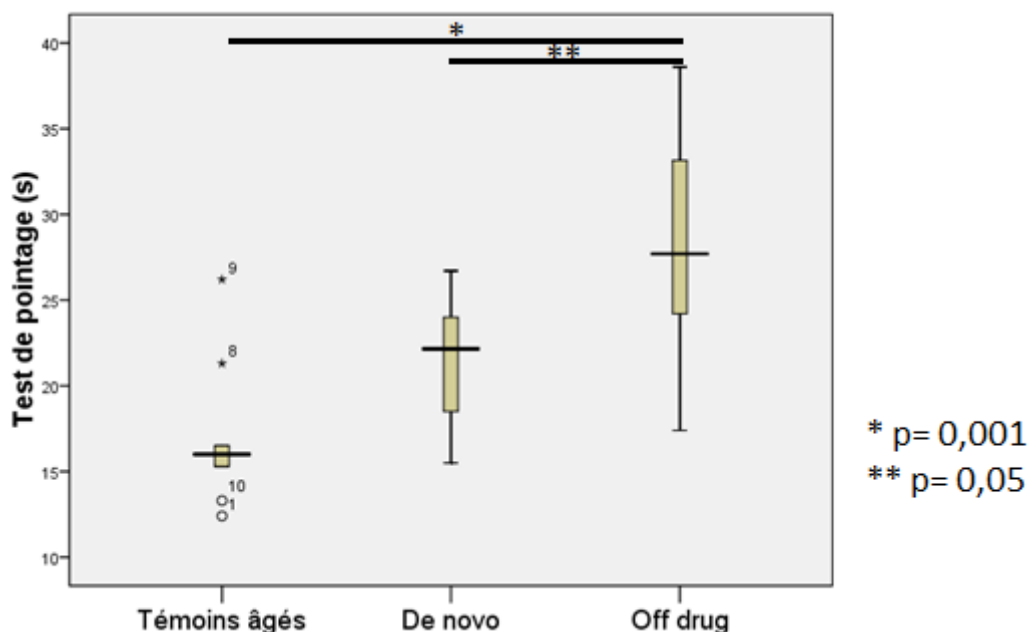


**Figure 26** : Représentation de la médiane±es de la période de silence chez les témoins jeunes et âgés à l'APB et au FDI

**2) Comparaison de la performance motrice, de l'excitabilité du cortex moteur primaire et sa modulation par les mécanismes intracorticaux et la stimulation électrique du nerf médian chez les sujets parkinsoniens off drug, de novo et les sujets témoins âgés.**

**a) L'akinésie évaluée par le test de pointage**

Les sujets témoins ont réalisé le test de pointage significativement plus rapidement que les patients parkinsoniens off drug (16,89±4,03 versus 28,34±7,79) (p=0.001) et on drug (16,89±4,03 versus 24,75±4,44) (p=0.003). Les patients off drug étaient par ailleurs plus lents que les de novo pour effectuer le test (28,34±7,79 versus 21,46±3,48) (p=0.05).



**Figure 27** : Représentation de la médiane  $\pm$  es des tests de pointage chez les témoins âgés, les patients parkinsoniens de novo et off drug

### **b) Excitabilité du cortex moteur primaire**

Les SMA et SMP n'étaient pas significativement différents entre les groupes hormis une tendance non significative pour les témoins âgés à avoir un SMP plus élevé. L'amplitude des PEM contrôles dans les séries de double choc et de conditionnement par la stimulation du nerf médian n'étaient pas différente entre les groupes.

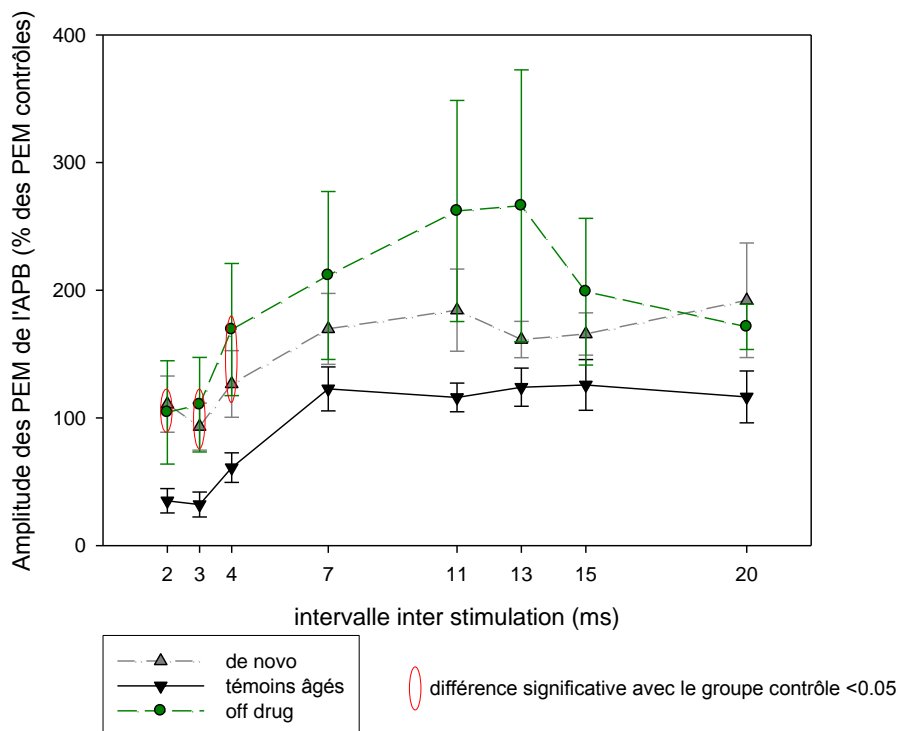
	Seuil moteur passif (%)		seuil moteur actif (%)		Amplitude des PEM contrôles (mV)	
	moyenne	es	moyenne	es	moyenne	es
<b>Témoins âgés</b>	44.1	6.4	38.2	4.3	1.1	0.34
<b>off drug</b>	41.7	8.2	39.3	8.2	0.6	1.1
<b>de novo</b>	39.2	7.1	34.6	5.9	0.7	0.3

**Tableau 4** : Valeurs moyennes  $\pm$  es des seuils moteurs passifs, actifs et des PEM contrôles des groupes témoins âgés, off drug et de novo

### **c) les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux.**

ABDUCTOR POLLICIS BREVIS

Le test de Conover sur les rangs a montré un effet groupe ( $p=0,05$ ) indiquant que les amplitudes des PEM conditionnés aux différents IIS évoluent différemment dans chaque groupe (figure 28). Le test de Mann Whitney comparant l'amplitude de chaque PEM aux différents IIS entre les groupes témoins âgés et les patients de novo et off drug a montré une SICI plus faible chez les patients off drug que les témoins aux IIS 2 ms ( $p=0,04$ ), 3 ms ( $p=0,007$ ) et 4 ms ( $p=0,01$ ). La SICI était plus faible aussi chez les patients de novo aux IIS 2 ms ( $p=0,003$ ), 3 ms ( $p=0,04$ ) et 4 ms ( $p=0,02$ ). L'ICF n'était pas significativement différente entre les groupes.

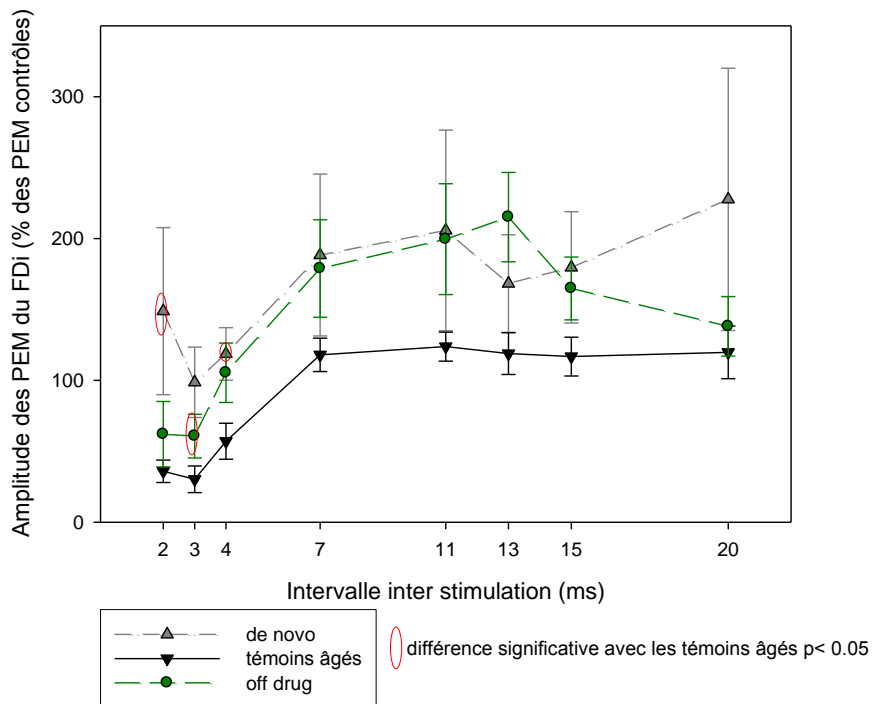


**Figure 28 :** Représentation de l'amplitude moyenne sur l'APB des groupes off drug, de novo et témoins âgés en fonction de l'IIS

#### PREMIER INTEROSSEUX DORSAL

Le test de Conover sur les rangs a également montré un effet groupe ( $p=0,05$ ) (figure 29). Le test de Mann Whitney comparant l'amplitude de chaque PEM aux différents IIS entre les

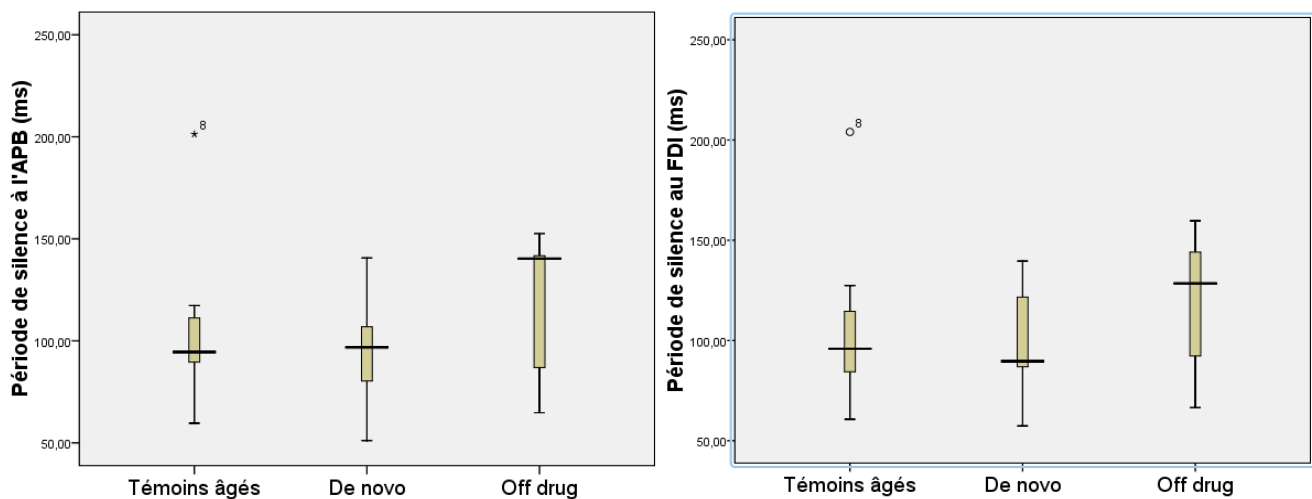
groupes témoins âgés et les patients de novo et off drug a montré une SICI plus faible chez les patients off drug que les témoins à l'IIS 3 ms ( $p=0,05$ ). La SICI était plus faible aussi chez les patients de novo aux IIS 2 ms ( $p=0,002$ ) et 4 ms ( $p=0,02$ ). L'ICF n'était pas non plus significativement différente entre les groupes.



**Figure 29** : Représentation de l'amplitude moyenne sur le FDI des groupes off drug, de novo et témoins âgés en fonction de l'IIS.

La SP n'était pas significativement différente entre les groupes témoins âgés, off drug et de novo, qu'elle soit mesurée au niveau de l'APB ou du FDI (figure 30).



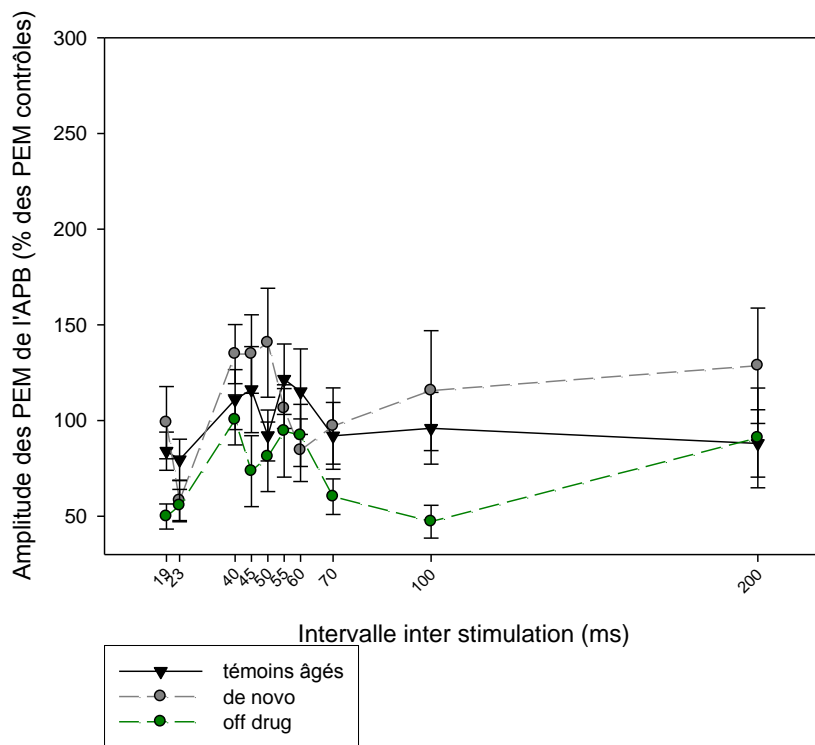


**Figure 30** : Représentation de la médiane  $\pm$  ES de la période de silence chez les témoins âgés, les patients de novo et off drug mesurée à l'APB et au FDI

**d) L'intégration sensori motrice: le conditionnement des PEM par la stimulation du nerf médian**

**ABDUCTOR POLLICIS BREVIS**

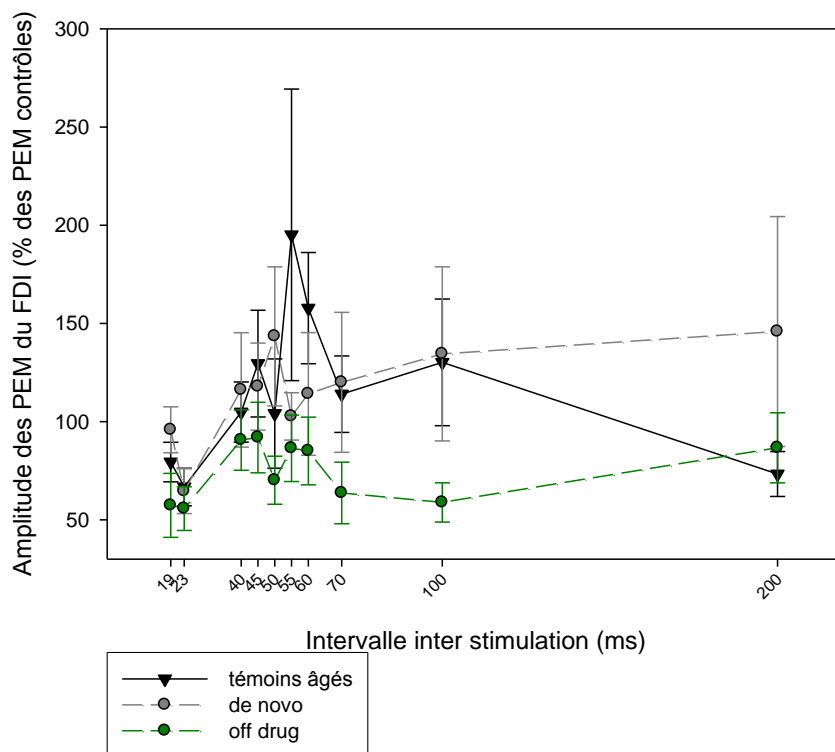
Le test de Conover n'a pas montré de différence significative entre les amplitudes des PEM conditionnés par la stimulation du nerf médian aux différents IIS testés (figure 31). Une analyse intervalle par intervalle en fonction des groupes n'a donc pas pu être réalisée. Les SAI, LAI et AIF n'ont donc pas été montrées différentes entre les groupes de témoins âgés et les parkinsoniens off drug et de novo.



**Figure 31** : Représentation de l'amplitude moyenne des PEM de l'APB conditionnés par la stimulation électrique du nerf médian dans les groupes témoins âgés, de novo et off drug en fonction des différents IIS.

#### PREMIER INTEROSSEUX DORSAL

Le test de Conover n'a pas non plus montré de différence significative entre les amplitudes des PEM conditionnés par la stimulation du nerf médian aux différents IIS testés (figure 32).

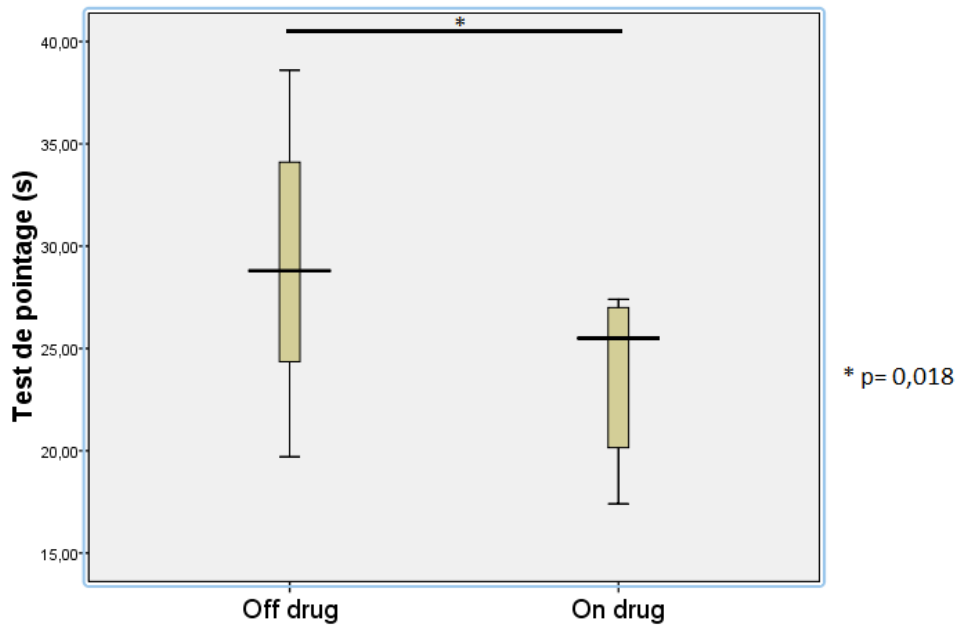


**Figure 32** : Représentation de l'amplitude moyenne des PEM du FDI conditionnés par la stimulation électrique du nerf médian dans les groupes témoins âgés, de novo et off drug en fonction des différents IIS.

**3) Comparaison de la performance motrice, de l'excitabilité du cortex moteur primaire et sa modulation par les mécanismes intracorticaux et la stimulation électrique du nerf médian chez les sujets parkinsoniens off drug et on drug : effet de la levodopa**

**a) L'akinésie évaluée par le test de pointage**

Il y avait une différence significative entre les groupes on et off drug avec une amélioration sous levodopa (moyenne±es respectivement de 24,75±4,44 versus 28,34±7,79) (p=0,018).



**Figure 33** : Représentation des résultats de la médiane  $\pm$  es du résultat au test de pointage des patients parkinsoniens off et on drug

### **b) Excitabilité du cortex moteur primaire**

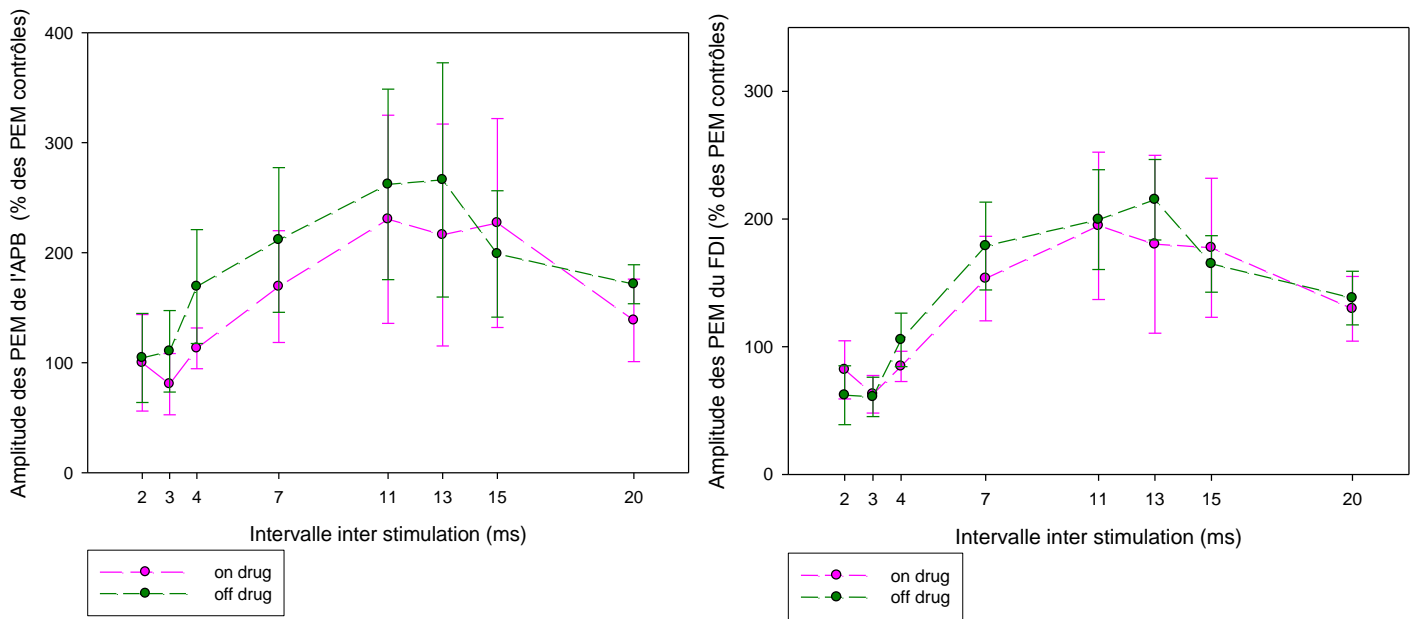
Les seuils actifs et passifs n'étaient pas significativement différents entre les groupes on et off drug tout comme l'amplitude des PEM contrôles dans les séries de double choc et de conditionnement par la stimulation du nerf médian.

	SMP (%)		SMA (%)		Amplitude des PEM contrôles (mV)	
	moyenne	es	moyenne	es	moyenne	es
<b>on drug</b>	40.9	8.8	36.2	7.9	0.9	0.7
<b>off drug</b>	41.7	8.2	39.3	8.2	0.6	1.1

**Le tableau 5**: Représentation des seuils moteurs actifs, passifs et de l'amplitude moyenne des PEM contrôles chez les patients off et on drug

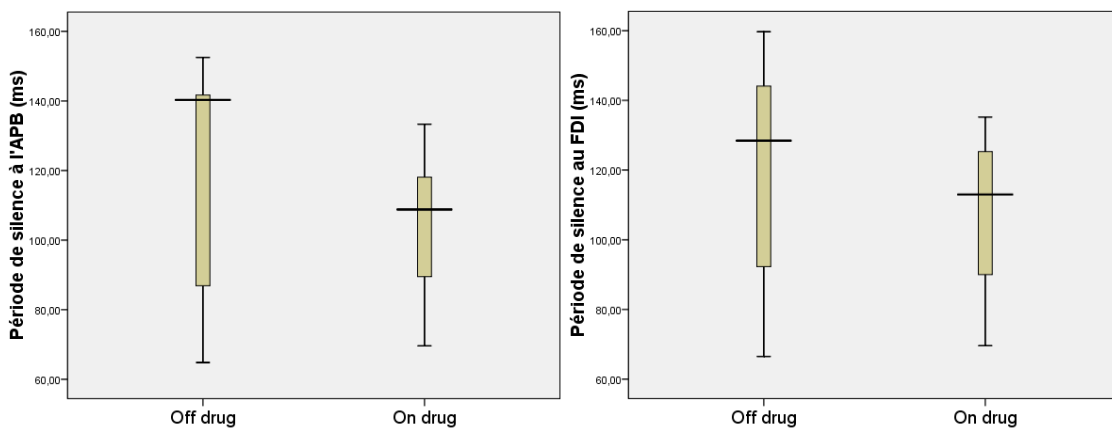
### **c) les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux**

Le test de Wilcoxon n'a pas montré de différence significative entre les patients on et off drug que ce soit au niveau de l'APB ou du FDI (figure 34). Il existait une amélioration non significative de la SICI aux IIS 3 et 4 ms enregistrées à l'APB.



**Figure 34** : Représentation de l'amplitude moyenne des PEM de l'APB (à gauche) et du FDI (à droite) conditionnés aux différents IIS en protocole double choc chez les patients on et off drug

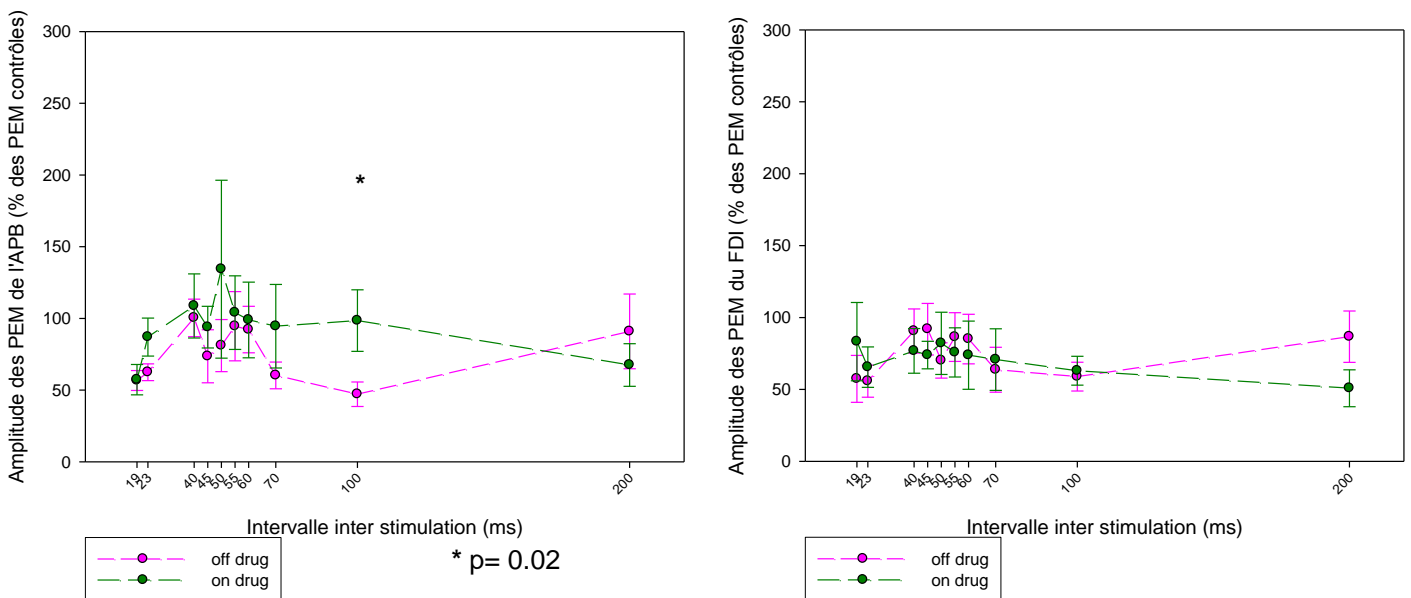
La SP de l'APB n'était pas significativement différente entre groupes on et off drug que ce soit au niveau de l'APB ou du FDI (figure 35).



**Figure 35** : Représentation de la médiane  $\pm$  es de la période de silence chez les patients off et on drug mesurée à l'APB et au FDI

#### d) L'intégration sensori motrice: le conditionnement des PEM par la stimulation du nerf médian

Au niveau de l'APB, le test de Wilcoxon a montré une diminution significative de la LAI à 100 ms sous levodopa ( $p=0.02$ ) (figure 36). Il n'y avait pas de différence significative aux autres IIS. Le test de Spearman n'a pas mis en évidence de corrélation entre l'amplitude des PEM conditionnés à 100 ms chez les patients on drug et la durée de la maladie, la dose de traitement dopaminergique, le test de pointage et le score UPDRS III. Au niveau du FDI, les amplitudes des PEM conditionnés par la stimulation du nerf médian n'étaient pas significativement différentes entre les groupes on et off drug à tous les IIS testés.



**Figure 36 :** Représentation de l'amplitude moyenne des PEM conditionnés par une stimulation du nerf médian aux différents IIS au niveau de l'APB et du FDI.

## **DISCUSSION (partie 2)**

### **1) Excitabilité du cortex moteur primaire et sa modulation par les afférences proprioceptives au cours du vieillissement normal**

Notre étude a mis en évidence une diminution des performances au test de pointage chez les sujets âgés comparés aux sujets jeunes. Il y avait par ailleurs une diminution de la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire par les afférences proprioceptives à longue latence (AIF et LAI) avec l'âge alors que la SAI était identique dans les 2 groupes tout comme les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux (la SP, la SICI, l'ICF) et l'excitabilité du cortex moteur primaire évalué par les SMA et SMP.

De nombreuses études ont mis en évidence une diminution des performances sensori motrices avec l'âge, qu'il s'agisse d'études de temps de réaction, de vitesse de tapotement, de coordination des mains, de coordination de mouvements non iso directionnels avec la main et le pied du même hémicorps (Kauranen and Vanharanta, 1996; Cerella *et al.*, 1990 ; Hale *et al.*, 1987 ; Fujiyama *et al.*, 2009). Notre méthode de test de pointage vient confirmer ces résultats. Elle nécessitait une intégration rapide des données somesthésiques et visuelles qui a été particulièrement été montrée déficiente lorsqu'il existait des conflits sensoriels (Bugnuriu *et al.*, 2007). En effet, cette dernière étude a montré des difficultés chez les sujets âgés d'adapter leur stabilité posturale lorsque les informations visuelles et sensitives étaient conflictuelles lors d'une épreuve de stimulations sensorielles en environnement virtuel (Bugnuriu *et al.*, 2007). Cette déficience du traitement des afférences somesthésiques rend les sujets âgés plus dépendants des informations visuelles lors du mouvement (Teixeira and Lima Edos, 2009). Cette ISM évaluée par la TMS a montré une absence de modification de la SAI avec l'âge ce qui est en accord avec les résultats de précédentes études (Oliviero et al,

2006 ; Sailer et al, 2003). En effet, la SAI représente l'effet direct des afférences somesthésiques sur le cortex moteur primaire ou indirect via des connections cortico corticales entre les cortex somato sensoriel et moteur primaire (Tokimura et al, 2000). Il s'agit d'un circuit très rapide de même latence que la N20 des PES représentant l'activation du cortex sensitif primaire par les afférences sensitives et qui semble préservé lors du vieillissement. En revanche, l'AIF et la LAI apparaissent nettement diminuées dans le groupe des sujets âgés. Elles semblent refléter l'activation plus complexe de réseaux neuronaux thalamo corticaux ou cortico corticaux (Devanne et al, 2009; Sailer et al, 2002). Leur déficience lors du vieillissement pourrait donc refléter l'atteinte de structures sensori motrices secondaires ou des aires associatives. La normalité de la SAI suggère aussi une préservation du cortex moteur et sensitif primaire et une préservation fonctionnelle du système nerveux périphérique acheminant les informations sensitives. L'un des rôles fonctionnels de la LAI pourrait être l'inhibition latérale des muscles des doigts (Voller *et al.*, 2005). En effet, dans ce travail, les auteurs ont montré que la LAI enregistrée par stimulation digitale (index ou auriculaire) au niveau du FDI ou de l'abducteur de l'auriculaire augmentait avec l'inhibition latérale (Voller *et al.*, 2005). Les sujets âgés ont aussi une tendance à augmenter le tonus des muscles agonistes et antagonistes lors d'activités motrices de maintien de position imposée (Baudry *et al.*, 2010). On pourrait donc supposer que l'atteinte de la LAI lors du vieillissement diminue l'inhibition périphérique et augmente la co activation agoniste antagonistes. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative au niveau des SMP entre sujets jeunes et âgés conformément aux précédentes études (Peinemann et al. 2001 ; Wassermann, 2002 ; Kossev et al. 2002 ; Pitcher et al, 2003 ; Sale and Semmler 2005 ; Hortobagyi et al, 2006). Le SMA était également inchangé dans notre étude alors qu'il était décrit augmenté ou inchangé dans deux études précédentes



(respectivement Smith et al. , 2009 ; Oliviero *et al.*, 2006). Une étude des courbes entrée / sortie reflétant de manière plus précise l'excitabilité corticale n'a pas mis en évidence de différence marquée avec le vieillissement hormis un décalage de la courbe vers la droite chez les sujets âgés ce qui signifie une intensité de stimulation nécessaire supérieure chez les sujets âgés pour obtenir un PEM de même amplitude (Pitcher *et al.*, 2003). Par ailleurs, étant donné qu'il a été décrit une diminution progressive du nombre de motoneurones cortico spinaux avec l'âge (Henderson *et al.*, 1980 ; Eisen *et al.*, 1996), il a été suggéré qu'il existait des mécanismes compensateurs permettant de maintenir une excitabilité correcte du cortex moteur primaire (Peinemann *et al.*, 2001). L'augmentation de la surface d'enregistrement de la DLE bêta au niveau des aires sensori motrices et prémotrices bilatérales avec l'âge lors de tâches motrices simples pourrait traduire un recrutement compensatoire d'aires sensori motrices afin de palier à une baisse d'efficacité du recrutement des motoneurones liée à l'âge (Sailer *et al.*, 2000). Des études en IRM fonctionnelle ont aussi montré une activation plus diffuse et bilatérale des aires motrices chez les sujets âgés lors de mouvements des mains (Ward *et al.*, 2006 ; Talelli et al, 2008). Concernant les mécanismes inhibiteurs intra corticaux, les résultats des études sont controversés. En effet, plusieurs études ont mis en évidence une diminution de la SICI avec le vieillissement qui serait un mécanisme d'adaptation à la baisse de l'excitabilité corticale (Peinemann *et al.*, 2001 ; Hortobagyi *et al.*, 2006 ; Fujiyama *et al.*, 2009). Néanmoins, celle ci n'a pas été retrouvée dans des études aux populations plus nombreuses tout comme dans notre étude (Wasserman *et al.*, 2002 ; Oliviero *et al.*, 2006). Des différences concernant le type de sonde utilisée et le stimulateur pourraient aussi entrer en compte. Une autre équipe a par ailleurs montré une diminution de la SICI qui devient non significative lorsque sont comparés les patients deux à deux ayant le même seuil d'excitabilité actif (Smith *et al.*, 2009). La SP a été peu étudiée et montrée

préservée dans une étude et déficitaire dans une seconde (Fujiyama *et al.*, 2009; Oliviero *et al.*, 2006). L'ICF en revanche semble effectivement préservée dans le vieillissement comme l'a montré notre étude et les précédentes (Oliviero *et al.*, 2006; Peinemann *et al.*, 2001).

## **2) Etude de l'intégration sensori motrice dans la maladie de Parkinson**

La comparaison de nos groupes de patients parkinsoniens de novo, sevrés en traitement dopaminergique et de contrôles sains appariés par l'âge n'a pas mis en évidence de différence significative au niveau de la modulation de l'excitabilité des PEM par la stimulation du nerf médian. La levodopa a cependant aggravé la LAI à 100 ms au niveau de l'APB lorsque les patients off drug étaient comparés à ceux sous traitement.

La SAI qui reflète l'effet direct des afférences sensibles sur le cortex moteur primaire ou indirect via une courte boucle sensori motrice (Tokimura *et al.*, 2000) semble donc identique chez les sujets âgés et dans la maladie de Parkinson et non modifiée par le traitement dopaminergique. Le réseau neuronal impliqué très restreint (20 ms est le temps nécessaire aux afférences sensibles générées par la stimulation du nerf médian pour atteindre l'aire post centrale 3b (Allison *et al.*, 1991) ou le cortex moteur primaire) rend la possibilité d'une modulation dopaminergique peu probable. Par ailleurs, les réseaux impliqués dans la SAI ont été décrits sensibles aux antagonistes cholinergiques (Di Lazzaro *et al.*, 2000). La normalité de la SAI dans la maladie de Parkinson concorde avec la normalité de la N20 des potentiels évoqués somesthésiques dans cette maladie (déclenchée par la stimulation électrique du nerf médian au poignet (Garcia *et al.*, 1995; Rossini *et al.*, 1989)). La normalité de l'onde N90 proprioceptive (déclenchée par la mobilisation passive en flexion/extension de l'index et ayant pour origine l'aire 4 (10 mm devant l'origine de la N20)) (Seiss *et al.*, 2003) renforce aussi l'impression d'une intégrité des voies de la sensibilité primaire dans la maladie de

Parkinson tout comme la normalité du seuil de détection d'une stimulation sensitive cutanée digitale (Tamburin *et al.*, 2003).

L'AIF n'est pas significativement modifiée même si l'on a l'impression d'une diminution chez les parkinsoniens off drug au niveau du FDI (figure 32). La levodopa n'a aucun effet sur l'AIF. Il semblerait donc que les réseaux neuronaux impliqués dans l'AIF soient identiques dans la maladie de Parkinson et les sujets témoins appariés par l'âge. L'AIF serait le reflet de l'augmentation de l'excitabilité du cortex moteur primaire par les afférences sensibles de gros calibre. Les réseaux neuronaux impliqués sont inconnus mais il semblerait que les aires sensibles et/ou associatives soient concernées (Devanne *et al.*, 2009). La LAI n'a pas été retrouvée différente entre les patients off drug et les témoins âgés ainsi que les patients de novo ce qui suggère aussi une préservation des réseaux neuronaux impliqués. Ceux-ci correspondraient à l'activation par les afférences sensibles des cortex sensitifs primaire et secondaire ainsi que du cortex pariétal postérieur (Forss *et al.*, 1994). La levodopa a en revanche induit une aggravation de LAI à 100 ms. La normalité de la LAI chez les patients de novo suggère l'atteinte tardive de la LAI possiblement en lien avec le traitement par levodopa. Par ailleurs dans l'étude de Seiss et collaborateurs, 2002, les potentiels proprioceptifs tardifs aux latences 170-180 ms ont été décrits déficients chez un groupe de patients parkinsoniens sous traitement dopaminergique habituel ce qui suggère aussi une atteinte du traitement des influx proprioceptifs tardifs intra corticaux. Le caractère tardif de l'atteinte de la proprioception dans la maladie de Parkinson a déjà été décrit (Mongeon *et al.*, 2009). Cette atteinte tardive pourrait aussi expliquer l'absence de différence significative de l'AIF dans notre groupe de patients peu évolués dans la maladie. L'aggravation de la LAI 100 ms a été significative dans l'APB mais pas le FDI. Etant donné que la LAI est impliquée dans les phénomènes d'inhibition périphérique (Voller *et al.*, 2005), on comprend que 2

muscles même proches anatomiquement aient une réponse différente. Aussi, comme le nerf médian transporte des afférences sensibles provenant des fuseaux neuromusculaires de l'APB et non du FDI, leurs représentations somatotopiques corticales étant propres, il est aussi possible que leurs réseaux inhibiteurs corticaux soient distincts. D'autres travaux ont aussi montré chez l'homme que la stimulation sensitive par vibration tendineuse augmentait la taille des PEM et diminuait la SICI du muscle stimulé mais avait l'effet inverse sur le muscle adjacent (l'APB et le FDI étaient notamment testés) (Rosenkranz et Rothwell, 2004).

Il est intéressant de comparer ces résultats à une étude précédente sur le réflexe d'étirement (Aminoff *et al.*, 1997) dont la composante M2 pourrait recruter les mêmes circuits neuronaux corticaux que l'AIF (Devanne *et al.*, 2009). Dans cette étude portant sur des patients parkinsoniens sous leur traitement dopaminergique usuel et des témoins appariés par l'âge, la composante M2 a été montrée augmentée chez les patients et corrélée à une modification des activités électroencéphalographiques moyennées au niveau des aires motrices. Il a été montré une normalité de l'amplitude de potentiels positifs P1 de latence moyenne de 62 ms et une diminution des potentiels négatifs N2 de longue latence (150 ms). Les auteurs ont suggéré qu'un déficit de mécanismes inhibiteurs intracorticaux de latence tardive pourrait être lié à une exagération du réflexe M2. Bien que les techniques d'enregistrement soient différentes (EEG moyenné et stimulation magnétique transcrânienne du cortex moteur), nos résultats (normalité de l'AIF et aggravation par la levodopa de la LAI) sont concordants avec un déficit de mécanismes inhibiteurs tardifs intracorticaux et une normalité de mécanismes facilitateurs ce qui suggère effectivement des circuits corticaux semblables pour le réflexe d'étirement et l'AIF mais aussi la LAI.

Les résultats de notre étude semblent être en désaccord avec ceux de Sailer qui retrouvaient une diminution de la SAI chez un groupe de patients parkinsoniens on drug alors qu'elle était normale chez les off drug, et une diminution de la LAI à la fois chez les off et les on drug. Sur le plan méthodologique, le type de stimulateur magnétique, le nombre de patients (10) et de contrôles (10), leur âge et la sévérité de la maladie (score UPDRS III), la dose de traitement dopaminergique étaient équivalents. Il existait des différences discrètes dans la stimulation du nerf médian dont la durée était de 0,5 ms (0,2 dans notre étude). En revanche la TMS était calibrée pour le site de stimulation sur le FDI (l'APB dans notre étude) alors que le nerf médian innerve l'APB et transporte les afférences provenant des fuseaux neuromusculaires de l'APB. Etant donné que dans leur étude la sonde de stimulation était placée de manière optimale en regard de la représentation corticale du FDI, et que les différents muscles ont une représentation somatotopique distincte au niveau des aires motrices, il est possible que les réseaux inhibiteurs intracorticaux testés fussent différents. Il existait aussi une différence dans le type de patients car leur population semble plus hétérogène (3 patients sans levodopa, 1 patient avec une très faible dose et 1 avec une dose très élevée). En augmentant notre population en comparant les 19 patients sous traitement dopaminergique (on drug (n=11) et sham on drug (n=8)) aux 14 contrôles, nous ne retrouvons pas non plus de différence significative au niveau de la SAI et la LAI alors qu'il en existe une dans leurs groupes de 7 patients on drug et 10 témoins. Di Lazzaro et collaborateurs ont par ailleurs suggéré que la SAI était trop intense chez les off drug et normalisée après levodopa, mais il s'agissait d'une étude sur seulement 3 patients (Di Lazzaro *et al.*, 2004). Notre étude possède par ailleurs une population de novo qui n'a pas non plus montré de différence significative avec les autres groupes. Notre étude confirme les résultats d'une autre équipe qui ne montre pas de modification de la SAI après traitement dopaminergique chez les

patients parkinsoniens (Ueki *et al.*, 2006). Nous avons aussi montré que la principale modification de la LAI était liée au vieillissement normal avec une diminution de celle-ci tout comme l'AIF en comparant le groupe de témoins âgé à des témoins jeunes.

Dans notre étude, la comparaison des groupes on et off drug montre l'absence de modification de la SAI, de l'AIF et même une aggravation de la LAI 100 ms dans l'APB lors de la stimulation électrique du nerf médian (où cheminent les afférences proprioceptives provenant de ce muscle). La levodopa ne semble donc pas modifier l'ISM et même l'aggrave. Etant donné que les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux représentent une régulation importante des efférences du cortex moteur primaire pendant le mouvement surtout celui nécessitant une dextérité importante (Stinear and Byblow 2004), nous pourrions nous demander si ce n'est pas cette ISM non dopasensible qui reflète l'akinésie non dopa sensible. Cette dernière tout comme les anomalies proprioceptives décrites survient tard dans l'évolution de la maladie. Dans la littérature, comme on l'a déjà vu dans la discussion sur la SLE bêta, les données sur l'effet de la levodopa sur le traitement des afférences proprioceptives sont controversées avec une amélioration des performances sensori motrices dans certaines études sur la discrimination spatiale (Shin *et al.*, 2005), des mouvements de ciblage (Almeida *et al.*, 2005). Des effets hétérogènes (amélioration des patients les plus sévères, aggravation des patients les moins sévères) de la levodopa étaient notés dans une étude sur la stabilité posturale (Jacobs and Horak, 2006) et des mouvements de ciblage en 3 dimensions (Mongeon *et al.*, 2009). Une étude sur la kinesthésie a montré une aggravation des performances de 30% sous levodopa (O'Suilleabhain *et al.*, 2001). Cette aggravation de la kinesthésie par la levodopa a par ailleurs été proposée comme une des hypothèses de la survenue des dyskinésies de pic de dose (O'Suilleabhain *et al.*, 2001). L'aggravation des mécanismes inhibiteurs induits par les afférences proprioceptives (LAI)

sous levodopa dans notre étude, tout comme leur normalité chez les patients de novo et off drug pourrait expliquer une excitabilité anormale du cortex moteur primaire lors du mouvement et être un élément physiopathologique des dyskinésies de pic de dose.

Certains auteurs ont suggéré que des structures telle que l'aire motrice supplémentaire pourrait être associée aux anomalies de traitement des afférences proprioceptives dans la maladie de Parkinson (Jacobs and Horak, 2006; Mongeon *et al.*, 2009). En effet, l'aire motrice supplémentaire est impliquée dans la programmation motrice et l'exécution du mouvement, est une zone majeure de sortie des ganglions de la base et dégénère tardivement dans la maladie de Parkinson (Eckert *et al.*, 2006; Haslinger *et al.*, 2001; Braak *et al.*, 2002). Elle est aussi impliquée dans les mouvements actifs et le traitement des afférences proprioceptives (Weiller *et al.*, 1996). Elle a été démontrée hypoactive dans la maladie de Parkinson (Jenkins *et al.*, 1992; Sabatini *et al.*, 2000). Rossini et collaborateurs ont précédemment suggéré que la N30 déficiente dans l'étude des PES dans la maladie de Parkinson pourrait être expliquée par un réseau déficient incluant l'aire motrice supplémentaire via une boucle transcorticale qui modulerait les voies de sortie de l'aire 4 en réponse à des afférences sensibles qui sont directement (projections thalamiques) ou indirectement (projections cortico corticales depuis le cortex sensitif primaire) sur le cortex moteur primaire (Rossini *et al.*, 1991). Etant donné que la LAI semble être générée au niveau des aires corticales associatives (Sailer *et al.*, 2002) et représente la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire par les afférences proprioceptives (Sailer *et al.*, 2003) et qu'elle semble être atteinte tardivement dans l'évolution de la maladie, nous pourrions supposer qu'elle implique l'aire motrice supplémentaire. Il serait intéressant de reconstruire la LAI tout comme l'AIF dans une population de patients parkinsoniens plus évoluée.

Il a par ailleurs été suggéré qu'un gating anormal des afférences sensitives dans la maladie de Parkinson pourrait être impliqué dans les anomalies proprioceptives (Shin *et al.*, 2005). En effet, des efférences anormales au repos du cortex moteur primaire liées à l'hypertonie pourraient être responsables d'un gating anormal comme mis en évidence par la diminution de la N30 des PES dans la maladie de Parkinson (Rossini *et al.*, 1991; Cantello *et al.*, 2002; Shin *et al.*, 2005). Cependant, d'autres études n'ont pas montré de différence significative entre la N30 de patients et de contrôles en raison d'une importante variabilité inter individuelle (Garcia *et al.*, 1995; Seiss *et al.*, 2003). Par ailleurs, si ce gating sensitif anormal était responsable des anomalies proprioceptives, le traitement dopaminergique qui diminue de manière importante l'hypertonie devrait améliorer les troubles proprioceptifs. Mais au contraire, notre étude a montré une aggravation de la LAI sous levodopa. De la même manière, du fait de l'hypertonie chez les patients de novo, les troubles proprioceptifs devraient être précoces alors que la LAI est normale dans ce groupe.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre l'excitabilité du cortex moteur primaire évaluée par les seuils moteurs entre les groupes de patients on drug, off drug, de novo et les contrôles ce qui est en accord avec les données de précédentes études (Abbruzesse *et al.*, 1997; Ridding *et al.*, 1995 ; Strafella *et al.*, 2000 ; Lewis and Byblow, 2002 ; Tamburin *et al.*, 2003).

L'étude en double choc a montré dans notre étude une diminution de la SICI chez les patients parkinsoniens off drug et de novo. La levodopa tendrait à améliorer celle-ci même si l'effet n'atteint pas le seuil de significativité. La SICI semble être déficiente dans la maladie de Parkinson après sevrage thérapeutique ce qui a été interprétée comme un défaut de focalisation de l'activité de groupes de neurones appropriés à un mouvement donné



(Ridding *et al.*, 1995 ; Strafella *et al.*, 2000 ; Cantello *et al.*, 2002). La levodopa permettrait de restaurer la SICI qui pourrait améliorer la focalisation du mouvement et des efférences des ganglions de la base vers les circuits inhibiteurs du cortex moteur primaire (Strafella *et al.*, 2000 ; Lefaucheur *et al.*, 2004; Fierro *et al.*, 2008). Nous n'avons pas mis en évidence cette restauration de manière statistiquement significative vraisemblablement en raison du faible nombre de patients off drug (n=7). Notre étude a par ailleurs montré la précocité de l'atteinte des mécanismes inhibiteurs intra corticaux avec la déficience de la SICI chez les patients de novo. Etant donné que chez les patients de novo la LAI est normale et la SICI est déficiente, on peut supposer que ces mécanismes empruntent des réseaux neuronaux différents ce qui concorde avec les travaux réalisés chez l'adulte sain qui appliquaient de manière simultanée la SICI et la LAI et ne retrouvaient pas d'influence de l'une sur l'autre (Sailer *et al.*, 2002). L'ICF n'est pas apparue différente des contrôles ce qui conforte les données déjà décrites (Ridding *et al.*, 1995 ; Hanajima *et al.*, 1996). La SP est apparue normale dans notre étude alors qu'elle serait diminuée dans la maladie de Parkinson. Néanmoins cette différence est vraisemblablement liée à un problème méthodologique car les intensités de stimulation étaient bien plus fortes que dans notre étude pour montrer une différence avec des sujets contrôles (Valls-Sole *et al.*, 1994).

En conclusion, cette 2<sup>nde</sup> partie n'a pas mis en évidence de différence significative de la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire par la stimulation du nerf médian chez les patients de novo ou sevrés de leur traitement dopaminergique. Les anomalies observées étaient surtout liées au vieillissement normal avec la mise en évidence d'une

diminution de l'AIF et de la LAI. Le traitement par levodopa a montré une aggravation de la LAI au niveau du muscle correspondant au nerf stimulé.

L'objectif de la 3<sup>e</sup> partie de notre travail est d'améliorer l'ISM et l'akinésie dans la maladie de Parkinson par une séance de stimulation transcrânienne répétitive de haute fréquence iTBS appliquée en regard du cortex moteur primaire.

## **PARTIE 3 EFFETS DE LA STIMULATION THETA BURST INTERMITTENTE DU CORTEX MOTEUR PRIMAIRE**

### **INTRODUCTION (partie 3)**

#### **1) La Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (RTMS)**

Quelques années après le développement de la stimulation magnétique transcrânienne, il a été montré que lorsque la TMS fut appliquée de façon répétée, sous forme de trains en regard de l'aire du langage, celui-ci était transitoirement perturbé (Pascual-Leone *et al.*, 1991). Il a été rapidement montré que les protocoles de RTMS classiques avaient pour propriété de moduler l'excitabilité du cortex cérébral et qu'en fonction de l'intensité du stimulus, de la fréquence, du nombre de stimulations et de l'intervalle entre des trains de stimulation, l'effet était inhibiteur ou facilitateur (Pascual-Leone *et al.*, 1994, Weber et Eisen, 2002). L'effet obtenu se prolonge après la fin de la séance pendant une durée variant en fonction de la durée de stimulation, en général d'une vingtaine de minutes environ. Lorsqu'elle est appliquée en regard du cortex moteur primaire, une stimulation à haute fréquence ( $\geq 5$  Hz) pendant 30 minutes augmente l'excitabilité de celui-ci alors qu'une stimulation basse fréquence ( $\leq 1$  Hz) la diminue (Pascual-Leone *et al.*, 1994 ; Jennum *et al.*, 1995 ; Chen *et al.*, 1997 ; Maeda *et al.*, 2000; Muellbacher *et al.*, 2000). Une répétition quotidienne des séances de stimulation permet par ailleurs d'augmenter la durée de l'effet de la RTMS (Bäumer *et al.*, 2003). Les mécanismes de modulation d'excitabilité seraient localisés au niveau cortical et non au niveau spinal car les réflexes H ne sont pas modifiés par la RTMS (Berardelli *et al.*, 1998). Les mécanismes de modification d'excitabilité corticale feraient intervenir des modifications de plasticité synaptique de type potentiation à long terme et dépression à long terme tout comme dans les études de stimulation électrique sur coupes d'hippocampes d'animaux (Edwards *et al.*, 2008). Cette modification d'excitabilité

corticale s'accompagne par ailleurs d'une modification transitoire de l'activité mesurée en tomographie par émission de positons du cortex stimulé (Siebner *et al.*, 2000a). Il existe des effets de la stimulation qui se produisent à distance du site stimulé correspondant à des aires corticales interconnectées. Cet effet à distance est appelé effet réseau et serait le résultat d'un changement de l'excitabilité de réseaux neuronaux cortico-corticaux (Hallett *et al.*, 2000). Il s'agit notamment d'une modification de l'excitabilité du cortex moteur primaire induite par une RTMS appliquée en regard du cortex prémoteur (Gerschlagger *et al.*, 2001 ; Münchau *et al.*, 2002 ; Rizzo *et al.*, 2003 ; Schlaghecken *et al.*, 2003) ou de l'aire motrice supplémentaire (Siebner *et al.*, 2000a ; Matsunaga *et al.*, 2005). La stimulation du cortex moteur permet par ailleurs de moduler l'excitabilité du cortex moteur controlatéral par une voie d'activation transcalleuse (Wassermann *et al.*, 1998). Il est à noter que divers protocoles de RTMS appliqués en regard des aires sensibles n'ont pas montré de modification de l'excitabilité du cortex moteur primaire que ce soit à basse fréquence (Gerschlagger *et al.*, 2001 ; Schlaghecken *et al.*, 2003) ou à haute fréquence (Gerloff *et al.*, 1998). En revanche la stimulation du cortex moteur primaire peut modifier l'excitabilité du cortex sensitif (Tsuji *et al.*, 2002). En effet, la RTMS à basse fréquence du cortex moteur primaire a montré une diminution de la composante tardive du réflexe d'étirement (Tsuji *et al.*, 2002). Aussi, l'amplitude de l'onde N20 qui est générée par le cortex sensitif primaire est diminuée après une stimulation à basse fréquence du cortex moteur ipsilatéral (Enomoto *et al.*, 2001). Il a par ailleurs été noté des effets à distance avec une libération de neurotransmetteurs de synapses situés à distance comme par exemple le relargage de dopamine dans le striatum mis en évidence au TEP scan induit par une RTMS à 10 Hz appliquée en regard du cortex moteur primaire (Strafella *et al.*, 2003). Des séances de RTMS en regard du cortex frontal

chez le rat ont par ailleurs été associées à un relargage de dopamine au niveau striatal, de l'hippocampe et du noyau accumbens (Keck *et al.*, 2002).

## **2) La stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans la maladie de Parkinson**

De très nombreuses études ont été menées dans la maladie de Parkinson afin d'évaluer l'effet de la RTMS sur les symptômes de la maladie et les anomalies d'excitabilité corticale. Les hypothèses de base concernant l'utilisation de la RTMS étaient l'existence d'une dysfonction corticale généralisée dans la maladie de Parkinson pouvant être corrigée par la stimulation des aires corticales et aussi le fait que la stimulation corticale pouvait moduler l'activité neuronale au sein des ganglions de la base (Lefaucheur *et al.*, 2009). C'est pourquoi le cortex moteur primaire a été la cible la plus communément utilisée associé au fait qu'il s'agit d'une aire corticale aisée à localiser grâce à l'enregistrement des PEM. Etant donné que dans la maladie de Parkinson les aires prémotrices et motrices supplémentaires semblent hypoactives pendant le mouvement (Jahanshahi *et al.*, 1995) de multiples sessions excitatrices de RTMS ont été testées en regard de celles-ci (Edwards *et al.*, 2008). La RTMS à haute fréquence en regard du cortex moteur serait efficace avec une amélioration globale de 6.68 points de l'UPDRS III (Elahi *et al.*, 2009 ; Khedr *et al.*, 2003). L'efficacité des séances à basse fréquence est controversée et une méta analyse récente a montré son absence d'efficacité nette sur l'akinésie (Filipovic *et al.*, 2010 ; Tsuji *et al.*, 2003 ; Elahi *et al.*, 2009 ; Okabe *et al.*, 2003). Nous détaillerons donc surtout les protocoles à haute fréquence.

-La stimulation du cortex moteur primaire

La plupart des séances uniques ont montré une amélioration transitoire de l'akinésie (en général de 10 à 30%) du membre supérieur controlatéral et de l'UPDRS III durant moins d'une heure (Pascual-Leone *et al.*, 1994; Siebner *et al.*, 2000b ; Sommer *et al.*, 2002 ;

Lefaucheur *et al.*, 2004). Un effet a été mis en évidence sur la dysarthrie et le tremblement (Dias *et al.*, 2006, Siebner *et al.*, 2000b). Il faut toutefois souligner que les études les plus anciennes n'étaient pas réalisées contre placebo ou utilisaient des sondes circulaires dont le site de stimulation était peu précis. Néanmoins, quelques études n'ont pas montré d'effet significatif sur l'akinésie d'une séance unique de RTMS sur le cortex moteur primaire. Toutefois, l'évaluation de l'akinésie était réalisée pendant la stimulation (Ghabra *et al.*, 1999) ou la méthodologie était particulière avec des séances de RTMS de différents protocoles se succédant tous les jours chez les patients avec un fort effet d'apprentissage (Rothkegel *et al.*, 2009). Une restauration des mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intracorticaux a par ailleurs été mise en évidence après une séance de RTMS à haute fréquence appliquée en regard du cortex moteur primaire (Lefaucheur *et al.*, 2004 ; Fierro *et al.*, 2008) alors qu'une séance à basse fréquence ne restaurait que les mécanismes inhibiteurs (Siebner *et al.*, 2000c ; Lefaucheur *et al.*, 2004). L'effet globalement positif des séances uniques a encouragé certaines équipes à réaliser des séances répétées (en général quotidiennes pendant une 10<sup>e</sup> de jours) dans le but d'obtenir un effet cumulatif et prolongé allant jusqu'à un mois (Edwards *et al.*, 2008). Une amélioration associée de la vitesse de marche a été notée dans certaines études (Khedr *et al.*, 2003 et 2006). Il semblerait par ailleurs que l'efficacité serait meilleure à des fréquences de stimulation plus élevées (10 à 25 Hz) (Khedr *et al.*, 2006). Néanmoins, le nombre d'études est relativement faible et hétérogène quant à la fréquence et la durée de stimulation. L'efficacité serait due à une amélioration de l'excitabilité de réseaux neuronaux hypoactifs comme le cortex préfrontal ou l'aire motrice supplémentaire et une restauration des mécanismes inhibiteurs et excitateurs intra corticaux au sein du cortex moteur primaire (Edwards *et al.*, 2008 ; Lefaucheur *et al.*, 2004). La RTMS appliquée en regard du cortex moteur est par ailleurs

capable d'induire une libération de dopamine dans le striatum (Strafella *et al.*, 2003). Certaines équipes ont montré un effet sur des signes axiaux de la maladie comme la marche en effectuant une stimulation haute fréquence (25 Hz) répétée multi sites (cortex moteurs bilatéraux et préfrontaux) (Lomarev *et al.*, 2006). Certains auteurs ont ciblé la RTMS à haute fréquence sur l'aire motrice à destinée des membres inférieurs et n'ont pas mis en évidence d'effet significatif (Rektorova *et al.*, 2007).

D'autres cibles que le cortex moteur ont été testées dans la maladie de Parkinson :

-La stimulation du cortex pariétal à haute fréquence ne modifie pas les symptômes moteurs (van Dijk *et al.*, 2009).

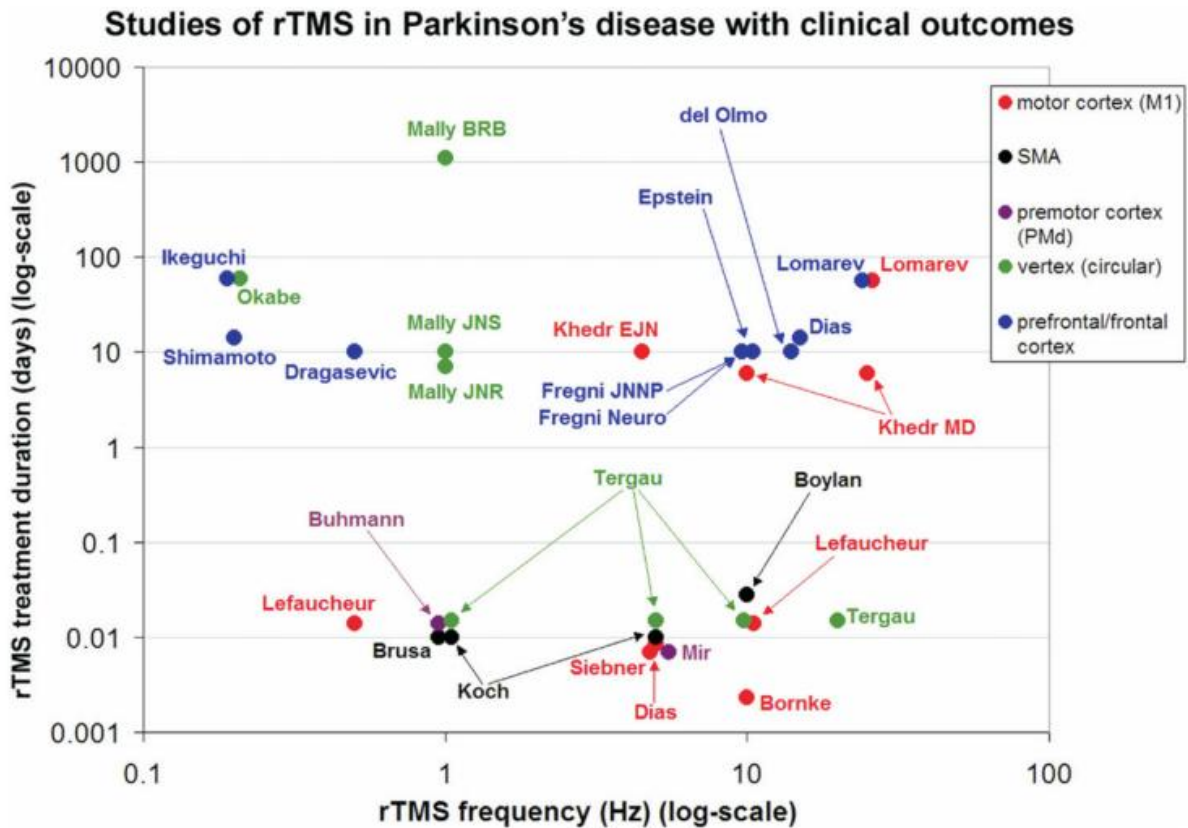
-La stimulation de l'aire motrice supplémentaire à haute fréquence a aggravé les symptômes moteurs dans une étude (Boylan *et al.*, 2001). Néanmoins, dans une large population de patients (n=98) la RTMS à haute fréquence a amélioré de 20% l'akinésie (Hamada *et al.*, 2008 et 2009). Appliquée à basse fréquence de stimulation, elle a aussi diminué les dyskinésies sans modification de l'akinésie (Koch *et al.*, 2005).

-Quelques études réalisées en stimulant à haute fréquence le cortex préfrontal ont montré des résultats discordants sur les symptômes moteurs tantôt positifs mais sans groupe contrôle (Epstein *et al.*, 2007) et plus souvent non significatifs (Rektorova *et al.*, 2007 ; Sedlackova *et al.*, 2009 ; del Olmo *et al.*, 2007). Il semblerait en revanche exister un effet sur l'anxiété et le syndrome dépressif (Cardoso *et al.*, 2007 ; Epstein *et al.*, 2007 ; Fregni *et al.*, 2004 ; Kormos *et al.*, 2007).

-La stimulation du cortex prémoteur à haute et basse fréquence n'a pas mis en évidence d'amélioration clinique malgré une modification de l'excitabilité du cortex moteur lors de la stimulation à basse fréquence (Baumer *et al.*, 2009 ; Sedlackova *et al.*, 2009) avec une normalisation de la SICI ou de la SP (Buhmann *et al.*, 2004 ; Baumer *et al.*, 2009).

Les études sont cependant difficiles à comparer compte tenu des différences d'intensité, de cible, de fréquence, de durée des protocoles de stimulation. Les patients sont stimulés aussi parfois à jeun de traitement dopaminergique et parfois sous traitement, ce qui rend les résultats peu comparables compte tenu de l'effet des traitements dopaminergiques sur l'excitabilité corticale et les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux. La figure 37 rend compte de la diversité des protocoles utilisés. Les premières études ont par ailleurs souvent été réalisées avec une sonde de stimulation circulaire ne permettant pas une stimulation focale du cortex moteur et sans stimulation sham de contrôle permettant de maîtriser l'effet placebo. Cette stimulation sham utilise une sonde en tous points identiques émettant le même son lors de la stimulation mais ne créant pas de champ magnétique. D'autres équipes utilisent la sonde de stimulation réelle mais positionnée sur un autre point du scalp, le plus souvent en occipital ou alors une stimulation électrique du scalp. Il faut aussi souligner le fait que même si l'utilisation d'une sonde en forme de papillon s'est généralisée et rend la stimulation plus focale (résolution spatiale de 5 à 10 mm), des aires motrices adjacentes peuvent être involontairement stimulées et interférer sur les résultats.

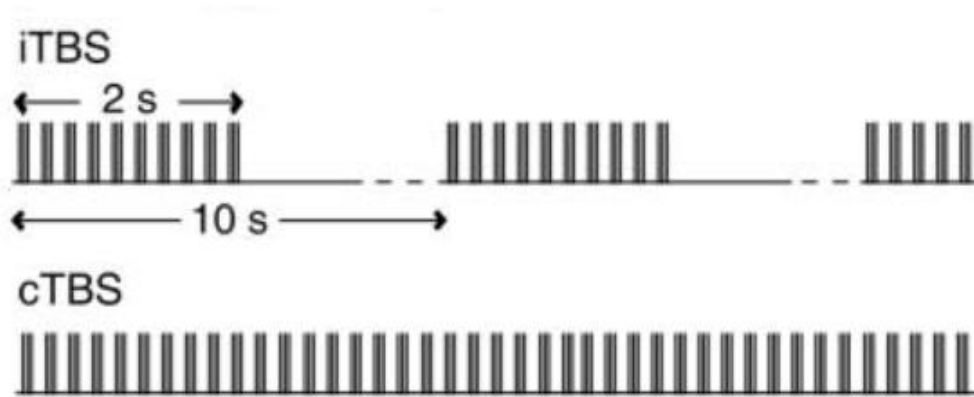




**Figure 37** : Représentation de la variabilité des protocoles de RTMS utilisés dans la maladie de Parkinson (d'après Wu *et al.*, 2008)

### 3) La stimulation thêta burst (TBS)

Un récent protocole de RTMS appelé « theta burst stimulation » a été décrit et permet de modifier l'excitabilité corticale de manière plus rapide (durée de stimulation de 40 à 190 secondes) et plus prolongée car l'effet obtenu dure jusqu'à une heure (Huang *et al.*, 2005). Il consiste à appliquer en regard du cortex moteur primaire un train de 3 chocs à 50 Hz à 80% du seuil moteur répété à 5 Hz de manière continue durant 40 secondes (« TBS continue » ou cTBS) ou durant 2 secondes alternant avec 8 secondes d'arrêt de stimulation pendant 190 secondes (« TBS intermittente » ou iTBS)(figure 38).



**Figure 38** : Représentation temporelle des stimulations thêta burst continue et intermittente (d'après Huang *et al.*, 2005)

Ce protocole a été développé grâce à des travaux antérieurs sur les rongeurs chez qui des bursts de 3-5 pulses à 50-100 Hz répétés à 5 Hz étaient capables d'induire une potentiation à long terme lorsqu'ils étaient appliqués sur le cortex moteur ou l'hippocampe (Hess *et al.*, 1996). La cTBS fait diminuer l'amplitude des PEM durant 60 min et l'iTBS les augmente durant 15 à 40 minutes (Huang *et al.*, 2005). La cTBS diminue par ailleurs l'ICF et la SICI durant 20 et 10 minutes alors que l'iTBS ne modifie pas l'ICF et améliore la SICI durant 12 minutes (Huang *et al.*, 2005). L'effet de la cTBS sur la diminution d'excitabilité du cortex moteur semblerait maximale 5 à 10 min après la stimulation (Di Lazzaro *et al.*, 2005). L'iTBS appliquée en regard du cortex moteur primaire est associée à une diminution du temps de réaction du membre supérieur controlatéral et la cTBS à une augmentation (Huang *et al.*, 2005). Cet effet de modification des performances motrices n'a toutefois pas été retrouvé dans une autre étude sur l'iTBS du cortex moteur primaire (Agostino *et al.*, 2008). Le mécanisme initial présumé était une modification de l'efficacité synaptique au sein du cortex moteur induite par la stimulation (Huang *et al.*, 2005). Il s'agirait d'un mécanisme cortical car l'intensité de stimulation est faible (80% du seuil moteur actif) et le réflexe H n'est pas

modifié (Huang *et al.*, 2005). L'effet sur l'excitabilité du cortex moteur primaire de la cTBS et l'iTBS serait similaire aux protocoles classiques de RTMS à basse (1 Hz) et haute fréquence (5 Hz) mais sa mise en oeuvre ne nécessite que quelques minutes (Zafar *et al.*, 2008). Les effets de l'iTBS et de la cTBS sont bloqués par la memantine qui est un antagoniste des récepteurs NMDA ce qui suggère que les phénomènes de potentiation et dépression à long terme sont induits au niveau de synapses glutamatergiques (Huang *et al.*, 2007). Un modèle mathématique a par ailleurs été récemment validé concernant l'effet de la cTBS et de l'iTBS sur le relargage de calcium (en fonction de sa quantité et de son ratio) dans la synapse glutamatergique et son effet sur les récepteurs NMDA (Huang *et al.*, 2010). Il est à noter aussi que la potentiation à long terme étudiée sur les coupes cérébrales d'animaux semble aussi expliquée par un effet sur les récepteurs NMDA pré et post synaptiques avec une augmentation des influx calciques qui provoquent une série de réactions induisant un changement à long terme d'efficacité synaptique (Mac Dermott *et al.*, 1986). La memantine bloque par ailleurs la potentiation à long terme des préparations animales (Hrabetova et Sacktor, 1997). Cette potentiation à long terme dépendante des récepteurs glutamatergiques NMDA semble se mettre en place par l'intermédiaire de l'expression du gène immédiat précoce zif 268 qui favorise l'activation des récepteurs NMDA comme l'a montré une étude sur le cortex de rat 30 minutes après une stimulation iTBS (Aydin-Abidin *et al.*, 2008). Une étude récente a permis de mettre en évidence que l'iTBS appliquée en regard du cortex moteur primaire était responsable d'une augmentation des ondes I2 et I3 de la volée efférente sans modification de l'onde D ce qui suggère un effet de potentiation à long terme sur les circuits neuronaux intrinsèques au cortex moteur primaire et responsable de ces ondes tardives (Di Lazzaro *et al.*, 2008). La cTBS en revanche est associée à une diminution de l'amplitude de l'onde I1 (Di Lazzaro *et al.*, 2005). Les mécanismes

physiologiques de ces deux types de stimulation sont donc différents. La durée et l'intensité des effets excitateurs sur le cortex moteur primaire de l'iTBS sont par ailleurs renforcées par la nicotine ce qui suggère une amélioration de la potentiation à long terme induite par l'iTBS (Swayne *et al.*, 2009). L'effet de l'iTBS sur des populations de neurones inhibiteurs intracorticaux a par ailleurs été suggéré par des études sur le rat avec la mise en évidence d'une diminution de la calcium binding protein parvalbumine et de la glutamate acide décarboxylase 67 qui reflèteraient l'activité des interneurons inhibiteurs corticaux (Trippe *et al.*, 2009 ; Mix *et al.*, 2010).

Des effets de la TBS ont par ailleurs été mis en évidence à distance du point de stimulation ce qui suggère la possibilité d'effets sur des zones fonctionnellement interconnectées de manière similaire aux protocoles de RTMS classiques. En effet, l'iTBS en regard du cortex moteur induit une diminution de l'excitabilité du cortex moteur primaire controlatéral et une augmentation de la SICI controlatérale via des connections transcalleuses. La cTBS appliquée en regard du cortex moteur primaire induit par ailleurs une augmentation de l'excitabilité du cortex moteur primaire controlatéral et une diminution de la SICI controlatérale (Suppa *et al.*, 2008).

Plusieurs études en TBS ont par ailleurs souligné les connexions fonctionnelles des cortex sensitifs et moteurs. La stimulation iTBS du cortex moteur primaire ne modifie pas les potentiels évoqués somesthésiques alors que la stimulation du cortex sensitif primaire augmente l'amplitude des ondes N20, P25 et N30 (Katayama *et al.*, 2007). Une autre étude sur l'iTBS en regard du cortex moteur primaire a confirmé l'absence de modification des potentiels évoqués sensitifs mais a mis en évidence une augmentation des oscillations de haute fréquence (500 à 800 Hz) surimprimées à la N20 et qui seraient le reflet des

projections thalamo-corticales (Murakami *et al.*, 2008). Dans la même étude la cTBS appliquée en regard du cortex moteur primaire induirait une diminution des oscillations de haute fréquence (Murakami *et al.*, 2008). La cTBS du cortex moteur primaire en revanche induit une augmentation des ondes P25/N33 ipsilatérales alors que la cTBS du cortex sensitif primaire induit une diminution des ondes P25/N33 ipsilatérales sans modifier l'excitabilité du cortex moteur primaire (Ishikawa *et al.*, 2007). La stimulation iTBS du cortex sensitif primaire a montré une amélioration du seuil discriminatoire cutané controlatéral sans modification des performances motrices du membre supérieur controlatéral (Ragert *et al.*, 2007). Enfin la cTBS du cortex moteur primaire entraîne une diminution transitoire de la sensibilité douloureuse des deux mains (Poreisz *et al.*, 2008). De même que dans les protocoles classiques de RTMS, la TBS des aires sensibles ne semble pas modifier l'excitabilité du cortex moteur chez le sujet sain alors que la TBS du cortex moteur primaire interfère sur le traitement des afférences sensibles.

D'autres équipes ont évalué l'effet de la TBS sur d'autres aires corticales. C'est le cas notamment du cortex occipital dont la stimulation cTBS augmente le seuil de phosphènes alors que l'iTBS ne le modifie pas (Franca *et al.*, 2006) ou encore de la stimulation du cervelet en iTBS qui augmente l'excitabilité du cortex moteur primaire alors que la cTBS la diminue (Koch *et al.*, 2008). La cTBS du cortex prémoteur a permis de mettre en évidence un allongement du temps de réaction de la main ipsi et controlatérale (Mochizuki *et al.*, 2005) et une diminution de l'excitabilité du cortex moteur primaire ipsilatéral suggérant un effet à distance via des connexions cortico corticales (Huang *et al.*, 2009).

#### **4) La stimulation thêta burst dans la maladie de Parkinson**

Malgré les avantages de la TBS, cette technique n'a été que très peu utilisée dans la maladie de Parkinson. La cTBS en regard du cervelet après une session unique a permis d'induire une diminution des dyskinésies dopa-induites et de la SICI pendant 45 minutes et des séances quotidiennes pendant 2 semaines ont pu les diminuer pendant 4 semaines sans modification du score UPDRS (Koch *et al.*, 2009). Une seconde étude n'a pas mis en évidence d'effet sur l'akinésie après une séance unique de stimulation iTBS ou cTBS chez des patients sous traitement ou après arrêt de leur traitement dopaminergique (Rothkegel *et al.*, 2009). Cette étude a surtout mis en évidence un effet majeur d'entraînement des patients qui a interféré vraisemblablement avec l'effet de la stimulation. Les patients bénéficiaient d'une stimulation quotidienne différente (iTBS, cTBS, RTMS basse fréquence, RTMS haute fréquence, sham) ce qui d'un point de vue méthodologique est discutable du fait des interférences possibles entre les différents protocoles de stimulation. Il n'y avait pas par ailleurs pas de groupe de stimulation sham 5 jours de suite. Dans les sous groupes permettant de tester l'akinésie, le purdue pegboard test était cependant amélioré après tous les protocoles sauf la stimulation sham.

De nombreux protocoles de RTMS en regard du cortex moteur que ce soit à basse ou haute fréquence, ont montré une certaine efficacité sur l'akinésie. Il semblerait que les séances à fréquence plus rapides ayant un effet excitateur sur le cortex moteur primaire seraient plus efficaces probablement grâce à un effet sur les zones hypoactives dans la maladie de Parkinson (Jahanshahi *et al.*, 1995 ; Elahi *et al.*, 2009). Compte tenu des différentes études mettant en évidence les anomalies de la proprioception dans la maladie de Parkinson (voir introduction générale) et de l'utilisation des afférences sensorielles dans le contrôle de

l'exécution du mouvement, il est vraisemblable que l'atteinte de l'ISM dans la maladie de Parkinson soit en partie responsable de l'hypométrie et de la bradykinésie (Abbruzzese et Berardelli, 2003). Il n'y a pas de données sur l'effet de l'iTBS sur l'ISM à la différence d'autres circuits inhibiteurs et facilitateurs intracorticaux, ce qui justifie son étude chez les sujets jeunes et sains. Les effets seront également testés chez des témoins âgés et des sujets parkinsoniens. Nous avons par ailleurs tâché de mettre en évidence que l'effet de l'iTBS sur l'akinésie était corrélé à une amélioration de l'ISM testée en conditionnant les PEM par une stimulation électrique du nerf médian. Etant donné que la stimulation du cortex moteur primaire en protocole RTMS classique et en thêta burst modifie l'intégration des données somesthésiques et que par contre la stimulation des aires corticales sensibles n'a pas montré d'effet sur l'excitabilité du cortex moteur primaire, nous avons choisi le cortex moteur primaire comme aire corticale cible. Il s'agit par ailleurs de l'aire corticale fonctionnellement la plus facile à stimuler car on peut positionner la sonde de manière optimale grâce aux mesures répétées de l'amplitude des PEM. Nous avons étudié un groupe de patients avec et sans traitement dopaminergique afin d'évaluer l'effet de l'iTBS en fonction de l'état d'imprégnation dopaminergique ainsi que l'efficacité en début de maladie chez un groupe de patient de novo. Un groupe de stimulation sham a été également enregistré afin d'évaluer l'effet placebo.

### **METHODOLOGIE (partie 3)**

Tous les sujets enregistrés en TMS (témoins jeunes, âgés, patients de novo, off drug et on drug) (partie 2) ont été inclus dans l'étude sur la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire par l'iTBS.

#### 1) Population étudiée

Il s'agit de la même population que la partie 2 avec en plus un groupe de 8 patients on drug qui a été rajouté afin de tester l'effet placebo lié à l'iTBS. L'effet de l'iTBS a été constaté dans le groupe MP on drug et en conséquence un groupe de stimulation sham a été testé dans un second groupe de patients sous traitement dopaminergique usuel (groupe « sham on drug » n=8). Ces groupes ont été appariés par l'âge à un groupe de sujets sains (groupe « témoins âgés » n=13). Les données cliniques de ces groupes sont détaillées dans le tableau 6. Tous les sujets étaient droitiers et ont donné leur consentement pour réaliser l'étude. L'étude a reçu l'avis favorable du comité d'éthique du CHR de Lille.



groupe	n	sexe	âge (années)	durée de la maladie (années)	dose quotidienne de traitement dopaminergique en équivalence levodopa (mg)	entacapone	agonistes dopaminergiques	UPDRS III
<b>MP on drug</b>	11	4 H 7 F	61.5± 8.5	6.8± 2.7	785± 418	6	bromocriptine (1) piribedil (1) ropinirole (2) pramipexole (2)	17.4± 8.1
<b>MP off drug</b>	7	3 H 4 F	60.7± 10.2	6.4± 2.6	665± 299	4	bromocriptine (1) piribedil (1) ropinirole (1) pramipexole (2)	28.6± 8.9
<b>MP de novo</b>	10	8 H 2 F	60.6± 11.8	1.8± 1	0	0	0	13.6± 4.5
<b>sham MP on drug</b>	8	4H 4F	65.7± 8.1	10± 4.9	918± 468	6	piribedil (2) ropinirole (2) pramipexole (3)	23.3± 10.3
<b>témoins âgés</b>	14	6 H 8 F	62.4± 7.1					
<b>témoins jeunes</b>	14	8 H 6 F	26.4± 2.7					

**Tableau 6:** Caractéristiques cliniques des sujets étudiés

2) La stimulation thêta burst intermittente

Chaque sujet témoin a été stimulé par l'TBS en regard du cortex moteur gauche à une intensité de 80% du SMA alors que chaque patient l'a été en regard du cortex moteur correspondant à l'hémicorps le plus atteint par la maladie de Parkinson. La stimulation fut délivrée par une bobine MCFB65 en forme de 8 de 7,5 cm de diamètre reliée à un stimulateur medtronic (figure39). Le stimulus magnétique était biphasique. La position optimale de la bobine a été à nouveau déterminée ainsi que le SMA comme précédemment

étant donné que le stimulateur magnétique différait de celui utilisé en TMS.



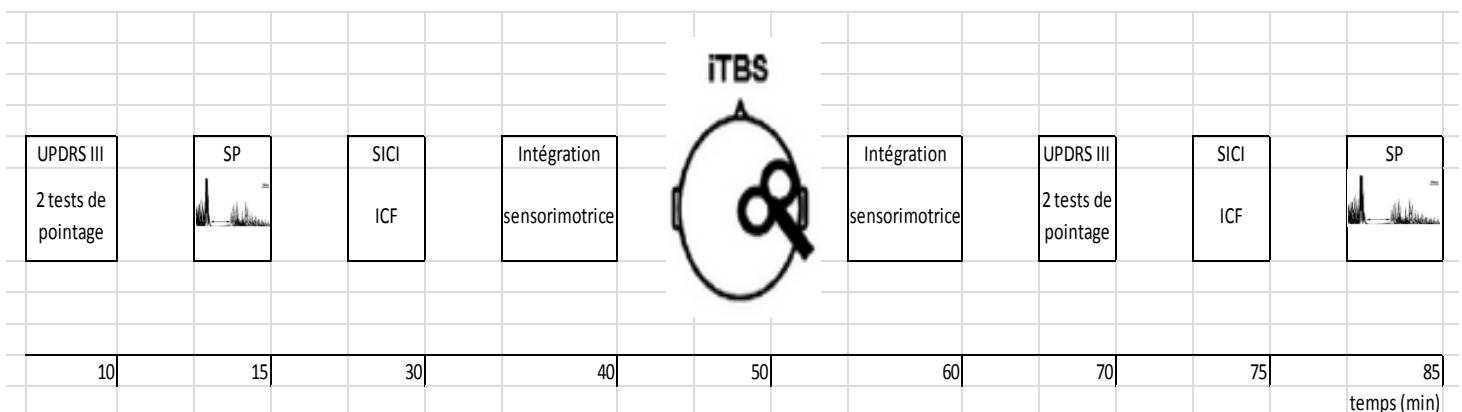
**Figure 39 :** Stimulateur medtronic utilisé pour l'iTBS

La bobine était aussi disposée de manière tangentielle au scalp et formait un angle de 45 degrés avec le plan sagittal, la poignée en position postéro latérale perpendiculaire au sillon central. Elle était positionnée pour obtenir un PEM optimal au niveau de l'APB. Le protocole de stimulation consistait en 20 séquences de 10 bursts de stimuli séparés par 8 secondes de repos. Chaque burst consistait en 3 chocs délivrés à une fréquence de 50 Hz séparés par des intervalles de 200 ms (Huang *et al.*, 2005).

### 3) Paradigme

Les sujets étaient assis confortablement dans un fauteuil les avant-bras reposant sur les accoudoirs en semi pronation. Les patients étaient examinés et le score UPDRS III réalisé. Etaient d'abord déterminés la position optimale de la bobine, les seuils SMP et SMA puis l'intensité de stimulation pour obtenir un PEM de 0,5 à 1 mV. Tous les sujets ont ensuite réalisé deux fois de manière répétée un test de pointage chronométré (avec l'index droit

pour les témoins et l'index du membre le plus atteint par la maladie pour les patients). Celui-ci s'inspirait des tests d'évaluation de l'akinésie péri opératoire dans la maladie de Parkinson (Defer *et al.*, 1998). Il consistait à réaliser le plus rapidement possible 20 appuis alternatifs sur des boutons presseurs séparés de 30 cm. Le meilleur score des 2 tests était retenu. Puis étaient réalisés la SP et les doubles chocs (SICI et ICF). Enfin était réalisée la série de PEM conditionnés par la stimulation du nerf médian. La séance iTBS était alors réalisée suivie de 5 minutes de repos puis de la détermination des SMP et SMA ainsi que de l'intensité de stimulation nécessaire pour obtenir un PEM de 0,5 à 1 mV. Les PEM conditionnés étaient alors répétés puis le test de pointage (2 tests dont le plus rapide était retenu) et les items tapotement des doigts, rigidité des membres supérieurs et mouvements alternatifs des membres supérieurs du score UPDRS III. En effet les nombreux électrodes et branchements ne permettaient pas de réaliser le test UPDRS III complet. Enfin étaient réalisés la série double choc et la SP. Les groupes témoins jeunes, témoins âgés, parkinson on drug, off drug et de novo ont été enregistrés avec une sonde réelle de stimulation magnétique alors que les patients du groupe on drug sham l'ont été à leur insu avec une sonde de stimulation sham mimant le bruit de l'iTBS.



**Figure 40:** Représentation schématique du protocole expérimental

#### 4) Analyses statistiques

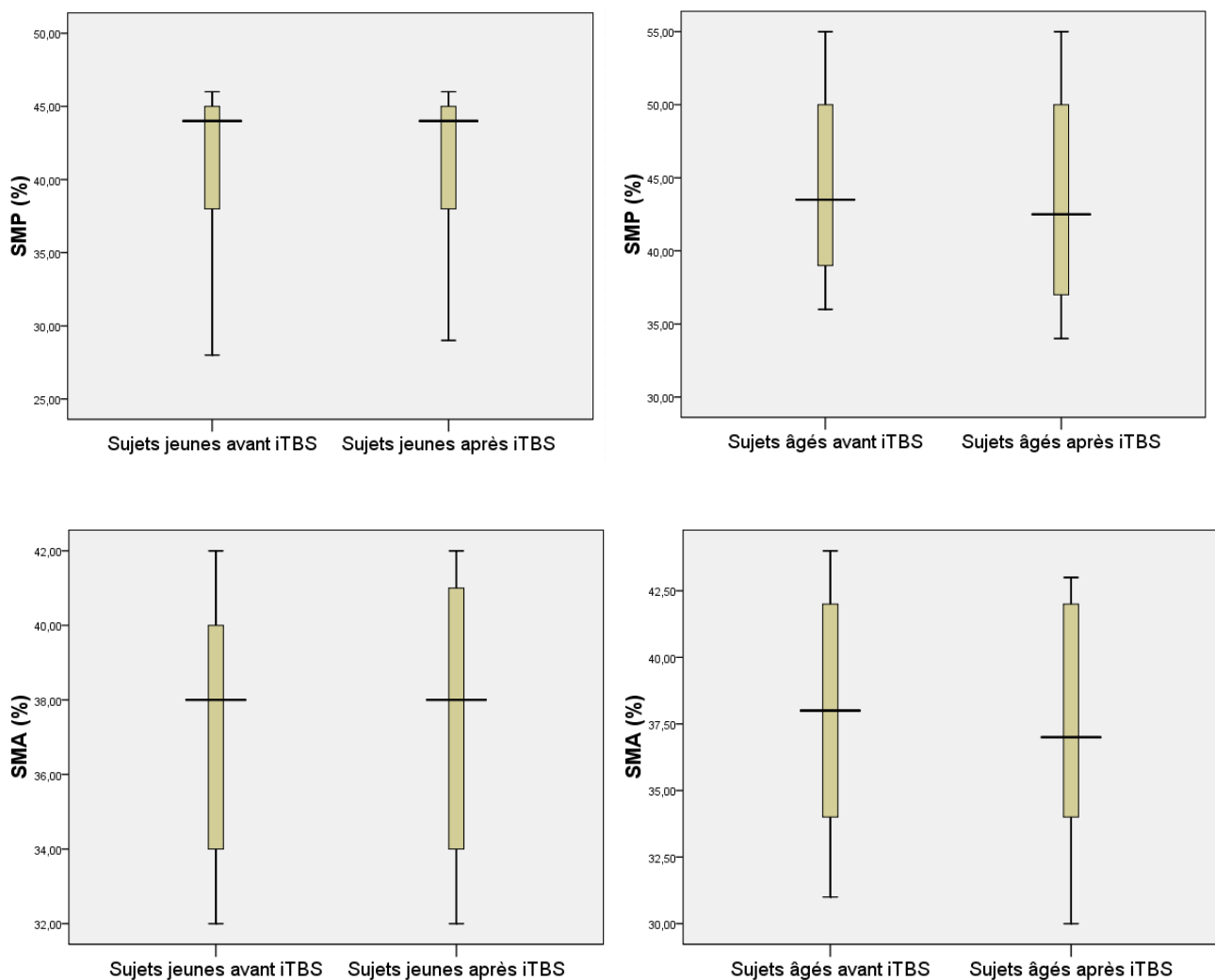
Les analyses statistiques ont été réalisées par le logiciel SPSS v.13 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Nous avons utilisé un test de Shapiro-Wilk afin de déterminer si nos données suivaient une loi normale. Les différences entre l'amplitude des PEM conditionnés et non conditionnés ont été testées avec une analyse de variance avec mesures répétées à un facteur. L'amplitude moyenne des PEM était exprimée pour chaque IIS comme le pourcentage des PEM contrôles afin de diminuer la variabilité interindividuelle. Pour évaluer l'effet de l'iTBS (réelle ou sham), en fonction de la normalité de distribution des données, un test de Wilcoxon a été réalisé : pour chaque sujet, le score du test de pointage, les SMP, SMA, la SP, l'amplitude moyenne des PEM, l'intensité de stimulation TMS, l'amplitude des PEM contrôles ont été comparés avant et après l'iTBS.

### RESULTATS (partie 3)

La stimulation répétitive a été bien tolérée par les sujets et les patients. Il n'y a pas eu de cas de céphalée ni de crise convulsive.

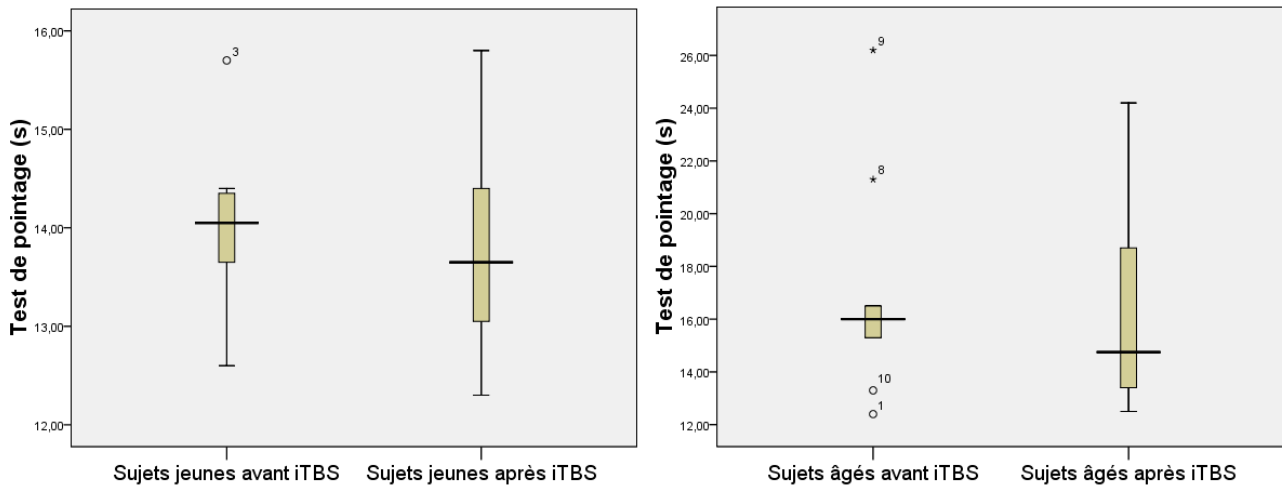
#### 1) Effet du vieillissement sur la modulation de l'excitabilité corticale par l'ITBS

Les SMA et SMP n'étaient pas significativement modifiés par l'ITBS (figure 41).



**Figure 41** : Représentation de la médiane  $\pm$  es des SMP (en haut) et SMA (en bas) avant et après l'ITBS chez les témoins jeunes (à gauche) et âgés (à droite)

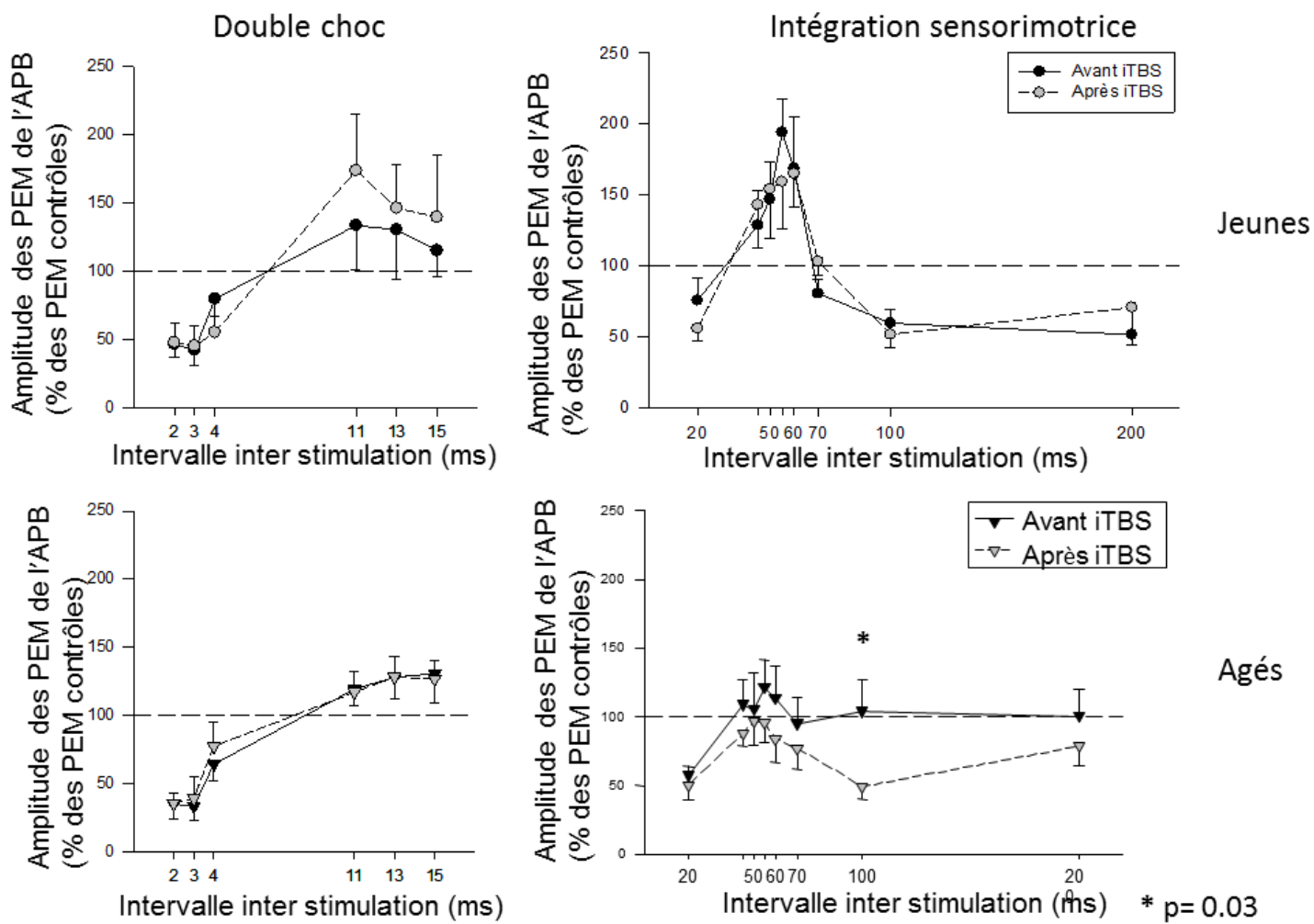
La performance motrice au test de pointage n'était pas statistiquement différente avant/après la stimulation chez les sujets jeunes ( $14,1 \pm 0,9$  ms/  $13,7 \pm 1,1$  ms) ni chez les sujets âgés ( $16,8 \pm 4$  ;  $16,3 \pm 3,9$  ms) (figure 42).



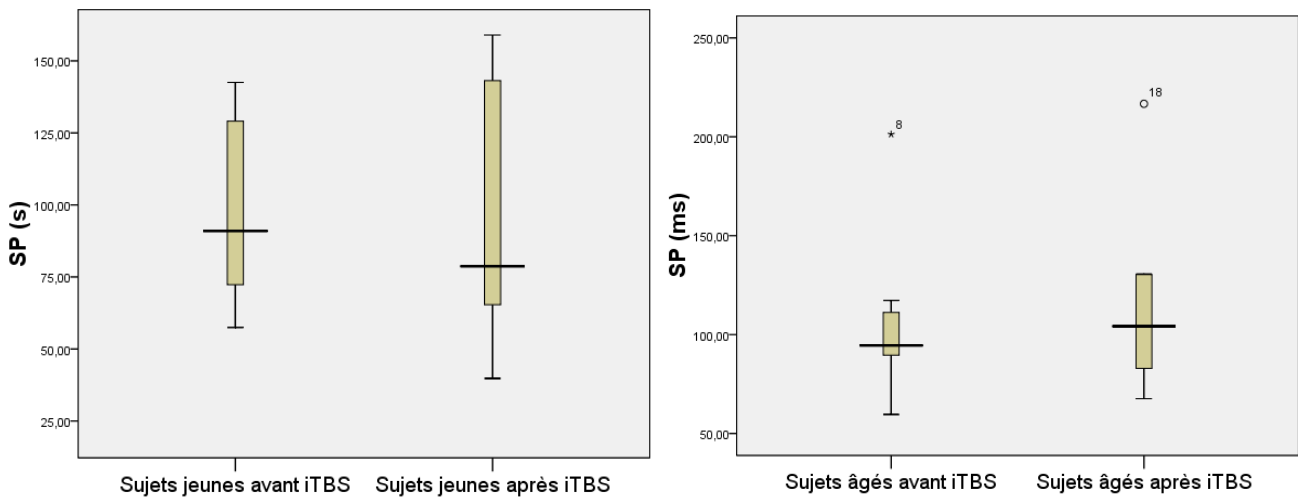
**Figure 42** : Représentation de la médiane $\pm$ es des tests de pointage avant et après l'iTBS chez les témoins jeunes et âgés

Les mécanismes inhibiteurs intracorticaux (SICI, ICF et SP) n'étaient pas significativement modifiés après l'iTBS que ce soit chez les sujets âgés ou jeunes et au niveau de l'APB ou du FDI (figure 43 et 44).

Concernant l'effet de l'iTBS sur l'amplitude des PEM (enregistrés à l'APB) conditionnés par la stimulation du nerf médian, la LAI à l'IIS 100 ms a été améliorée chez les sujets âgés de manière significative (figure 43). L'amplitude moyenne $\pm$ es est passée de  $101 \pm 17$  à  $54 \pm 9$  ( $p=0,03$ ). Il n'y a pas eu d'effet significatif chez les sujets âgés au niveau du FDI. Il n'y a pas eu d'effet significatif de l'iTBS sur l'ISM des sujets jeunes que ce soit à l'APB ou au FDI (Figure 44).



**Figure 43:** Représentation de la médiane  $\pm$  es de l'amplitude des PEM de l'APB conditionnés par un stimulus magnétique conditionnant (à gauche) et par la stimulation électrique du nerf médian (à droite) dans les groupes témoins jeunes (en haut) et âgés (en bas) en fonction des différents IIS



**Figure 44:** Représentation de la médiane $\pm$ es de la SP avant et après iTBS chez les sujets jeunes (à gauche) et âgés (à droite) au niveau de l'APB

**2) Effet de l'ITBS sur la performance motrice, l'excitabilité du cortex moteur primaire et sa modulation par les mécanismes intracorticaux et la stimulation électrique du nerf médian chez les sujets parkinsoniens off drug, on drug et de novo.**

**a) Effet de l'ITBS sur l'akinésie évaluée par le test de pointage (figure 45)**

Le temps nécessaire pour effectuer les 20 mouvements répétés a été amélioré de 17% dans le groupe on drug ( $p=0,005$ ) (respectivement temps moyen $\pm$ ds avant ITBS ; temps moyen $\pm$ ds après ITBS :  $24.7\pm 4.4$ ms;  $20.5\pm 3.2$ ms).

Il a été amélioré de 11% dans le groupe off drug ( $p=0.04$ ) ( $28.3\pm 7.7$ ms;  $25.4\pm 6.7$ ms) et de 15% dans le groupe de novo ( $p=0.005$ ) ( $21.4\pm 3.4$ ms;  $18.2\pm 2.4$ ms).

Il n'y avait pas d'effet significatif sur le score de pointage par la stimulation sham dans le groupe sham on drug.





		avant stimulation		après stimulation		comparaison avant/après stimulation
		moyenne	ds	moyenne	ds	
<b>tapotement des doigts controlatéraux (0-4)</b>	on drug	1.73	0.3	1.09	0.21	p=0.03
	off drug	1.86	0.26	1.57	0.36	ns
	de novo	1.6	0.22	1.2	0.29	ns
	on drug sham	1.88	0.22	1.88	0.23	ns
<b>tapotement des doigts ipsilatéraux (0-4)</b>	on drug	1	0.23	0.63	0.15	ns
	off drug	1.71	0.28	1.57	0.2	ns
	de novo	1	0.26	1	0.26	ns
	on drug sham	1,9	0,56	1,8	0,63	ns
<b>mouvement de la main controlatérale (0-4)</b>	on drug	1.54	0.28	0.91	0.16	p=0.01
	off drug	1.86	0.14	1.71	0.18	ns
	de novo	1.3	0.15	1	0.21	ns
	on drug sham	1,9	0,87	1.75	0.25	ns
<b>mouvement de la main ipsilatérale (0-4)</b>	on drug	0.91	0.21	0.72	0.14	ns
	off drug	1.71	0.29	1.57	0.2	ns
	de novo	0.9	0.23	0.9	0.23	ns
	on drug sham	1,8	0,63	1,7	0,67	ns
<b>rigidité du poignet controlatéral (0-4)</b>	on drug	1	0.33	0.45	0.21	p=0.05
	off drug	1.14	0.26	1	0.31	ns
	de novo	1.3	0.26	0.5	0.22	p=0.01
	on drug sham	1,6	0,69	1,5	0,4	ns
<b>rigidité du poignet ipsilatéral (0-4)</b>	on drug	0.45	0.2	0.27	0.14	ns
	off drug	0.71	0.28	0.57	0.2	ns
	de novo	0.4	0.22	0.2	0.2	ns
	on drug sham	1,2	1,13	1,2	1,13	ns

**Tableau 7:** Scores moyens  $\pm$  ds aux épreuves des membres supérieurs de l'UPDRS III avant / après la stimulation dans les groupes de patients on drug, off drug, de novo et on drug sham

### **c) Effet de l'ITBS sur l'excitabilité du cortex moteur primaire (tableau 8)**

Il n'y a pas eu de modification significative des SMP et SMA des différents groupes par la stimulation ITBS ou sham. Les amplitudes moyennes des PEM contrôles des séances double choc et ISM ont pu être comparées. En effet, l'intensité de stimulation pour obtenir un PEM

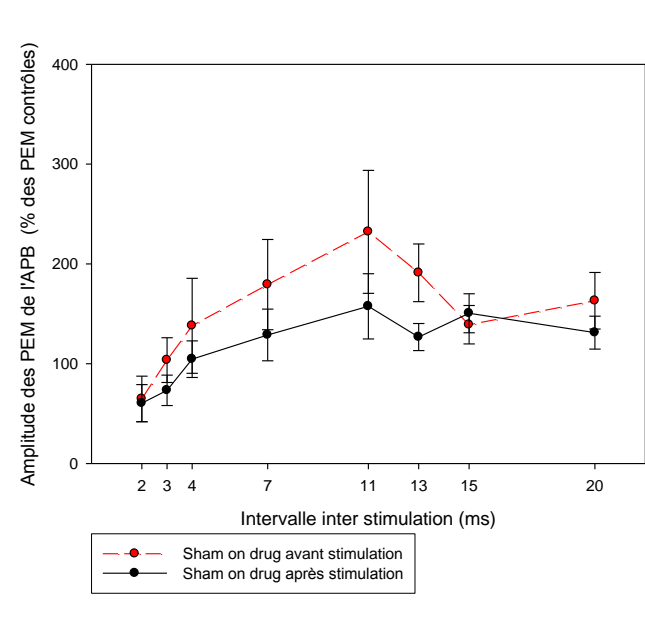
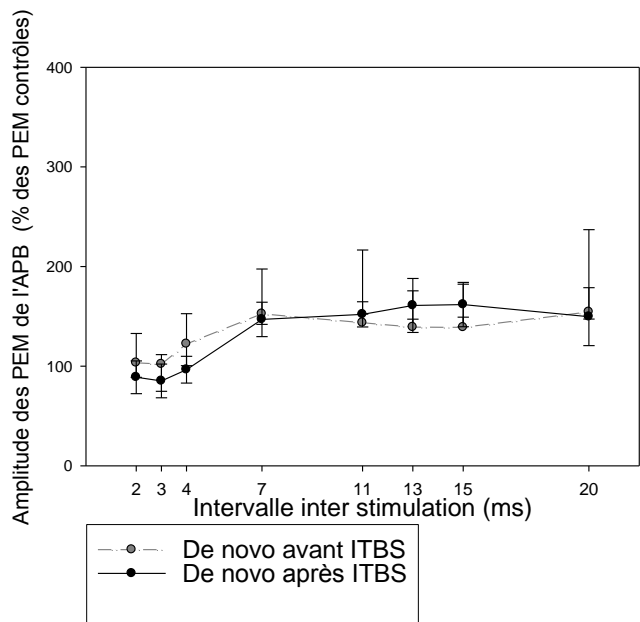
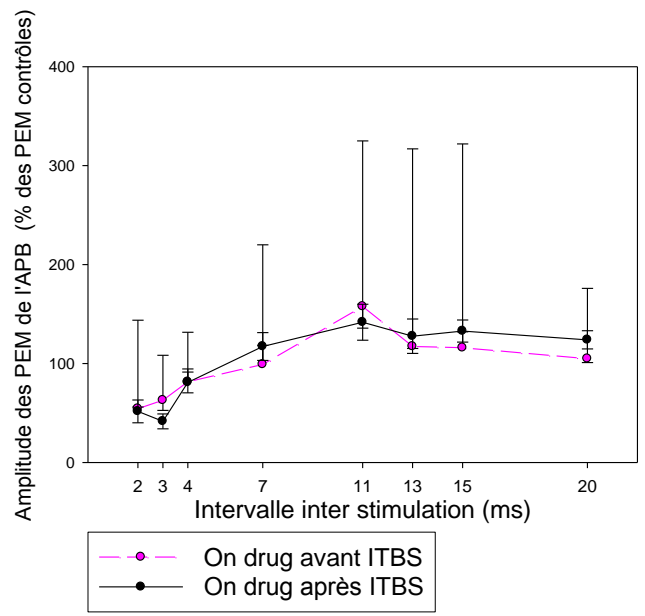
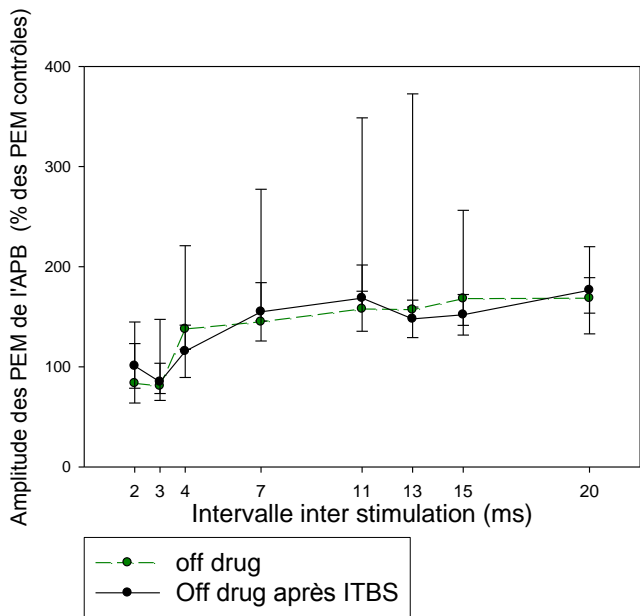
de 0,5 à 1 mV a été recherchée avant et après la séance iTBS pour chaque sujet. Il n’y a pas eu de modification de l’intensité de stimulation avant/après la séance ITBS pour aucun patient. Les amplitudes des PEM n’ont pas été significativement modifiées par l’ITBS ni la stimulation sham. Il n’y a donc pas eu de modification de l’excitabilité du cortex moteur primaire induit par la stimulation dans aucun groupe de patients parkinsoniens.

	SMP (%) avant la stimulation		SMP (%) après la stimulation		SMA (%) avant la stimulation		SMA (%) après la stimulation		Amplitude des PEM contrôles (mV) avant la stimulation		Amplitude des PEM contrôles (mV) après la stimulation	
	moyenne	es	moyenne	es	moyenne	es	moyenne	es	moyenne	es	moyenne	es
<b>on drug</b>	40,9	8,8	41,3	8,1	36,2	7,9	36,7	7,6	0,94	0,70	1,04	0,72
<b>off drug</b>	41,7	8,3	38,0	9,7	39,3	8,2	37,0	7,5	0,54	0,42	0,86	0,69
<b>de novo</b>	39,2	7,1	39,8	8,1	34,7	6,0	34,8	6,7	0,74	0,35	0,80	0,44
<b>sham on drug</b>	40,8	8,3	40,4	8,6	38,3	7,8	37,9	7,9	0,48	0,27	0,78	0,78

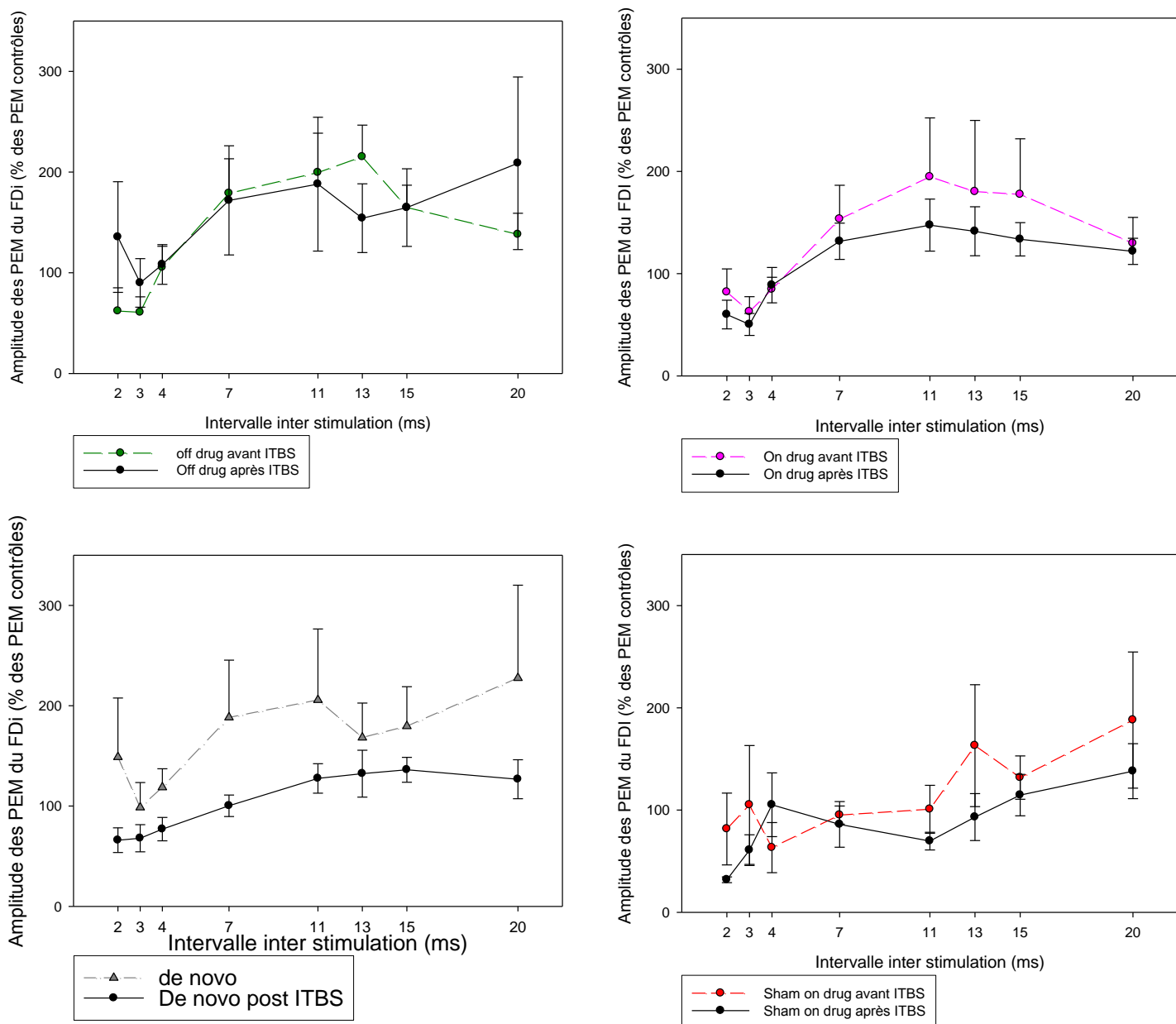
**Tableau 8 :** Valeurs moyennes±es des SMP, SMA et les PEM contrôles des 4 groupes avant/après la stimulation

**d) Effet de l’ITBS sur les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux (figures 46 et 47)**

Il n’y a pas eu d’effet significatif sur la SICI ni l’ICF à aucun IIS, au niveau des muscles APB comme FDI, et dans tous les groupes de patients (on drug, off drug, de novo). La stimulation sham n’a pas montré d’effet significatif dans le groupe sham on drug.



**Figure 46** : Représentation des courbes des PEM de l'APB en double choc avant/après la stimulation pour chacun des 4 groupes de patients



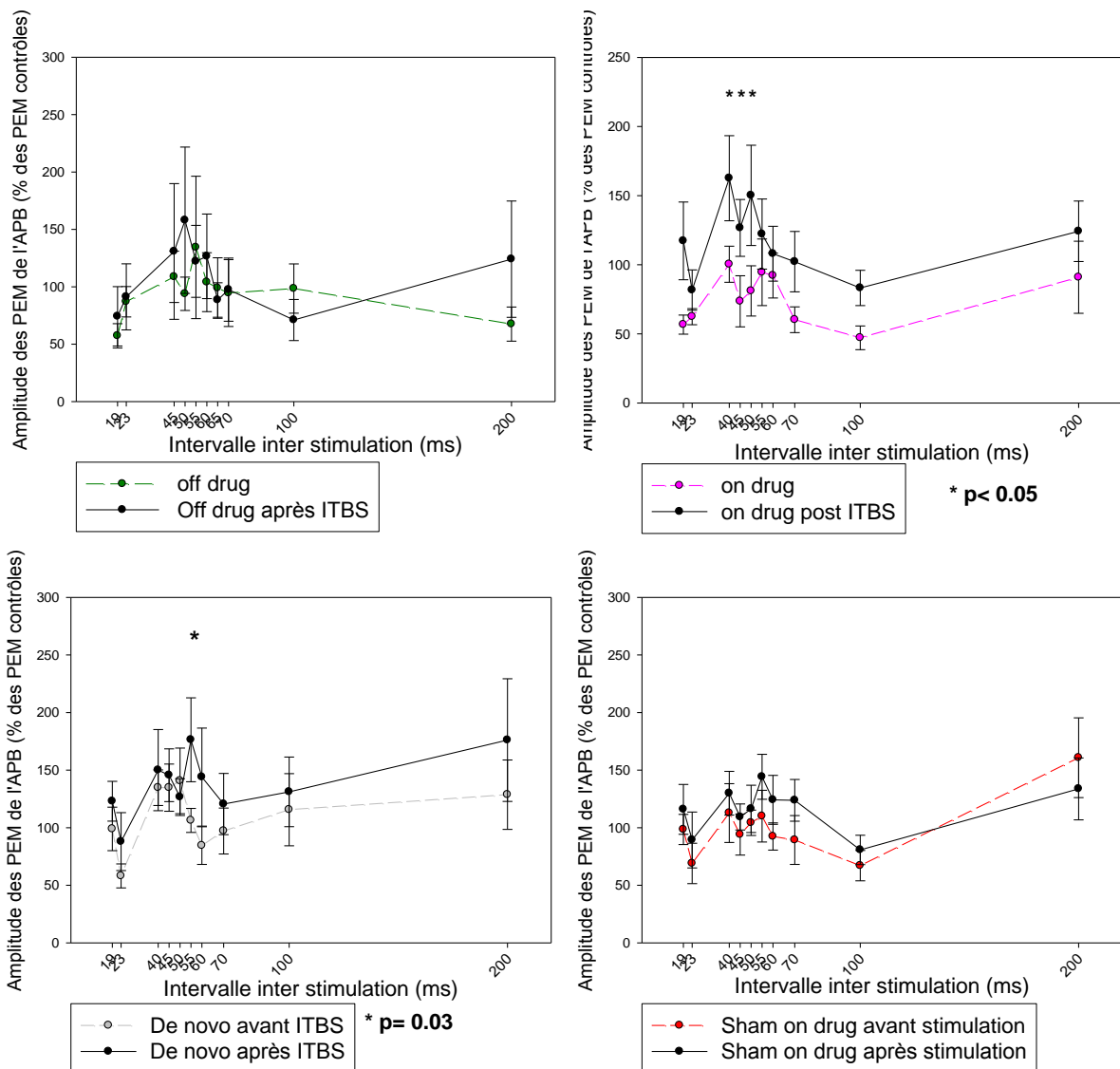
**Figure 47** : Représentation des courbes des PEM du FDI en double choc avant/après la stimulation pour chacun des 4 groupes de patients

Il n'y a pas eu d'effet significatif de l'ITBS sur la SP dans aucun des groupes de patients que ce soit au niveau de l'APB ou du FDI.

**e) Effet de l'ITBS sur le conditionnement des PEM par la stimulation électrique du nerf médian : effet de l'ITBS sur l'intégration sensori motrice**

## ABDUCTOR POLLICIS BREVIS (figure 48)

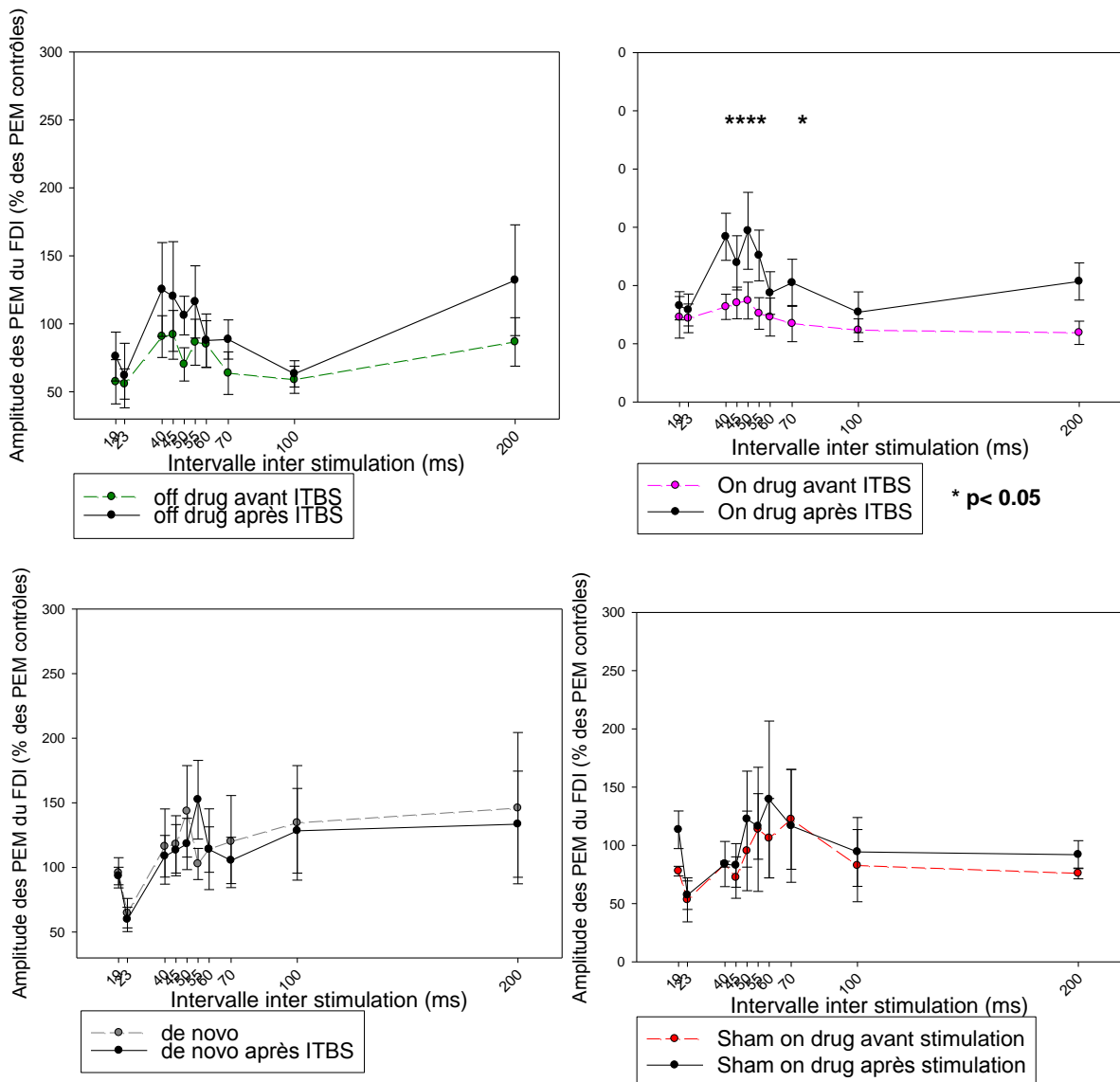
Dans le groupe on drug l'AIF a été significativement améliorée après l'ITBS aux IIS 40, 45, 50 ms ( $p=$  respectivement 0,05 ; 0,05 ; 0,05). Dans le groupe de novo, l'AIF a été améliorée par l'ITBS à l'IIS 55 ms ( $p=0.03$ ). Les autres IIS étaient inchangés. Dans les groupes off drug et sham on drug, l'ISM n'était pas modifiée à aucun IIS.



**Figure 48 :** Représentation de l'effet de l'ITBS sur le conditionnement des PEM de l'APB par la stimulation électrique du nerf médian en fonction des IIS, dans les 4 groupes de patients

PREMIER INTEROSSEUX DORSAL (figure 49)

Dans le groupe on drug, l'AIF a été significativement améliorée après l'ITBS aux IIS 40, 45, 50, 55, 70 ms ( $p=$  respectivement 0.003; 0.01; 0.01; 0.03 and 0.05). Il n'y a pas eu d'effet significatif de l'ITBS sur la SAI et LAI dans ce groupe. Il n'y a pas eu d'effet significatif de l'ITBS sur les autres IIS dans ce groupe. Dans les groupes off drug, de novo et sham on drug, l'ISM n'était pas modifiée à aucun IIS.



**Figure 49** : Représentation de l'effet de l'ITBS sur le conditionnement des PEM du FDI par la stimulation électrique du nerf médian en fonction des IIS, dans les 4 groupes de patients

## **DISCUSSION (partie 3)**

### **1) Effet du vieillissement sur la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire par la thêta burst intermittente et sa modulation par les afférences sensibles**

Alors que l'effet de cette stimulation sur l'excitabilité corticale et les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux a été bien décrite, l'effet sur les circuits impliqués dans l'ISM ne sont pas connus. Nous n'avons pas mis en évidence d'amélioration de la SICI tel que décrit par Huang et Murakami (Huang *et al.*, 2005; Murakami *et al.*, 2008). Cependant dans ces études l'effet sur la SICI était présent 12 minutes après la fin de la stimulation alors que dans notre protocole, l'évaluation en double choc était réalisée 10 à 15 minutes après la stimulation. Nous n'avons par ailleurs pas mis en évidence d'effet sur l'ICF tel que décrit par Huang et collaborateurs, ni sur la SP avec les mêmes limites d'interprétation. Les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs au sein du cortex moteur primaire ne semblent donc pas modifiés par l'ITBS ou possiblement de manière très transitoire avant notre évaluation. L'excitabilité du cortex moteur primaire n'a pas été étudiée dans notre travail car l'intensité de stimulation des PEM contrôles a été ajustée pour obtenir des PEM de 0,5 à 1 mV afin d'étudier de manière comparable la modulation de ceux-ci par la stimulation du nerf médian ou des stimuli TMS conditionnants. La comparaison des seuils d'excitabilité avant / après ITBS n'était toutefois pas différente mais les seuils d'excitabilité renseignent de manière assez vague l'excitabilité du cortex moteur primaire. En effet, le seuil moteur reflète les propriétés d'excitabilité membranaire du faisceau pyramidal qui varie facilement en fonction des influences inhibitrices ou excitatrices qui convergent sur le faisceau corticospinal et peuvent changer facilement notamment en fonction du niveau d'éveil, de stress, de fatigue.



Les courbes de recrutement reflètent plus fidèlement l'excitabilité corticale (Devanne *et al.*, 1997) mais leur réalisation est longue ce qui nous a empêché de les tester compte tenu de l'effet transitoire de l'iTBS. Toutefois l'objectif de notre étude n'était pas l'étude de l'effet de l'iTBS sur l'excitabilité mais sur l'ISM. Nous avons mis en évidence une restauration de la LAI chez les sujets âgés après l'iTBS appliquée sur le cortex moteur primaire ce qui a renforcé notre hypothèse de la possibilité de modifier le traitement cortical des afférences somesthésiques par une stimulation iTBS du cortex moteur primaire. Les travaux de Murakami et collaborateurs avaient par ailleurs montré la possibilité de modifier les oscillations de haute fréquence surimposées à la N20 des PES par une stimulation iTBS du cortex moteur primaire (Murakami *et al.*, 2008). Nous n'avons pas mis en évidence de modification de la SAI ni de l'AIF chez les sujets jeunes et chez les sujets âgés. Ce premier travail sur l'effet de l'iTBS en regard du cortex moteur primaire nous a donc permis d'entrevoir la possibilité de modifier une ISM déficitaire chez des sujets contrôles âgés. Les mécanismes qui pourraient être mis en jeu sont une modification de l'excitabilité du cortex moteur primaire mais nous avons fait en sorte qu'elle n'intervienne pas en adaptant l'intensité de stimulation pour obtenir un PEM de 0,5 à 1 mV avant comme après l'iTBS. Il pourrait s'agir aussi d'un effet à distance sur les aires corticales sensibles secondaires qui semblent être impliquées dans la LAI. Nous avons par ailleurs déjà discuté de la possibilité d'effets à distance notamment sur les aires sensibles d'une séance iTBS sur le cortex moteur (introduction partie 3). Enfin un effet sur les afférences (au sein du cortex moteur stimulé) en provenance d'autres régions corticales ne peut pas être exclu. Compte tenu de l'implication de la LAI dans l'inhibition périphérique (Voller *et al.*, 2005), l'effet sur l'ISM pourrait être lié à une amélioration du contrôle moteur des muscles antagonistes. Il est à noter que cette amélioration ne s'est pas accompagnée d'une amélioration significative des

performances au test de pointage. Néanmoins, ce test n'étudie possiblement pas de manière assez sensible l'effet sur les muscles antagonistes. Ce résultat sur la LAI chez les sujets âgés vient aussi montrer que l'induction d'une plasticité corticale bien que réduite avec le vieillissement (Rossini *et al.*, 2007) reste possible comme cela a été récemment rapporté dans une étude en couplant une stimulation du nerf médian avec un stimulus TMS à basse fréquence en regard du cortex sensitif primaire (Pellicciari *et al.*, 2009).

Enfin, cette modulation de l'ISM déficiente chez les sujets âgés nous a conforté dans l'essai de cette technique dans la maladie de Parkinson où le traitement des afférences proprioceptives et leur utilisation dans le contrôle moteur est perturbé tout comme notamment la LAI (Sailer *et al.*, 2003).

## **2) Modulation de l'intégration sensori motrice dans la maladie de Parkinson par la thêta burst intermittente appliquée en regard du cortex moteur primaire**

Notre étude a montré qu'une session unique d'ITBS appliquée sur le cortex moteur primaire des patients parkinsoniens permettait d'améliorer transitoirement l'akinésie et la rigidité du membre supérieur controlatéral. Cette amélioration a été mise en évidence surtout chez les patients sous leur traitement habituel par levodopa mais aussi de manière moins nette chez les patients de novo ou ayant été sevré de leur traitement dopaminergique usuel. Nous avons par ailleurs observé une amélioration de l'AIF chez les patients on drug uniquement. La SAI et LAI n'étaient en revanche pas modifiées tout comme les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux et les seuils d'excitabilité.

Nous avons rappelé que de nombreuses études avaient déjà montré une efficacité de la RTMS surtout à haute fréquence appliquée en regard du cortex moteur primaire sur

l'akinésie des patients parkinsoniens que ce soit après une ou plusieurs séances (voir revue de Elahi et al, 2009 ; Cantello *et al.*, 2002 ; Fregni *et al.*, 2005 ; Lefaucheur, 2009). Parmi les différents types de protocoles utilisés, l'iTBS offre l'avantage d'être d'application très rapide (190 s) à un seuil de stimulation très bas (80% du SMA) et d'augmenter l'excitabilité du cortex moteur de manière plus rapide et plus efficace que les protocoles classiques de RTMS (Huang *et al.*, 2005 ; Katayama *et al.*, 2007). La durée d'augmentation de l'excitabilité du cortex moteur primaire est comprise entre 15 et 40 min après le train de stimulation iTBS (Huang *et al.*, 2005 ; Suppa *et al.*, 2008). Une comparaison des effets sur l'excitabilité du cortex moteur primaire des protocoles iTBS et RTMS à 5 Hz a toutefois montré des résultats très similaires en termes de durée et d'intensité de l'effet (Zafar *et al.*, 2008). Une seule étude a testé l'effet de l'iTBS dans la maladie de Parkinson jusqu'à présent et n'a pas mis en évidence d'effet sur la performance motrice au test de pointage, la marche, l'humeur ou l'excitabilité corticale (Rothkegel *et al.*, 2009). Néanmoins cette étude testait l'effet de 4 types de protocoles de stimulation y compris l'iTBS et une stimulation sham pendant 5 jours consécutifs ce qui a induit un effet d'entraînement important qui aurait pu masquer l'effet que nous avons observé. Par ailleurs, l'effet d'une stimulation peut atteindre une durée de 2 jours, ce qui suggère des interactions possibles entre les différents protocoles quotidiens. Il est toutefois intéressant de noter qu'un effet significatif au purdue pegboard test était noté dans le groupe iTBS surtout chez les patients on drug (Rothkegel *et al.*, 2009). Notre étude a mis en évidence un effet significatif sur l'akinésie du membre supérieur controlatéral évaluée par le test de pointage chez les patients on drug, off drug et de novo ainsi qu'une amélioration de l'akinésie et de la rigidité controlatérales évaluées par l'UPDRS III chez les patients on drug. Quel pourrait être le mécanisme d'action de cet effet ?

Tout d'abord, un effet positif à distance sur le relargage striatal de dopamine pourrait être suggéré. En effet, ce mécanisme a été décrit chez le rat après l'application en regard du cortex frontal de RTMS à 20 Hz via probablement l'activation de voies glutamatergiques fronto striatales (Keck *et al.*, 2002). Chez l'homme, un relargage putaminal de dopamine a été mis en évidence en tomographie par émission de positons avec une diminution de la fixation du [<sup>11</sup>C] raclopride après une stimulation du cortex moteur primaire à 10 Hz (Strafella *et al.*, 2003). Chez des patients parkinsoniens, une RTMS à 5 Hz du cortex moteur primaire a aussi été associée à un relargage striatal de dopamine en tomographie par émission de positons (Kim *et al.*, 2008). Notre étude a par ailleurs montré une meilleure efficacité sur l'akinésie chez les patients on drug que off drug ce qui a été déjà décrit avec une stimulation RTMS en protocole iPAS (interventional paired associative stimulation) (Ueki *et al.*, 2006) et une efficacité intermédiaire chez les sujets de novo. Le fait qu'il existe dans le maladie de Parkinson une diminution progressive des capacités de stockage de la dopamine dans les terminaisons présynaptiques nigro striées (Kempster *et al.*, 1989), pourrait expliquer une diminution du relargage striatal de dopamine induit par l'iTBS chez les sujets de novo et surtout off drug.

Une seconde explication pourrait être la restauration de l'efficacité synaptique de projections provenant d'autres aires corticales ou des ganglions de la base via la boucle thalamo corticale. En effet, dans la maladie de Parkinson, l'efficacité de la stimulation cérébrale profonde des noyaux sub thalamiques et pallidale interne a été corrélée à une augmentation de l'amplitude des PEM probablement par une facilitation des interneurons impliqués dans les ondes I tardives des PEM (Hanajima *et al.*, 2004). Etant donné que l'efficacité de l'iTBS sur l'excitabilité corticale chez l'homme semble médiée par une augmentation de ces ondes I tardives (Di Lazzaro *et al.*, 2008), nous pourrions en déduire une

restauration fonctionnelle des interactions entre les ganglions de la base, les aires corticales impliquées dans le traitement cortical des afférences des ganglions de la base et le cortex moteur primaire. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de modification de l'excitabilité du cortex moteur primaire ni des mécanismes inhibiteurs ni facilitateurs intra-corticaux. Il est à noter que l'excitabilité corticale a été étudiée par la comparaison des seuils moteurs et de l'amplitude des PEM contrôles, ce qui n'est pas la meilleure méthode d'étude de l'excitabilité du cortex moteur primaire qui reste la comparaison des courbes entrées sorties (Devanne *et al.*, 1997).

Le résultat le plus intéressant dans les effets de l'iTBS de notre étude est la restauration de l'AIF chez les patients sous traitement dopaminergique qui est aussi le groupe où l'efficacité sur l'akinésie était la meilleure. Etant donné que l'AIF est le reflet du traitement cortical des afférences somesthésiques par les aires sensibles et/ou associatives, il se pose la question d'effets à distance de l'iTBS. Ceux-ci sont bien décrits dans les protocoles de RTMS classiques et renseignent sur des aires corticales fonctionnellement connectées (Enomoto *et al.*, 2001; Bestmann *et al.*, 2004). Plusieurs études récentes laissent penser que ces effets sont également possibles avec l'iTBS. En effet, une stimulation iTBS du cortex moteur primaire a été décrite associée à une diminution de l'excitabilité du cortex moteur controlatéral (Di Lazzaro *et al.*, 2008 ; Suppa *et al.*, 2008). Par ailleurs, une stimulation du cervelet a permis d'augmenter l'excitabilité du cortex moteur primaire (Koch *et al.*, 2008). Les PES en revanche n'ont pas été montrés modifiés par l'iTBS du cortex moteur primaire ce qui suggère l'absence d'effet sur le traitement primaire des afférences somesthésiques (notamment l'absence d'effet sur la N20) (Katayama *et al.*, 2007). Cependant le traitement plus complexe des afférences sensibles a été montré modifié par l'iTBS du cortex moteur primaire avec l'augmentation des oscillations de haute fréquence superposées à la pente ascendante de la

N20 qui serait due à un effet sur l'excitabilité des aires corticales somesthésiques via des interneurons inhibiteurs GABAergiques (Murakami *et al.*, 2008). Des effets à distance sont donc possibles avec l'iTBS appliquée sur le cortex moteur primaire, tout comme un effet sur le traitement des afférences proprioceptives ce qui est en accord avec l'amélioration de l'AIF dans notre étude. Nous pourrions suggérer, puisque cet effet a été mis en évidence chez le groupe de patient qui a été le plus amélioré sur le plan clinique (groupe on drug), que l'effet clinique est en partie lié à une amélioration du traitement cortical des afférences somesthésiques utilisées dans le contrôle moteur et donc que l'iTBS améliore l'ISM. Nous n'avons pas mis en évidence d'effet sur la SAI. Celle-ci reflèterait l'effet inhibiteur direct des afférences somesthésiques sur le cortex moteur primaire (Tokimura *et al.*, 2000). Son absence de modification est concordant avec l'absence d'effet sur le traitement primaire des afférences somesthésiques tel que montré par l'absence de modification des PES (Katayama *et al.*, 2007 ; Murakami *et al.*, 2008). Dans notre étude, il n'y a pas eu de modification de la LAI chez les patients parkinsoniens après l'iTBS alors qu'il s'agissait d'un résultat attendu compte tenu de cet effet chez les sujets contrôles âgés dans la phase d'analyse du vieillissement de notre étude. Nous n'avons pas d'explication claire concernant cette divergence d'effet si ce n'est que tout comme observé avec la RTMS (Lefaucheur *et al.*, 2004), il semble exister une différence d'effet chez les sujets sains et chez les sujets parkinsoniens due à une probable réorganisation progressive des réseaux neuronaux corticaux induits par la maladie. Il faut noter que l'amélioration de l'AIF a été associée à une amélioration des performances motrices (test de pointage, rigidité et akinésie) chez les patients on drug alors que l'amélioration de la LAI n'a pas été associée à une amélioration du test de pointage chez les sujets témoins âgés.

La restauration des mécanismes inhibiteurs (Siebner et al, 2000b ; Fierro et al, 2008) et facilitateurs (Lefaucheur *et al.*, 2004) intra corticaux a été avancée comme hypothèse de l'efficacité de la RTMS dans la maladie de Parkinson. Notre étude cependant a montré l'effet de l'iTBS sur l'akinésie mais sans effet sur la SICI, l'ICF et la SP dans aucun de nos groupes de patients. Il n'y a pas actuellement de données comparatives dans la littérature dans la maladie de Parkinson. Par contre chez les sujets sains, comme nous l'avons discuté dans la partie sur le vieillissement, il existe un léger effet très transitoire de renforcement de la SICI qui dure 12 min alors qu'il n'y a pas d'effet sur l'ICF (Huang *et al.*, 2005 ; Murakami *et al.*, 2008). Cet effet transitoire a pu ne pas être évalué dans notre protocole car les doubles chocs étaient réalisés après la série d'ISM suivant l'iTBS et après donc une période de 10 à 15 min. Nous avons par ailleurs montré l'absence d'efficacité sur la SP. Les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs au sein du cortex moteur primaire ne semblent donc pas modifiés par l'iTBS ou de manière très transitoire.

Enfin, des travaux récents chez l'homme ont montré l'implication des récepteurs N-méthyl-D-aspartate dans l'effet de l'iTBS puisque chez des sujets sous memantine (antagoniste des récepteurs NMDA), l'effet disparaît (Huang *et al.*, 2007; Teo *et al.*, 2007). Un travail sur le rat sacrifié après l'application de protocole iTBS, a aussi montré la modulation de protéines « immediate early genes » (Zif268) qui serait impliquées dans l'activation des récepteurs NMDA et la mise en place de la potentiation à long terme (Aydin-Abidin *et al.*, 2008). Cette complexité de l'effet de l'iTBS est par ailleurs soulignée par la mise en évidence d'une diminution de la parvalbumine et d'isoformes de la glutamate décarboxylase qui reflèteraient l'activité d'interneurones inhibiteurs intra corticaux qui seraient donc inhibés (Trippe *et al.*, 2009 ; Mix *et al.*, 2010).

## DISCUSSION GENERALE

### *ISM chez les patients parkinsoniens sans traitement dopaminergique*

L'étude des oscillations corticales a permis de montrer une diminution de la SLE bêta chez les patients off drug après un mouvement actif mais aussi un mouvement passif et une simple stimulation électrique d'un nerf périphérique. La SLE bêta « active » déficiente reflèterait une diminution de la désactivation corticale en fin de mouvement et serait liée à des réafférences déficientes qui s'associent à une DLE bêta déficiente témoin d'un processus d'activation corticale reflétant la sélection des programmes moteurs anormaux (Pfurtscheller *et al.*, 1996, 1998). La possibilité de générer une SLE bêta lors d'un mouvement imaginaire rend bien compte de ces phénomènes (Pfurtscheller *et al.*, 2005). La SLE bêta « sensitive pure » serait le reflet du traitement cortical des afférences somesthésiques et témoignerait d'une notification corticale de l'arrivée d'informations somesthésiques permettant d'ouvrir des canaux sensitifs ayant une organisation somatotopique qui permettraient de préparer la zone adaptée du cortex moteur à traiter l'information somesthésique qui n'a pas encore atteint le cortex (Stancak *et al.*, 2006). L'atteinte de la SLE bêta « active » pourrait donc être au moins en partie expliquée par l'altération de la composante sensitive c'est-à-dire la SLE « sensitive ». Cette SLE bêta « sensitive » déficiente dans la maladie de Parkinson pourrait refléter cette capacité altérée de créer des canaux somesthésiques au niveau du cortex moteur primaire afin d'adapter l'exécution des programmes moteurs pendant le mouvement et surtout lors de la terminaison du mouvement. Cette capacité pourrait être altérée du fait de la dégénérescence nigro striée comme le suggérait Lidsky et collaborateurs, 1985 avec une perte de la fonction d'analyseur sensoriel des ganglions de la base qui joueraient mal leur rôle de discrimination perceptive entre les stimuli pour orienter ceux-ci de manière adaptée



vers le cortex moteur primaire en cours de mouvement. L'étude de la modulation de l'excitabilité corticale (en TMS) par les afférences générées par la stimulation électrique du nerf médian a permis d'étudier les mécanismes facilitateurs (AIF) et inhibiteurs (SAI et LAI) qui seraient impliqués dans le contrôle du mouvement en cours d'exécution. Ceux-ci n'ont pas été décrits anormaux dans notre population de patients parkinsoniens par rapport aux témoins appariés par l'âge. Il semblerait donc que les mécanismes de modulation d'excitabilité induits par les afférences somesthésiques soient préservés dans la maladie de Parkinson. Il existait toutefois une tendance non significative à la diminution de l'AIF chez les patients off drug. La petite taille de notre population de patients off drug (n=7) est peut être impliquée. Par ailleurs, les réseaux neuronaux inhibant et facilitant le mouvement en fonction des informations somesthésiques sont très complexes et vraisemblablement très nombreux et ne peuvent être limités à l'étude des SAI, LAI et AIF générés par une stimulation nerveuse. L'ISM tient aussi compte de paramètres de la sensibilité superficielle, de vitesse et d'amplitude de mouvements, d'afférences neurosensorielles extrêmement complexes que nous n'avons pas étudié par notre technique et qui pourraient moduler de manière déficiente les réseaux inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux. Aussi, c'est lors du vieillissement normal que la modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire par les afférences sensibles tardives (AIF et LAI) semble décliner parallèlement à une baisse des performances motrices. Les résultats différents de l'étude de l'ISM dans la maladie de Parkinson en SLE bêta (nettes anomalies) et en TMS (peu voire pas d'anomalies) sont naturellement liées au fait que les phénomènes étudiés sont de nature totalement différente avec une modulation de l'amplitude des oscillations d'un rythme cérébral pour la 1<sup>e</sup> et une modulation de l'excitabilité du cortex moteur primaire pour la 2<sup>nde</sup>.

*Effets de la levodopa sur l'ISM*

La levodopa a montré une amélioration de la DLE bêta tout comme de la SLE bêta active ce qui correspond bien à une amélioration du phénomène purement moteur d'activation et de désactivation corticales dont la dopa sensibilité a déjà été décrite (Pfurtscheller *et al.*, 1998 ; Defebvre *et al.*, 1998 ; Brown et Marsden 1999 ; Devos *et al.*, 2003, 2006a). L'absence d'amélioration de la SLE bêta « sensitive » rendrait compte de l'incapacité de la levodopa à améliorer l'ouverture de canaux somatotopiques sensitifs au niveau du cortex moteur primaire en vue de guider les informations sensibles pertinentes vers les programmes moteurs en cours d'exécution et lors de la fin du mouvement. La fonction d'analyseur sensoriel des ganglions de la base ne serait donc pas dopa sensible. Cette perte de capacité d'adaptation du mouvement pourrait refléter l'akinésie non dopa sensible. Concernant la modulation de l'excitabilité corticale en TMS par les afférences générées par la stimulation du nerf médian, nous avons mis en évidence une diminution de la LAI 100 ms sous levodopa et l'absence de modification de l'AIF et de la SAI. L'aggravation de la LAI rend compte d'une diminution des capacités d'inhibition corticale pendant et en fin de mouvement qui pourrait gêner la terminaison du mouvement et donc l'enchaînement des gestes répétitifs. Compte tenu de l'implication de la LAI dans l'inhibition périphérique (Voller *et al.*, 2005), la levodopa pourrait aussi aggraver le contrôle moteur fin des muscles antagonistes. Une élévation anormale de l'excitabilité du cortex moteur primaire pendant et en fin de mouvement pourrait aussi entrer dans la physiopathologie des dyskinésies de pic de dose. Une étude comparative de la LAI chez les patients dyskinétiques et non dyskinétiques avec/sans levodopa serait intéressante à poursuivre. La zone cérébrale impliquée dans cette LAI anormale pourrait être l'aire motrice supplémentaire puisqu'il s'agit d'une structure impliquée dans la programmation motrice, l'exécution du mouvement, le traitement des afférences proprioceptives. Elle est aussi une zone majeure de sortie des ganglions de la

base, est hypoactive dans la maladie de Parkinson et dégénère tardivement au cours de la maladie (Eckert *et al.*, 2006 ; Haslinger *et al.*, 2001 ; Braak *et al.*, 2002 ; Weiller *et al.*, 1996 ; Jenkins *et al.*, 1992 ; Sabatini *et al.*, 2000). Il faut aussi noter que malgré le fait que l'effet de la levodopa sur la proprioception dans la maladie de Parkinson est controversé avec une amélioration des tests de discrimination spatiale (Shin *et al.*, 2005) ou des mouvements de ciblage (Almeida *et al.*, 2005), cette amélioration peut être en partie mise sur le compte d'une amélioration de la rigidité et de l'akinésie. Les tests purement proprioceptifs ne faisant pas intervenir la motricité volontaire (kinesthésie, SLE bêta passive et par stimulation du nerf médian sous le seuil moteur) ne sont en revanche pas améliorés ou sont aggravés sous traitement dopaminergique.

#### *Effets de l'iTBS du cortex moteur primaire*

Nous avons montré une amélioration de l'akinésie et de la rigidité chez les patients parkinsoniens on drug, off drug et de novo alors qu'il n'y avait pas d'effet significatif avec la stimulation sham. L'effet était plus marqué chez les patients on drug. L'efficacité pourrait être en lien avec un relargage striatal de dopamine comme dans les protocoles classiques de RTMS (Kim *et al.*, 2008). Il n'y aurait pas d'effet sur l'excitabilité du cortex moteur primaire ni sur les mécanismes inhibiteurs et facilitateurs intra corticaux mais un effet chez les patients on drug uniquement sur l'AIF. L'iTBS serait donc capable d'améliorer l'augmentation physiologique de l'excitabilité du cortex moteur primaire induite par les afférences somesthésiques. Cette AIF n'est pas modifiée par la levodopa ; il pourrait donc s'agir d'une manière d'améliorer l'exécution d'un programme moteur pendant le mouvement qui n'est pas sensible à la levodopa ce qui pourrait améliorer l'akinésie non dopa sensible. Il serait intéressant de tester l'efficacité de l'iTBS sur les signes non dopa sensibles notamment les

signes axiaux comme le freezing. Cette amélioration de l'AIF rend compte d'une amélioration du traitement secondaire des afférences somesthésiques décrite dans de précédentes études sur les oscillations de haute fréquence surimposées aux PES (Murakami *et al.*, 2008) alors que le traitement primaire est normal (Katayama *et al.*, 2007). Il serait important de tester l'effet de séances quotidiennes de iTBS sur le cortex moteur afin d'évaluer l'effet cumulé de plusieurs séances et le maintien éventuel de l'efficacité durant plusieurs semaines comme décrit dans les protocoles de RTMS classiques (Khedr *et al.*, 2006 ; Lomarev *et al.*, 2006 ; Edwards *et al.*, 2008). Etant donné que des agents pharmacologiques tels que la nicotine ont été décrits récemment capables d'augmenter l'intensité et la durée de l'effet de l'iTBS (Swayne *et al.*, 2009), il serait aussi intéressant de réitérer l'étude sous ces traitements chez les patients parkinsoniens. L'effet de l'iTBS sur la SLE bêta active et sensitive chez des sujets sains et les patients parkinsoniens notamment sous traitement dopaminergique pourrait aussi être testé afin de vérifier l'amélioration de l'ISM.

## PERSPECTIVES

Nous n'avons pas pu montrer de différence significative de l'ISM étudiée par la TMS entre les témoins âgés, les patients parkinsoniens de novo et off drug. On notait une tendance à la diminution de l'AIF chez les patients off drug dont le faible nombre (n=7) était probablement responsable de l'absence de significativité statistique. Il faudrait donc enregistrer de nouveaux patients on et off drug (pour obtenir n=14 comme les témoins) afin de vérifier cette diminution de capacité de modulation de l'excitabilité corticale chez les patients.

Nous avons en revanche mis en évidence l'aggravation de la LAI après traitement dopaminergique chez les patients suggérant sa participation potentielle aux dyskinésies de pic de dose. En effet, une augmentation de l'excitabilité corticale en fin de mouvement ainsi qu'une diminution des capacités d'inhibition corticale induites par les afférences sensitives ont été discutées chez les patients sous traitement dopaminergique et il serait important de poursuivre ce travail par une étude comparative de la LAI chez les patients on drug dyskinétiques et non dyskinétiques.

Nous avons aussi suggéré en lien avec les travaux précédents sur les troubles proprioceptifs dans la maladie de Parkinson que la diminution de la LAI chez les patients traités pourrait témoigner de l'atteinte de l'aire motrice supplémentaire. Cette hypothèse pourrait être étudiée par une stimulation répétitive inhibitrice comme la cTBS de l'aire motrice supplémentaire sous guidage stéréotaxique. En effet, la mise en évidence d'une aggravation de la LAI chez des patients en début de maladie après cette stimulation corrélée à une aggravation de tests proprioceptifs comme la kinesthésie pourraient apporter des arguments sur la responsabilité de cette zone corticale dans les anomalies d'ISM dans la maladie de Parkinson.

L'iTBS en regard du cortex moteur primaire a permis dans notre étude d'améliorer transitoirement l'akinésie chez les patients surtout ceux traités par levodopa qui avaient aussi une amélioration de l'AIF suggérant un effet non dopaminergique. Il faudrait évaluer son effet sur des signes non dopasensibles comme le freezing chez des patients plus évolués. Nous avons par ailleurs suggéré que la SLE bêta sensitive non améliorée par la levodopa pourrait être le reflet de l'akinésie non dopa sensible en lien avec une ISM déficiente. Nous pourrions donc étudier l'effet de l'iTBS en regard des cortex moteurs I, sur ces deux paramètres (freezing et SLE bêta sensitive) dans une population de patients sous traitement dopaminergique usuel. L'amélioration de la SLE bêta serait un argument supplémentaire pour un effet de restauration de l'ISM déficiente dans la maladie par cette technique.

Enfin, pour tester l'effet thérapeutique de l'iTBS, il conviendrait de vérifier comme c'est le cas pour la RTMS haute fréquence chez les sujets sains et dans la maladie de Parkinson, de la possibilité d'effets cumulés de stimulation iTBS répétées quotidiennement. Une étude très récente (Benninger *et al.*, feb 2011) semblerait toutefois démontrer l'absence d'effet de séances répétées (8 séances en 2 semaines).

## BIBLIOGRAPHIE

Abbruzzese G, Marchese R, Trompetto C. Sensory and motor evoked potentials in multiple system atrophy: a comparative study with Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1997 May;12(3):315-21.

Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord.* 2003 Mar; 18(3):231-40. Review.

Agostino R, Iezzi E, Dinapoli L, Suppa A, Conte A, Berardelli A. Effects of intermittent theta-burst stimulation on practice-related changes in fast finger movements in healthy subjects. *Eur J Neurosci.* 2008 Aug;28(4):822-8.

Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci.* 1990 Jul;13(7):266-71. Review.

Allen GI, Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev.* 1974 Oct;54(4):957-1006. Review.

Allison T, McCarthy G, Wood CC, Jones SJ. Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. A review of scalp and intracranial recordings. *Brain.* 1991 Dec;114 ( Pt 6):2465-503.

Almeida QJ, Frank JS, Roy EA, Jenkins ME, Spaulding S, Patla AE, Jog MS. An evaluation of sensorimotor integration during locomotion toward a target in Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2005;134(1):283-93.

Aminoff MJ, Siedenberg R, Goodin DS. Changes of forearm EMG and cerebral evoked potentials following sudden muscle stretch during isometric contractions in patients with Parkinson's disease. *Brain Res.* 1997 May 23;757(2):254-9.

Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, Eysel UT, Benali A. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Exp Brain Res.* 2008 Jun;188(2):249-61.

Bandler R, Halliday R. Lateralized loss of biting attack-patterned reflexes following induction of contralateral sensory neglect in the cat: a possible role for the striatum in centrally elicited aggressive behaviour. *Brain Res.* 1982 Jun 17;242(1):165-77.

Bares M, Kanovský P, Klajblová H, Rektor I. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol.* 2003 Jul;10(4):385-9.

Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985; 1:1106-7.

Baudry, S., Maerz, A.H., Enoka, R.M., 2010. Presynaptic modulation of Ia afferents in

young and old adults when performing force and position control. *J. Neurophysiol.* 103, 623-631.

Bäumer T, Lange R, Liepert J, Weiller C, Siebner HR, Rothwell JC, Münchau A. Repeated premotor RTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans. *Neuroimage.* 2003 Sep;20(1):550-60.

Bäumer T, Hidding U, Hamel W, Buhmann C, Moll CK, Gerloff C, Orth M, Siebner HR, Münchau A. Effects of DBS, premotor RTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Apr 15;24(5):672-6.

Bear M.F., Connors B.W., Paradiso M.A. *Neurosciences, à la découverte du cerveau*, Lippincott Williams and Wilkins, Baltimore 2002.

Bergui M, Lopiano L, Paglia G, Quattrocchio G, Scarzella L, Bergamasco B. Stretch reflex of quadriceps femoris and its relation to rigidity in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand.* 1992 Sep;86(3):226-9.

Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci.* 2004 Apr;19(7):1950-62.

Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2001 Feb;112(2):259-64.

Brown P, Marsden CD. What do the basal ganglia do? *Lancet.* 1998 Jun 13;351(9118):1801-4. Review.

Brown P, Marsden CD. Bradykinesia and impairment of EEG desynchronization in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 1999 May;14(3):423-9.

Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, Manfredi M. Cortical inhibition in Parkinson's disease. A study with paired magnetic stimulation. *Brain.* 1996 Feb;119 ( Pt 1):71-7.

Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, Romeo S, Curra A, Gilio F, Modugno N, Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res.* 1998 Sep;122(1):79-84.

Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain.* 2001 Nov;124(Pt 11):2131-46.

Boecker H, Ceballos-Baumann A, Bartenstein P, Weindl A, Siebner HR, Fassbender T, Munz F, Schwaiger M, Conrad B. Sensory processing in Parkinson's and Huntington's disease: investigations with 3D H(2)(15)O-PET. *Brain.* 1999 Sep; 122 (Pt 9):1651-65.



Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2002 Oct;249 Suppl 3:III/1-5.

Brown P, Williams D. Basal ganglia local field potential activity: character and functional significance in the human. *Clin Neurophysiol*. 2005 Nov;116(11):2510-9. Review.

Bugnariu N, Fung J. Aging and selective sensorimotor strategies in the regulation of upright balance. *J Neuroeng Rehabil*. 2007 Jun 20;4:19.

Buhmann C, Glauche V, Stürenburg HJ, Oechsner M, Weiller C, Büchel C. Pharmacologically modulated fMRI--cortical responsiveness to levodopa in drug-naive hemiparkinsonian patients. *Brain*. 2003 Feb;126(Pt 2):451-61.

Buhmann C, Gorsler A, Bäumer T, Hidding U, Demiralay C, Hinkelman K, Weiller C, Siebner HR, Münchau A. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain*. 2004 Dec;127(Pt 12):2732-46.

Caccia MR, McComas AJ, Upton AR, Blogg T. Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1973 Dec;36(6):960-77.

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 Sep;41(9):1449-56.

Cantello R. Applications of transcranial magnetic stimulation in movement disorders. *J Clin Neurophysiol*. 2002 Aug;19(4):272-93.

Capaday C, Forget R, Fraser R, Lamarre Y. Evidence for a contribution of the motor cortex to the long-latency stretch reflex of the human thumb. *J Physiol*. 1991;440:243-55.

Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F, Boggio PS, Luis Myczkowski M, Coracini K, Lopes Vieira A, Melo LM, Sato JR, Antonio Marcolin M, Rigonatti SP, Cruz AC Jr, Reis Barbosa E, Amaro E Jr. RTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2008 Mar;11(2):173-83.

Cassidy M, Mazzone P, Oliviero A, Insola A, Tonali P, Di Lazzaro V, Brown P. Movement-related changes in synchronization in the human basal ganglia. *Brain*. 2002 Jun;125(Pt 6):1235-46.

Cassim F, Szurhaj W, Sediri H, Devos D, Bourriez J, Poirot I, Derambure P, Defebvre L, Guieu J. Brief and sustained movements: differences in event-related (de)synchronization (ERD/ERS) patterns. *Clin Neurophysiol*. 2000 Nov;111(11):2032-9.

Cassim, C. Monaca, W. Szurhaj, J.L. Bourriez, L. Defebvre, P. Derambure *et al.*, Does post movement beta synchronization reflect an "idling" motor cortex?. *Neuroreport* 12 (2001), pp. 3859–3863.

Cerella J. Aging and information-processing rate. In: Birren JE, Schaie KW, editors. Handbook of the psychology of aging. San Diego: Hartcourt; 1990. p 210-21.

Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48:1398-403.

Chen R, Yaseen Z, Cohen LG, Hallett M. Time course of corticospinal excitability in reaction time and self-paced movements. *Ann Neurol*. 1998 Sep;44(3):317-25.

Chen R, Corwell B, Hallett M. Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res*. 1999 Nov;129(1):77-86.

Chen R, Kumar S, Garg RR, Lang AE. Impairment of motor cortex activation and deactivation in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2001 Apr;112(4):600-7.

Cheyne D, Gaetz W, Garnero L, Lachaux JP, Ducorps A, Schwartz D, Varela FJ. Neuromagnetic imaging of cortical oscillations accompanying tactile stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003 Oct;17(3):599-611.

Classen J, Steinfelder B, Liepert J, Stefan K, Celnik P, Cohen LG, Hess A, Kunesch E, Chen R, Benecke R, Hallett M. Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is taskdependent. *Exp Brain Res*. 2000 Jan;130(1):48-59.

Contreras-Vidal JL, Stelmach GE. A neural model of basal ganglia-thalamocortical relations in normal and parkinsonian movement. *Biol Cybern*. 1995 Oct;73(5):467-76.

Defebvre L, Bourriez JL, Derambure P, Duhamel A, Guieu JD, Destee A. Influence of chronic administration of L-DOPA on event-related desynchronization of mu rhythm preceding voluntary movement in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Apr;109(2):161-7.

Defebvre L, Derambure P, Bourriez JL, Destée A, Guieu JD. [Event-related desynchronization and Parkinson disease. Importance in the analysis of the phase of preparation for movement]. *Neurophysiol Clin*. 1999 Feb;29(1):71-89.

Defer GL, Widner H, Marié RM, Rémy P, Levivier M. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov Disord*. 1999 Jul;14(4):572-84.

del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2007 Jan;118(1):131-9.

Delval A, Defebvre L, Labyt E, Douay X, Bourriez JL, Waucquiez N, Derambure P, Destée A. Movement-related cortical activation in familial Parkinson disease. *Neurology*. 2006 Sep 26;67(6):1086-7.

Demirci M, Grill S, McShane L, Hallett M. A mismatch between kinesthetic and visual perception in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1997 Jun;41(6):781-8.

Derambure P, Defebvre L, Dujardin K, Bourriez JL, Jacquesson JM, Destee A, Guieu JD. Effect of aging on the spatio-temporal pattern of event-related desynchronization during a voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993 Jun;89(3):197-203.

Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res*. 1997 Apr;114(2):329-38.

Devanne H, Degardin A, Tyvaert L, Bocquillon P, Houdayer E, Manceaux A, Derambure P, Cassim F. Afferent-induced facilitation of primary motor cortex excitability in the region controlling hand muscles in humans. *Eur J Neurosci*. 2009 Aug;30(3):439-48.

Devos D, Labyt E, Derambure P, Bourriez JL, Cassim F, Guieu JD, Destee A, Defebvre L. Effect of L-Dopa on the pattern of movement-related (de)synchronization in advanced Parkinson's disease. *Neurophysiol Clin*. 2003 Nov;33(5):203-12.

Devos D, Labyt E, Derambure P, Bourriez JL, Cassim F, Reyns N, Blond S, Guieu JD, Destee A, Defebvre L. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. *Brain*. 2004 Feb; 127(Pt 2):408-19.

Devos D, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Blond S, Destée A, Derambure P, Defebvre L. [Pathophysiological mechanisms implicated by high-frequency stimulation in Parkinson's disease: the restoration of high and low frequency oscillatory systems]. *Rev Neurol (Paris)*. 2005 Nov;161(11):1029-43.

Devos D, Defebvre L. Effect of deep brain stimulation and L-Dopa on electrocortical rhythms related to movement in Parkinson's disease. *Prog Brain Res*. 2006a;159:331-49.

Devos D, Szurhaj W, Reyns N, Labyt E, Houdayer E, Bourriez JL, Cassim F, Krystkowiak P, Blond S, Destée A, Derambure P, Defebvre L. Predominance of the contralateral movement-related activity in the subthalamo-cortical loop. *Clin Neurophysiol*. 2006b Oct;117(10):2315-27.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, Tonali P, Rothwell JC. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res*. 2000 Dec;135(4):455-61.

Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Mazzone P, Insola A, Ranieri F, Tonali PA. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in unconscious humans. *Neurol Res*. 2003 Mar;25(2):143-50.

139

Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Bentivoglio AR, Tonali PA. Normal or enhanced short-latency afferent inhibition in Parkinson's disease? *Brain*. 2004 Apr;127(Pt 4)

Di Lazzaro V, Pilato F, Saturno E, Oliviero A, Dileone M, Mazzone P, Insola A, Tonali PA, Ranieri F, Huang YZ, Rothwell JC. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation suppresses specific excitatory circuits in the human motor cortex. *J Physiol*. 2005 Jun 15;565(Pt 3):945-50.

Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Ranieri F, Meglio M, Tonali PA, Rothwell JC. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. *J Physiol*. 2008 Aug 15;586(16):3871-9.

Diószeghy P, Hidasi E, Mechler F. Study of central motor functions using magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1999 Mar;39(2):101-5.

Doyle LM, Kuhn AA, Hariz M, Kupsch A, Schneider GH, Brown P. Levodopa-induced modulation of subthalamic  $\beta$  oscillations during active movements in patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2005 Mar;21(5):1403-12.

Eckert T, Peschel T, Heinze HJ, Rotte M. Increased pre-SMA activation in early PD patients during simple self-initiated hand movements. *J Neurol*. 2006 Feb;253(2):199-207

Edwards MJ, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol*. 2008 Sep;7(9):827-40.

Eisen A, Entezari-Taher M, Stewart H. Cortical projections to spinal motoneurons: changes with aging and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1996 May;46(5):1396-404.

Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*. 2009 Feb 15;24(3):357-63.

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 Jun;97(3):169-78.

Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, Shiio Y, Furubayashi T, Iwata NK, Kanazawa I. Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz RTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2001 Nov;112(11):2154-8.

Epstein CM, Evatt ML, Funk A, Girard-Siqueira L, Lupei N, Slaughter L, Athar S, Green J, McDonald W, DeLong MR. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2007 Oct;118(10):2189-94.

Fahn, S, Elton, RL, & members of the UPDRS Development Committee (1987). Unified Parkinson's Disease rating scale. In S. Fahn, C. D. Marsden, D. B. Calne, & M. Goldstein (Eds.),

Recent developments in Parkinson's Disease (pp. 153-164). Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information.

Fellows SJ, Noth J, Schwarz M. Precision grip and Parkinson's disease. *Brain*. 1998 Sep; 121 (Pt 9):1771-84.

Fierro B, Brighina F, D'Amelio M, Daniele O, Lupo I, Ragonese P, Palermo A, Savettieri G. Motor intracortical inhibition in PD: L-DOPA modulation of high-frequency RTMS effects. *Exp Brain Res*. 2008 Feb;184(4):521-8.

Filipović SR, Rothwell JC, Bhatia K. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and off-phase motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010 Apr 15;291(1-2):1-4.

Forss N, Hari R, Salmelin R, Ahonen A, Hämäläinen M, Kajola M, Knuutila J, Simola J. Activation of the human posterior parietal cortex by median nerve stimulation. *Exp Brain Res*. 1994;99(2):309-15.

Franca M, Koch G, Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC. Effects of theta burst stimulation protocols on phosphene threshold. *Clin Neurophysiol*. 2006 Aug;117(8):1808-13.

Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, Valente KD, Pascual-Leone A, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Aug;75(8):1171-4.

Fregni F, Simon DK, Wu A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Dec;76(12):1614-23.

Fujiyama H, Garry MI, Levin O, Swinnen SP, Summers JJ. Age-related differences in inhibitory processes during interlimb coordination. *Brain Res*. 2009 Mar 25;1262:38-47.

Gaetz W, Cheyne D. Localization of sensorimotor cortical rhythms induced by tactile stimulation using spatially filtered MEG. *Neuroimage*. 2006 Apr 15;30(3):899-908.

Garcia PA, Aminoff MJ, Goodin DS. The frontal N30 component of the median-derived SEP in patients with predominantly unilateral Parkinson's disease. *Neurology*. 1995 May;45(5):989-92.

Garcia PA, Aminoff MJ, Goodin DS. The frontal N30 component of the median-derived SEP in patients with predominantly unilateral Parkinson's disease. *Neurology*. 1996 Jul; 47(1):304.

Gerloff C, Corwell B, Chen R, Hallett M, Cohen LG. The role of the human motor cortex in the control of complex and simple finger movement sequences. *Brain* 1998;121:1695-709.

- Gerschlag W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz RTMS over lateral premotor cortex. *Neurology* 2001;57:449-55.
- Ghabra MB, Hallett M, Wassermann EM. Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD. *Neurology*. 1999 Mar 10;52(4):768-70.
- Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988 Jun; 51(6):745-52. Review.
- Hale S, Myerson J, Wagstaff D. General slowing of nonverbal information processing: evidence for a power law. *J Gerontol*. 1987 Mar;42(2):131-6.
- Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000 Jul 13;406(6792):147-50.
- Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S; Effectiveness of RTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency RTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Aug 15;23(11):1524-31.
- Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S; Effectiveness of rTMS on Parkinson's Disease Study Group, Japan. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: subanalysis of double-blind sham-controlled study. *J Neurol Sci*. 2009 Dec 15;287(1-2):143-6.
- Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Ogata K, Kanazawa I. Ipsilateral cortico-cortical inhibition of the motor cortex in various neurological disorders. *J Neurol Sci*. 1996 Sep 1;140(1-2):109-16.
- Hanajima R, Ashby P, Lozano AM, Lang AE, Chen R. Single pulse stimulation of the human subthalamic nucleus facilitates the motor cortex at short intervals. *J Neurophysiol*. 2004 Sep;92(3):1937-43.
- Haslinger B, Erhard P, Kämpfe N, Boecker H, Rummeny E, Schwaiger M, Conrad B, Ceballos-Baumann AO. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*. 2001 Mar;124(Pt 3):558-70.
- Henderson G, Tomlinson BE, Gibson PH. Cell counts in human cerebral cortex in normal adults throughout life using an image analysing computer. *J Neurol Sci*. 1980 Apr;46(1):113-36.
- Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *Neurophysiol*. 1996 May;75(5):1765-78.
- Hortobágyi, T., del Olmo, MF., Rothwell, JC., 2006. Age reduces cortical reciprocal inhibition in humans. *Exp. Brain Res*. 171, 322-329.

- Houdayer E, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Derambure P. Relationship between event-related  $\beta$  synchronization and afferent inputs: analysis of finger movement and peripheral nerve stimulations. *Clin Neurophysiol.* 2006 Mar;117(3):628-36.
- Hrabetova S, Sacktor TC. Long-term potentiation and long-term depression are induced through pharmacologically distinct NMDA receptors. *Neurosci Lett* 1997;226:107–10.
- Huang YZ, Rothwell JC. The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol.* 2004 May;115(5):1069-75.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005 Jan 20;45(2):201-6.
- Huang YZ, Chen RS, Rothwell JC, Wen HY. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clin Neurophysiol.* 2007 May;118(5):1028-32.
- Huang YZ, Rothwell JC, Chen RS, Lu CS, Chuang WL. The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2010 Sep 22.
- Hufnagel A, Elger CE. Responses of the epileptic focus to transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1991;43:86-99.
- Ilić 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 Nov 15;545(Pt 1):153-67.
- Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang YZ, Rothwell JC. Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2007 May;118(5):1033-43.
- Jacobs JV, Horak FB. Abnormal proprioceptive-motor integration contributes to hypometric postural responses of subjects with Parkinson's disease. *Neuroscience.* 2006 Aug 25;141(2):999-1009.
- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain.* 1995 Aug;118 ( Pt 4):913-33
- Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, Brooks DJ. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol.* 1992 Dec;32(6):749-57.
- Jenner JR, Stephens JA. Cutaneous reflex responses and their central nervous pathways studied in man. *J Physiol.* 1982 Dec;333:405-19.

Jennum P, Winkel H, Fuglsang-Frederiksen A. Repetitive magnetic stimulation and motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995 Apr;97(2):96-101.

Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience*. 1994 Nov;63(2):363-79. Review.

Juri C, Rodriguez-Oroz M, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2010 Feb 15;289(1-2):60-5.

Jurkiewicz MT, Gaetz WC, Bostan AC, Cheyne D. Post-movement beta rebound is generated in motor cortex: evidence from neuromagnetic recordings. *Neuroimage*. 2006 Sep;32(3):1281-9.

Kauranen K, Vanharanta H. Influences of aging, gender, and handedness on motor performance of upper and lower extremities. *Percept Mot Skills*. 1996 Apr;82(2):515-25.

Katayama T, Rothwell JC. Modulation of somatosensory evoked potentials using transcranial magnetic intermittent theta burst stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007 Nov;118(11):2506-11.

Katayama T, Suppa A, Rothwell JC. Somatosensory evoked potentials and high frequency oscillations are differently modulated by theta burst stimulation over primary somatosensory cortex in humans. *Clin Neurophysiol*. 2010 Jun 14.

Keck ME, Welt T, Müller MB, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology*. 2002 Jul;43(1):101-9.

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 Jan;52(1):72-6.

Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*. 2003 Sep;10(5):567-72.

Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2201-5.

Kim JY, Chung EJ, Lee WY, Shin HY, Lee GH, Choe YS, Choi Y, Kim BJ. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of [11C] raclopride PET study. *Mov Disord*.

Klockgether T, Borutta M, Rapp H, Spieker S, Dichgans J. A defect of kinesthesia in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 1995 Jul;10(4):460-5.



Koch G, Brusa L, Caltagirone C, Peppe A, Oliveri M, Stanzione P, Centonze D. RTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Aug 23;65(4):623-5.

Koch G, Mori F, Marconi B, Codecà C, Pecchioli C, Salerno S, Torriero S, Lo Gerfo E, Mir P, Oliveri M, Caltagirone C. Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. *Clin Neurophysiol*. 2008 Nov;119(11):2559-69.

Kormos TC. Efficacy of RTMS in the treatment of co-morbid anxiety in depressed patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 Sep 15;22(12):1836.

Kossev, AR., Schrader, C., Däuper, J., Dengler, R., Rollnik, JD., 2002. Increased intracortical inhibition in middle-aged humans; a study using paired-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurosci.Lett*. 333, 83-86.

Krauthamer G, Dalsass M. Differential synaptic modulation of polysensory neurons of the intralaminar thalamus by medial and lateral caudate nucleus and substantia nigra. *Brain Res*. 1978 Oct 6;154(1):137-43.

Krauthamer G. M. Sensory functions of the neostriatum. In I. Divac, (Ed.), *the neostriatum*, Europ. Brain Beh. Soc. Workshop, Pergamon Press, Oxford, 1979 pp 263-289.

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol*. 1993 Nov;471:501-19.

Labyt E, Szurhaj W, Bourriez JL, Cassim F, Defebvre L, Destée A, Guieu JD, Derambure P. Changes in oscillatory cortical activity related to a visuomotor task in young and elderly healthy subjects. *Clin Neurophysiol*. 2003 Jun;114(6):1153-66.

Labyt E, Szurhaj W, Bourriez JL, Cassim F, Defebvre L, Destee A, Derambure P. Influence of aging on cortical activity associated with a visuo-motor task. *Neurobiol Aging*. 2004 Jul;25(6):817-27.

Labyt E, Cassim F, Devos D, Bourriez JL, Destee A, Guieu JD, Defebvre L, Derambure P. Abnormal cortical mechanisms in voluntary muscle relaxation in de novo parkinsonian patients. *J Clin Neurophysiol*. 2005 Jun; 22(3):192-203.

Lee R, Tatton WG. Long loop reflexes in man. Clinical applications. In: Desmedt JE, ed. *Progress in clinical Neurophysiology*. Base: Karger, 1978;4:320-33.

Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Ménard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2004 Nov;115(11):2530-41.

Lefaucheur JP. [Transcranial magnetic stimulation: applications in neurology]. *Rev Neurol (Paris)*. 2005a Nov;161(11):1121-30.

Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2005b Feb;116(2):244-53.

Lefaucheur JP. Treatment of Parkinson's disease by cortical stimulation. *Expert Rev Neurother*. 2009 Dec;9(12):1755-71.

Lemon RN, van der Burg J. Short-latency peripheral inputs to thalamic neurons projecting to the motor cortex in the monkey. *Exp Brain Res*. 1979 Aug 1;36(3):445-62.

Lewis GN, Byblow WD. Altered sensorimotor integration in Parkinson's disease. *Brain*. 2002 Sep;125(Pt 9):2089-99.

Lidsky TI, Manetto C, Schneider JS. A consideration of sensory factors involved in motor functions of the basal ganglia. *Brain Res*. 1985 Jun;356(2):133-46.

Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, Iyer M, Wassermann EM, Hallett M. Placebo-controlled study of RTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Mar;21(3):325-31.

MacDermott AB, Mayer ML, Westbrook GL, Smith SJ, Barker JL. NMDA-receptor activation increases cytoplasmic calcium concentration in cultured spinal cord neurones. *Nature* 1986;321:519-22

Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2000;111:800-5.

Magnani G, Cursi M, Leocani L, Volonte MA, Comi G. Acute effects of L-dopa on event-related desynchronization in Parkinson's disease. *Neurol Sci*. 2002 Sep; 23(3):91-7.

Marsden, C.D., Rothwell, J.C. & Day, B.L. (1983) Long-latency automatic responses to muscle stretch in man: origin and function. In Desmedt, J.E. (Ed), *Motor Control Mechanisms in Health and Disease, Advances in Neurology*. Raven Press, New York, pp. 509-540

Maschke M, Gomez CM, Tuite PJ, Konczak J. Dysfunction of the basal ganglia, but not the cerebellum, impairs kinaesthesia. *Brain*. 2003 Oct;126(Pt 10):2312-22.

Matsunaga K, Maruyama A, Fujiwara T, Nakanishi R, Tsuji S, Rothwell JC. Increased corticospinal excitability after 5 Hz RTMS over the human supplementary motor area. *J Physiol*. 2005 Jan 1;562(Pt 1):295-306.

Meara RJ, Cody FW. Stretch reflexes of individual parkinsonian patients studied during changes in clinical rigidity following medication. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1993 Aug;89(4):261-8.

Mima T, Ikeda A, Yazawa S, Kunieda T, Nagamine T, Taki W, Shibasaki H. Somesthetic function of supplementary motor area during voluntary movements. *Neuroreport* 1999; 10: 1859-1862.

Mink JW. The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol.* 1996 Nov;50(4):381-425. Review.

Mix A, Benali A, Eysel UT, Funke K. Continuous and intermittent transcranial magnetic theta burst stimulation modify tactile learning performance and cortical protein expression in the rat differently. *Eur J Neurosci.* 2010 Nov;32(9):1575-86. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.

Mongeon D, Blanchet P, Messier J. Impact of Parkinson's disease and dopaminergic medication on proprioceptive processing. *Neuroscience.* 2009 Jan 23;158(2):426-40.

Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Hallett M. (2000) Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behavior. *Clin Neurophysiol.* 111:1002-7.

Münchau A, Bloem BR, Irlbacher K, Trimble MR, Rothwell JC. Functional connectivity of human premotor and motor cortex explored with repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci* 2002;22:554-61.

Murakami T, Sakuma K, Nomura T, Nakashima K, Hashimoto I. High-frequency oscillations change in parallel with short-interval intracortical inhibition after theta burst magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2008 Feb;119(2):301-8.

Neuper C, Pfurtscheller G. Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *Int J Psychophysiol.* 2001 Dec;43(1):41-58.

Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I; Effectiveness of RTMS on Parkinson's Disease Study Group. 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2003 Apr;18(4):382-8.

Oliviero, A., Profice, P., Tonali, PA., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Ranieri, F., Di Lazzaro, V., 2006. Effects of aging on motor cortex excitability. *Neurosci. Res.* 55, 74-77.

O'Suilleabhain P, Bullard J, Dewey RB. Proprioception in Parkinson's disease is acutely depressed by dopaminergic medications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Nov;71(5): 607-10.

Paillard J. (1982). Apraxia and the neurophysiology of motor control. *Philosophical transactions of the Royal Society of London, Series B*, 298, 111-134.

Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1991 May;41(5):697-702.

Pascual-Leone A, Valls-Solè J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology* 1994;44: 892-8.

Peinemann, A., Lehner, C., Conrad, B., Siebner, HR., 2001. Age-related decrease in paired-pulse intracortical inhibition in the human primary motor cortex. *Neurosci.Lett.* 313, 33-36.

Pelled G, Bergman H, Ben-Hur T, Goelman G. Reduced basal activity and increased functional homogeneity in sensorimotor and striatum of a Parkinson's disease rat model: a functional MRI study. *Eur J Neurosci*. 2005 Apr; 21(8):2227-32.

Pellicciari, M.C., Miniussi, C., Rossini, P.M., De Gennaro, L., 2009. Increased cortical plasticity in the elderly: changes in the somatosensory cortex after paired associative stimulation. *Neuroscience*. 163, 266-276.

Pfurtscheller G, Aranibar A. Event-related cortical desynchronization detected by power measurements of scalp EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1977 Jun;42(6):817-26.

Pfurtscheller G, Berghold A. Patterns of cortical activation during planning of voluntary movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989 Mar;72(3):250-8.

Pfurtscheller G, Stancák A Jr, Neuper C. Post-movement  $\beta$  synchronization. A correlate of an idling motor area? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Apr;98(4):281-93.

Pfurtscheller G, Zalaudek K, Neuper C. Event-related  $\beta$  synchronization after wrist, finger and thumb movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998a. Apr;109(2):154-60.

Pfurtscheller G, Pichler-Zalaudek K, Ortmayr B, Diez J, Reisecker F. Postmovement  $\beta$  synchronization in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol*. 1998b May; 15(3):243-50.

Pfurtscheller G, Neuper C, Ramoser H, Müller-Gerking J. Visually guided motor imagery activates sensorimotor areas in humans. *Neurosci Lett*. 1999 Jul 16;269(3):153-6.

Pfurtscheller G., Krausz G., Neuper C., Mechanical stimulation of the fingertip can induce burst of  $\beta$  oscillations in sensorimotor areas, *J. Clin. Neurophysiol.*, 2001;118, 559-64.

Pfurtscheller G, Neuper C, Brunner C, da Silva FL.  $\beta$  rebound after different types of motor imagery in man. *Neurosci Lett*. 2005 Apr 22;378(3):156-9.

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 Nov;141(1):52-62.

Pitcher, JB., Ogston, KM., Miles, TS., 2003. Age and sex differences in human motor cortex input-output characteristics. *J. Physiol.* 546, 605-613.

Poreisz C, Csifcsák G, Antal A, Levold M, Hillers F, Paulus W. Theta burst stimulation of the motor cortex reduces laser-evoked pain perception. *Neuroreport.* 2008 Jan 2;19(2):193-6.

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 Apr;117 ( Pt 2):317-23.

Ragert P, Franzkowiak S, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Dinse HR. Improvement of tactile perception and enhancement of cortical excitability through intermittent theta burst RTMS over human primary somatosensory cortex. *Exp Brain Res.* 2008 Jan;184(1):1-11.

Raij TT, Forss N, Stancák A, Hari R. Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful Delta- and C-fiber stimuli. *Neuroimage.* 2004 Oct;23(2):569-73.

Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, Camus M, Dimyan MA, Harris-Love M, Perez MA, Ragert P, Rothwell JC, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol.* 2008 Jan 15;586(2):325-51.

Rektorova I, Sedlackova S, Telecka S, Hlubocky A, Rektor I. Repetitive transcranial stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Jul 30;22(10):1518-9.

Reyns N, Houdayer E, Bourriez JL, Blond S, Derambure P. Post-movement beta synchronization in subjects presenting with sensory deafferentation. *Clin Neurophysiol.* 2008 Jun;119(6):1335-45.

Rickards C, Cody FW. Proprioceptive control of wrist movements in Parkinson's disease. Reduced muscle vibration-induced errors. *Brain.* 1997 Jun;120

Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1995 Feb;37(2):181-8.

Ridding MC, Rothwell JC. Afferent input and cortical organisation: a study with magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 1999 Jun;126(4):536-44.

Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, Pesenti A, Münchau A, Gerschlag W, Webb RM, Rothwell JC. Shaping the excitability of human motor cortex with premotor RTMS. *J Physiol* 2003; 554:483-95.

Rosenkranz K, Rothwell JC. The effect of sensory input and attention on the sensorimotor organization of the hand area of the human motor cortex. *J Physiol.* 2004 Nov 15;561(Pt 1):307-20.

Rossini PM, Babiloni F, Bernardi G, Cecchi L, Johnson PB, Malentacca A, Stanzione P, Urbano A. Abnormalities of short-latency somatosensory evoked potentials in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1989 Jul-Aug; 74(4):277-89.

Rossini PM, Paradiso C, Zarola F, Bernardi G, Caramia MD, Margari L, Ferrari E. Brain excitability and long latency muscular arm responses: non-invasive evaluation in healthy and parkinsonian subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1991 Dec;81(6):454-65.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, Dimitrijević MR, Hallett M, Katayama Y, Lücking CH, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994 Aug;91(2):79-92.

Rossini, P.M., Rossi, S., Babiloni, C., Polich, J., 2007. Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol*. 83, 375-400.

Rothkegel H, Sommer M, Rammsayer T, Trenkwalder C, Paulus W. Training effects outweigh effects of single-session conventional RTMS and theta burst stimulation in PD patients. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009 May;23(4):373-81

Rothwell JC, Obeso JA, Traub MM, Marsden CD. The behaviour of the long-latency stretch reflex in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1983 Jan;46(1):35-44.

Roy FD, Gorassini MA. Peripheral sensory activation of cortical circuits in the leg motor cortex of man. *J Physiol*. 2008 Sep 1;586(Pt 17):4091-105.

Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, Martin F, Carel C, Colonnese C, Bozzao L, Berry I, Montastruc JL, Chollet F, Rascol O. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study. *Brain*. 2000 Feb; 123 ( Pt 2):394-403.

Sailer, A., Dichgans, J., Gerloff, C., 2000. The influence of normal aging on the cortical processing of a simple motor task. *Neurology* 55, 979-985.

Sailer, A., Molnar, GF., Cunic, DI., Chen, R., 2002. Effects of peripheral sensory input on cortical inhibition in humans. *J. Physiol*. 544, 617-629.

Sailer, A., Molnar, GF., Paradiso, G., Gunraj, CA., Lang, AE., Chen, R., 2003. Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain* 126, 1883-1894.

Sale, MV., Semmler, JG., 2005. Age-related differences in corticospinal control during functional isometric contractions in left and right hands. *J. Appl. Physiol*. 99, 1483-1493.

Salmelin R, Hari R. Spatiotemporal characteristics of sensorimotor neuromagnetic rhythms related to thumb movement. *Neuroscience*. 1994 May;60(2):537-50.

Sathian K, Zangaladze A, Green J, Vitek JL, DeLong MR. Tactile spatial acuity and roughness discrimination: impairments due to aging and Parkinson's disease. *Neurology*. 1997 Jul;49(1):168-77.

Schlaghecken F, Munchau A, Bloem BR, Rothwell J, Eimer M. Slow frequency repetitive transcranial magnetic stimulation affects reaction times, but not priming effects, in a masked prime task. *Clin Neurophysiol*. 2003 Jul;114(7):1272-7.

Schneider JS, Diamond SG, Markham CH. Deficits in orofacial sensorimotor function in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1986 Mar;19(3):275-82.

Sedgwick EM, Williams TD. The response of single units in the caudate nucleus to peripheral stimulation. *J Physiol*. 1967 Apr;189(2):281-98.

Sedláčková S, Rektorová I, Srovnalová H, Rektor I. Effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reaction time, clinical features and cognitive functions in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 2009 Sep;116(9):1093-101.

Seiss E, Praamstra P, Hesse CW, Rickards H. Proprioceptive sensory function in Parkinson's disease and Huntington's disease: evidence from proprioception-related EEG potentials. *Exp Brain Res*. 2003 Feb;148(3):308-19

Shin HW, Kang SY, Sohn YH. Dopaminergic influence on disturbed spatial discrimination in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005 Dec;20(12):1640-3.

Siebner HR, Peller M, Willoch F, Minoshima S, Boecker H, Auer C, Drzezga A, Conrad B, Bartenstein P. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology*. 2000a Feb 22;54(4):956-63.

Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2000b Sep 15;178(2):91-4.

Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Lehner C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2000c Apr 28;284(3):147-50.

Smith, AE., Ridding, MC., Higgins, RD., Wittert, GA., Pitcher, JB., 2009. Age-related changes in short-latency motor cortex inhibition. *Exp. Brain Res*. 198, 489-500.

Sommer M, Kamm T, Tergau F, Ulm G, Paulus W. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2002 Jun;113(6):944-50

Stancák A., Svoboda J., Rachmanova R., Vrana J., Kralik J., Tintera J. 2003, Desynchronization of cortical rhythms following cutaneous stimulation: effects of stimulus repetition and intensity, and of the size of corpus callosum, *Clin. Neurophysiol.*, 114, 1936-47.

Stancák A. Cortical oscillatory changes occurring during somatosensory and thermal stimulation. *Prog Brain Res.* 2006;159:237-52.

Stinear CM, Byblow WD. Impaired modulation of corticospinal excitability following subthreshold RTMS in focal hand dystonia. *Hum Mov Sci.* 2004 Oct;23(3-4):527-38.

Strafella AP, Valzania F, Nasseti SA, Tropeani A, Bisulli A, Santangelo M, Tassinari CA. Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol.* 2000 Jul;111(7):1198-202.

Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain.* 2003 Dec;126(Pt 12):2609-15.

Suppa A, Ortu E, Zafar N, Deriu F, Paulus W, Berardelli A, Rothwell JC. Theta burst stimulation induces after-effects on contralateral primary motor cortex excitability in humans. *J Physiol.* 2008 Sep 15;586(Pt 18):4489-500.

Swayne OB, Teo JT, Greenwood RJ, Rothwell JC. The facilitatory effects of intermittent theta burst stimulation on corticospinal excitability are enhanced by nicotine. *Clin Neurophysiol.* 2009 Aug;120(8):1610-5.

Szurhaj W, Derambure P, Labyt E, Cassim F, Bourriez JL, Isnard J, Guieu JD, Mauguière F. Basic mechanisms of central rhythms reactivity to preparation and execution of a voluntary movement: a stereoelectroencephalographic study. *Clin Neurophysiol.* 2003 Jan;114(1):107-19.

Talelli P, Ewas A, Waddingham W, Rothwell JC, Ward NS. Neural correlates of age-related changes in cortical neurophysiology. *Neuroimage.* 2008 May 1;40(4):1772-81.

Tamás G, Szirmai I, Pálvölgyi L, Takáts A, Kamondi A. Impairment of post-movement  $\beta$  synchronisation in parkinson's disease is related to laterality of tremor. *Clin Neurophysiol.* 2003 Apr;114(4):614-23.

Tamburin S, Fiaschi A, Idone D, Lochner P, Manganotti P, Zanette G. Abnormal sensorimotor integration is related to disease severity in Parkinson's disease: a TMS study. *Mov Disord.* 2003 Nov;18(11):1316-24.

Tamburin S, Fiaschi A, Andreoli A, Marani S, Zanette G. Sensorimotor integration to cutaneous afferents in humans: the effect of the size of the receptive field. *Exp Brain Res.* 2005 Dec;167(3):362-9.

152



Tatton WG, Eastman MJ, Bedingham W, Verrier MC, Bruce IC. Defective utilization of sensory input as the basis for bradykinesia, rigidity and decreased movement repertoire in Parkinson's disease: a hypothesis. *Can J Neurol Sci.* 1984 Feb;11(1 Suppl):136-43.

Teixeira, LA., Lima Edos, S., 2009. Greater specificity of sensorimotor learning in the elderly when acquiring an interceptive task. *Curr. Aging Sci.* 2, 60-66.

Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol.* 2000 Mar 1;523 Pt 2:503-13. Erratum in: *J Physiol (Lond)* 2000 May 1;524 Pt 3:942.

Trippe J, Mix A, Aydin-Abidin S, Funke K, Benali A. Theta burst and conventional low-frequency RTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex. *Exp Brain Res.* 2009 Aug 22.

Tsuji T, Rothwell JC. Long lasting effects of RTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol.* 2002 Apr 1;540(Pt 1):367-76.

Tsuji S, Akamatsu N. Does transcranial magnetic stimulation improve the motor symptoms of Parkinson disease? *J Neurol.* 2003 Oct;250 Suppl 3:III47-50. Review.

Ueki Y, Mima T, Kotb MA, Sawada H, Saiki H, Ikeda A, Begum T, Reza F, Nagamine T, Fukuyama H. Altered plasticity of the human motor cortex in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006 Jan;59(1):60-71.

Valls-Solé 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 Apr;44(4):735-41.

Van Dijk KD, Møst EI, Van Someren EJ, Berendse HW, van der Werf YD. Beneficial effect of transcranial magnetic stimulation on sleep in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009 Apr 30;24(6):878-84.

Voller, B., St Clair Gibson, A., Lomarev, M., Kanchana, S., Dambrosia, J., Dang, N., Hallett, M., 2005. Long-latency afferent inhibition during selective finger movement. *J. Neurophysiol.* 94, 1115-1119.

Ward, NS., 2006. Compensatory mechanisms in the aging motor system. *Ageing Res. Rev.* 5, 239-254.

Wang HC, Lees AJ, Brown P. Impairment of EEG desynchronisation before and during movement and its relation to bradykinesia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999 Apr;66(4):442-6.

Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R. Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*. 1998 Jul 10;250(3):141-4.

Wassermann, EM., 2002. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin. Neurophysiol*. 113, 1165-1171.

Weber M, Eisen AA. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle Nerve*. 2002 Feb;25(2):160-75.

Weder B, Azari NP, Knorr U, Seitz RJ, Keel A, Nienhusmeier M, Maguire RP, Leenders KL, Ludin HP. Disturbed functional brain interactions underlying deficient tactile object discrimination in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2000 Nov;11(3):131-45.

Weiller C, Jüptner M, Fellows S, Rijntjes M, Leonhardt G, Kiebel S, Müller S, Diener HC, Thilmann AF. Brain representation of active and passive movements. *Neuroimage*. 1996 Oct;4(2):105-10.

Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics*. 2008 Apr;5(2):345-61.

Zafar N, Paulus W, Sommer M. Comparative assessment of best conventional with best theta burst repetitive transcranial magnetic stimulation protocols on human motor cortex excitability. *Clin Neurophysiol*. 2008 Jun;119(6):1393-9.

Zia S, Cody F, O'Boyle D. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2000 Feb;47(2):218-28.

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugson motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulationstudy. *Ann Neurol*. 1996 Sep;40(3):367-78.

Ziemann U, Tergau F, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Pharmacological control of facilitatory I-wave interaction in the human motor cortex. A paired transcranial magnetic stimulation study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998 Aug;109(4):321-30.

## ANNEXE: UPDRS III

<b>18 Parole</b>	
Normale	0
Légère perte d'expression, de la diction et/ou du volume vocal	1
Voix monotone, bredouillée mais compréhensible, altération modérée	2
Altération marquée, difficile à comprendre	3
Incompréhensible	4
<b>19 Expression faciale</b>	
Normale	0
Hypomimie légère, semble avoir un visage normalement impassible	1
Diminution légère mais franchement anormale de l'expression faciale	2
Hypomimie modérée : lèvres souvent entrouvertes	3
Masque facial ou faciès figé avec perte importante ou totale de l'expression faciale : lèvres entrouvertes (0,6 cm ou plus)	4
<b>20 Tremblement de repos</b>	
Absent	0
Léger et rarement présent	1
Tremblement de faible amplitude mais persistant, ou d'amplitude modérée, mais présent seulement de façon intermittente	2
Tremblement modéré en amplitude et présent la plupart du temps	3
Tremblement d'amplitude marquée et présent la plupart du temps	4
<b>21 Tremblement d'action ou tremblement postural des mains</b>	
Absent	0
Léger, présent lors de l'action	1
Modéré en amplitude, présent lors de l'action	2
Modéré en amplitude, tant lors du maintien postural que lors de l'action	3
Amplitude marquée, gêne l'alimentation	4
<b>22 Rigidité</b> (évaluée lors des mouvements passifs des principales articulations avec un malade relâché, en position assise. Ne pas tenir compte de la roue dentée)	
Absente	0
Minime ou apparaissant lors des manœuvres de sensibilisation	1
Légère ou modérée	2
Marquée, mais la plupart des mouvements peuvent être effectués aisément.	3
Sévère, les mouvements sont effectués difficilement	4
<b>23 Tapotement des doigts</b> (le malade fait les mouvements rapides et de large amplitude du pouce sur l'index)	
Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au démarrage du mouvement	3
Peut à peine effectuer le mouvement	4

<b>24 Mouvements des mains</b>	
(le malade ouvre et ferme rapidement les mains avec la plus grande amplitude possible, chaque main séparément)	
Normal	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
<b>25 Mouvements alternatifs rapides</b>	
(mouvements de pronation des mains verticalement ou horizontalement, avec la plus grande amplitude possible, les deux mains simultanément)	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
<b>26 Agilité de la jambe</b>	
(le patient tape le talon sur le sol de façon rapide en soulevant tout le pied. L'amplitude doit être d'environ 7,5 cm en position assise)	
Normaux	0
Ralentissement léger et/ou réduction d'amplitude	1
Modérément perturbé, se fatigue nettement et rapidement, peut avoir d'occasionnels arrêts du mouvement	2
Sévèrement perturbé. Hésitations fréquentes au début du mouvement ou arrêt en cours de mouvement	3
Peut à peine effectuer la tâche	4
<b>27 Se lever d'une chaise</b>	
(le patient essaye de se lever d'une chaise à dos droit en bois ou en métal, les bras pliés devant la poitrine)	
Normal	0
Lentement ou a besoin de plus d'un essai	1
Pousse sur les bras du siège	2
Tend à tomber en arrière et doit essayer plus d'une fois mais peut se lever sans aide	3
Incapable de se lever sans aide	4
<b>28 Posture</b>	
Normalement droite	0
Pas tout à fait droite, posture légèrement fléchie : cette attitude peut être normale pour une personne plus âgée	1
Posture modérément fléchie, nettement anormale : peut être légèrement penchée d'un côté	2
Posture sévèrement fléchie avec cyphose : peut être modérément penché d'un côté	3
Flexion marquée avec posture très anormale	4

<b>29 Stabilité posturale</b>	
(réponse à un déplacement postérieur soudain produit par une poussée sur les épaules alors que le patient est debout les yeux ouverts et les pieds légèrement écartés. Le patient doit-être prévenu)	
Normale	0
Gesticulations mais se rétablit à l'équilibre sans aide	1
Absence de réponse posturale : peut tomber s'il n'est pas retenu par l'examineur	2
Très instable, tend à perdre l'équilibre spontanément	3
Incapable de se tenir debout sans aide	4
<b>30 Démarche</b>	
Normale	0
Marche lentement, mais traîne les pieds et fait de petits pas, mais sans festinations, ni propulsions possibles	1
Marche avec difficulté, mais nécessite peu ou pas d'aide : festination, petits pas ou propulsions possibles	2
Perturbation sévère de la marche, nécessitant une aide	3
Ne peut pas marcher du tout, même avec aide	4
<b>31 Bradykinésie corporelle et hypokinésie</b>	
(combinant la lenteur, l'hésitation, la diminution du ballant des bras, l'amplitude faible et la pauvreté des mouvements en général)	
Aucune	0
Lenteur minime, donnant aux mouvements un caractère délibéré, pourrait être normal pour certaines personnes. Possibilité d'une réduction d'amplitude	1
Degré léger de lenteur et de pauvreté du mouvement qui est nettement anormal. De plus, il existe une certaine réduction d'amplitude	2
Lenteur modérée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	3
Lenteur marquée, pauvreté et petite amplitude du mouvement	4