

UNIVERSITÉ DE LILLE
ECOLE DOCTORALE BIOLOGIE-SANTÉ DE LILLE

Thèse d'Université

Discipline : physiologie, physiopathologie, biologie systémique médicale (SVE1_LS4)

Spécialité : 49-4901-neurologie

Modulation corticale de la locomotion

Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 2015

par Céline Tard

JURY

Nathalie Chastan,	Praticien hospitalier (HDR), Université Université de Rouen, Rouen, France,	rapporteur
Marie-Laure Welter,	MCU-PH (HDR), Pierre et Marie Curie (UPMC)-Paris 6, CRICM, UMR-S975, Paris, France,	rapporteur
Luc Defebvre,	PU-PH, Université de Lille, U1171, Lille, France	examineur
Arnaud Delval,	MCU-PH (HDR), Université de Lille, U1171, Lille, France,	directeur de recherche
Kathy Dujardin,	PU, Université de Lille, U1171, Lille, France	examineur
Pierre Krystkowiak,	PU-PH, Université de Picardie Jules Verne (UPJV), EA 4559, Amiens, France	examineur

Directeur de l'UR : Régis BORDET (regis.bordet@chru-lille.fr)

AUTEUR : Nom : Tard

Prénom : Céline

Date de Soutenance : 10 Décembre 2015

Titre de la Thèse : Modulation corticale de la locomotion

Thèse, physiologie, physiopathologie, biologie systémique médicale, Lille,

Cadre de classement : neurologie

Mots-clés : maladie de Parkinson, freezing de la marche, attention, locomotion, cortex pré moteur, stimulation cérébrale non invasive

Les patients atteints de maladie de Parkinson présentent des troubles de la marche, parfois paroxystiques, pouvant être aggravés ou améliorés par les stimuli environnementaux. L'attention portée, soit aux stimuli extérieurs, soit à la marche, pourrait ainsi moduler la locomotion.

L'objectif principal était donc de mieux caractériser la manière dont les stimuli environnementaux modulent par le biais de réseaux attentionnels la locomotion. Ceci a été étudié chez les sujets sains puis chez les patients parkinsoniens, avec ou sans enrayage cinétique.

Nous avons d'abord défini précisément les déficits attentionnels des patients, avec ou sans troubles de la marche. Ils présentaient respectivement des difficultés en flexibilité mentale et plus particulièrement en attention divisée.

Nous avons ensuite exploré l'interaction attention-locomotion grâce à l'étude de la préparation motrice. Ainsi, nous avons pu démontrer que les ajustements posturaux anticipés étaient un marqueur sensible de l'attention. Chez les patients, ils pouvaient témoigner d'une altération de l'interaction attention-programmation motrice.

L'étude des régions cérébrales activées lors de la locomotion visuo-guidée chez ces patients a permis de confirmer l'implication de structures corticales attentionnelles. Un déséquilibre d'activation au sein du réseau pariéto-PM (nécessaire à la modulation de l'action motrice en fonction des stimuli externes) était présent.

Enfin, nous avons essayé de modifier l'excitabilité du cortex PM via des techniques de stimulation magnétique transcrânienne répétitive afin de moduler la locomotion visuo-guidée.

Composition du Jury :

Rapporteurs : Madame le Docteur Chastan, Madame le Docteur Welter

Examineurs : Monsieur le Professeur Krystkowiak, Monsieur le Professeur Defebvre, Madame le Professeur Dujardin

Directeur de recherche : Monsieur le Docteur Delval

Adresse de l'auteur : 250 rue Reberieux, Appt A112 59800 Lille -celinetard@gmail.com

« Ceux qui aiment marcher en rangs sur une musique : ce ne peut être que par erreur qu'ils ont reçu un cerveau, une moelle épinière leur suffirait amplement. » (Albert Einstein)

« Je déteste les discussions, elles vous font parfois changer d'avis. » (Oscar Wilde)

Résumé en français

Les patients atteints de maladie de Parkinson présentent des troubles de la marche, parfois paroxystiques, pouvant être aggravés ou améliorés par les stimuli environnementaux. L'attention portée, soit aux stimuli extérieurs, soit à la marche, pourrait ainsi moduler la locomotion.

L'objectif principal était donc de mieux caractériser la manière dont les stimuli environnementaux modulent par le biais de réseaux attentionnels la locomotion. Ceci a été étudié chez les sujets sains puis chez les patients parkinsoniens, avec ou sans enrayage cinétique.

Nous avons d'abord défini précisément les déficits attentionnels des patients, avec ou sans troubles de la marche. Ils présentaient respectivement des difficultés en flexibilité mentale et plus particulièrement en attention divisée.

Nous avons ensuite exploré l'interaction attention-locomotion grâce à l'étude de la préparation motrice. Ainsi, nous avons pu démontrer que les ajustements posturaux anticipés étaient un marqueur sensible de l'attention. Chez les patients, ils pouvaient témoigner d'une altération de l'interaction attention-programmation motrice.

L'étude des régions cérébrales activées lors de la locomotion visuo-guidée chez ces patients a permis de confirmer l'implication de structures corticales attentionnelles. Un déséquilibre d'activation au sein du réseau pariéto-PM (nécessaire à la modulation de l'action motrice en fonction des stimuli externes) était présent.

Enfin, nous avons essayé de modifier l'excitabilité du cortex PM via des techniques de stimulation magnétique transcrânienne répétitive afin de moduler la locomotion visuo-guidée.

Titre en anglais

Cortical modulation of locomotion

Résumé en anglais

Patients with Parkinson's disease present gait impairments, sometimes sudden and unexpected, either improved or deteriorated with environmental stimuli. Attention focalization, either on external stimuli or on gait, could modulate locomotion.

The main objective was to better characterize how environmental stimuli would modulate locomotion, via attentional networks, in healthy subjects and in parkinsonian patients, with or without freezing of gait.

At first, we precisely defined the attentional deficits in patients, with or without gait impairment. They showed altered performance respectively in mental flexibility and in divided attention.

Then, we explored the attention-locomotion interaction by studying motor preparation. So, we highlighted that anticipatory postural adjustments were a sensitive marker of attention. In patients, they evidenced an alteration of the attention-motor program interaction.

Studying the brain activation during the visuo-driven locomotion in these patients confirmed the involvement of cortical attentional regions. We observed an imbalance inside the parieto-premotor network (useful to modulate motor action according external stimuli).

Finally, we tried to change the excitability of the premotor cortex with transcranial magnetic stimulation to modulate visuo-driven locomotion.

Mots clés en français : attention ; focalisation ; double-tâche ; maladie de Parkinson ; attention divisée ; TEP ; cortex prémoteur ; réseau exécutif attentionnel ; stimulation magnétique transcrânienne ; stimulation cérébrale non invasive ; cortex préfrontal ; aire motrice ; marche ; initiation de la marche ; enrayage cinétique à la marche ; tapis roulant ; SMTr ; ajustements posturaux anticipés ; locomotion visuo-guidée ; modulation des réseaux pariéto-frontaux .

Mots clés en anglais : attention; focusing; dual-task; divided attention; PET; premotor cortex; temporopolar area; executive-attention network; transcranial magnetic stimulation; non-invasive brain stimulation; prefrontal cortex; motor area; gait; freezing of gait; Parkinson's disease; treadmill; visually driven locomotion; gait initiation; freezing of gait; Parkinson's disease; rTMS; anticipatory postural adjustments; visually driven locomotion; parieto-frontal networks modulation.

Intitulé et adresse de l'unité ou du laboratoire où la thèse a été préparée :

EA 4559, Laboratoire des Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies, Lille
puis U1171, Troubles cognitifs, dégénératifs et vasculaires, Lille (Université Lille 2 - Faculté de Médecine - pôle recherche- Département de Pharmacologie Médicale- 1, place de Verdun- 59045 Lille Cedex)

Liste des abréviations des termes anglais

- [¹⁸F]-FDG-PET: [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography
- APA: anticipatory postural adjustment
- BA: Brodmann area
- COM-T: Catechol-O-methyl transferase
- CoP: centre of pressure
- CPGs: central pattern generators
- DBS: deep brain stimulation
- DLR: diencephalic locomotor region
- EMG: electromyography
- ERD: event-related desynchronisation
- ERP: event-related potential
- ERS: event-related synchronisation
- FAB: Frontal Assessment Battery
- FEF: frontal eye field
- FoG: freezing of gait
- iTBS : intermittent theta burst stimulation
- LEDD: levodopa equivalent daily dose
- MBS: maximum backward shift
- MDRS: Mattis Dementia Rating Scale
- MLR: mesencephalic locomotor region
- MLS: maximum lateral shift
- MMSE: Mini Mental State Examination
- OO: orbicularis oculi
- PD: Parkinson's disease
- PM: premotor
- ROI: region of interest
- RT: reaction time
- rTMS: repetitive transcranial magnetic stimulation
- SCM: sternocleidomastoid
- SCM: sternocleidomastoid
- SD: standard deviation
- SMA: supplemental motor area
- SMA: supplementary motor area
- STN: subthalamic nucleus
- SWS: stand-walk-sit Test
- T₀: the onset of the backward CoP displacement
- TA: tibialis anterior
- UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Liste des abréviations utilisées en français

- [¹⁸F]-FDG-TEP : tomographe par émission de positons au [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose
- AMS : aire motrice supplémentaire
- APA : ajustement postural anticipé
- BA : aire de Brodmann
- CdP : centre de pression
- COM-T : Catechol-O-methyl transferase
- DLE : désynchronisation liée à l'événement
- EMG : électromyogramme
- FEF : *frontal eye field* (champ oculomoteur frontal)
- FoG : enrayage cinétique à la marche ou "*freezing*" de la marche
- FRAA : formation réticulée activatrice ascendante
- GPi : globus pallidus interne
- GSM : générateurs spinaux médullaires
- iTBS : intermittent theta burst stimulation
- LEDD : dose équivalente de levodopa journalière
- M1 : aire motrice primaire
- MDRS: Mattis Dementia Rating Scale
- MMSE : Mini Mental State Examination
- NC : noyau cunéiforme
- NPP : noyau pédonculo-pontin
- NST : noyau sub-thalamique
- PM : prémoteur
- RLM : région locomotrice mésencéphalique
- ROI : région d'intérêt
- ROI : région d'intérêt
- SCP : stimulation cérébrale profonde
- SLE : synchronisation liée à l'événement
- SMP : seuil moteur passif
- SMTr: stimulation magnétique transcrânienne répétitive
- TA : tibiaux antérieurs
- TR : temps de réaction
- UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale
- VCN : Variation Contingente Négative

Table des matières

Présentée et soutenue publiquement le 10 Décembre 2015	0
JURY	0
Kathy Dujardin,	0
PU-PH, Université de Lille, U1171, Lille, France	0
Introduction générale	11
FoG et attention	11
Rappel des systèmes attentionnels.....	15
FoG et APA	18
Objectifs et hypothèses	22
Méthode	24
Population	24
Attention	24
Batterie informatisée	24
Potentiels évoqués endogènes (Onde P300).....	25
Oscillations corticales induites par le paradigme de double tâche	26
Paramètres biomécaniques posturaux et de locomotion	26
Imagerie de la locomotion	27
Stimulation transcrânienne répétitive	27
Chapitre 1 : attention et maladie de Parkinson	29
“The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease”	30
Contribution personnelle	30
Synthèse.....	30
“Specific attentional disorders and freezing of gait in Parkinson’s disease”	32
Contribution personnelle	32
Synthèse.....	32
Chapitre 2 : attention et programmation motrice chez les sujets sains et parkinsoniens	35
“Anticipatory postural adjustments during step initiation: elicitation by auditory stimulation of differing intensity”	37
Contribution personnelle	37
Synthèse.....	37
“Stimulus-driven attention modulates the release of anticipatory postural adjustments during step initiation”	39
Contribution personnelle	39
Synthèse.....	39
“How does visuospatial attention modulate motor preparation during gait initiation?”	41
Contribution personnelle	41
Synthèse.....	41
“Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers”	43
Contribution personnelle	43
Synthèse.....	43
“Attention modulation during motor preparation in Parkinsonian freezers: a time-frequency EEG study”	46
Contribution personnelle	46
Synthèse.....	46
Chapitre 3 : étude fonctionnelle des bases neurales de la locomotion chez les parkinsoniens avec <i>freezing</i>	49

Brain metabolic abnormalities during gait with freezing in Parkinson's disease	50
Contribution personnelle	50
Synthèse.....	50
“Can multimodal MRI assessment help to explain the frontal hypometabolism observed during gait with freezing in parkinsonian patients?”	53
Contribution personnelle	53
Synthèse.....	53
Chapitre 4 : modulation par la SMTr de la sélection du programme moteur et de la marche visuo-guidée chez les patients parkinsoniens	56
“Intermittent theta-burst stimulation on the left premotor cortex does not alleviate freezing of gait”	59
Contribution personnelle	59
Synthèse.....	59
“Does modulation of the premotor cortex have a role in visually cued locomotion in parkinsonian freezers?”	61
Contribution personnelle	61
Synthèse.....	61
“Intermittent theta burst stimulation of the left premotor cortex does not modulate visually guided step initiation”	63
Contribution personnelle	63
Synthèse.....	63
Discussion générale	65
Résultats principaux et validation des hypothèses, plan de la discussion	65
Résultats principaux	65
Validation des hypothèses	67
Plan de la discussion.....	67
Dysfonctionnement attentionnel et exécutif	68
Couplage stimulus-réponse	68
Facilitation d'un programme moteur par la charge attentionnelle chez les patients avec FoG	73
Schémas locomoteurs, marche et initiation, modulation dans des conditions plus élaborées ou contrariées	77
Réseaux locomoteurs chez le sujet sain.....	77
Réseaux locomoteurs dans la MP et dans le FoG.....	80
Bases neurales des difficultés de couplage attention/locomotion chez les freezers	94
Efficacité de l'iTBS	99
Mode d'action supposé et limites.....	99
Pertinence des critères de modification de l'excitabilité corticale.....	102
Choix de la cible et facteurs confondants.....	106
Limites	109
Conclusions	112
Perspectives	113
Références bibliographiques	116

Introduction générale

Les patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) ont des signes cliniques cardinaux moteurs (akinésie, rigidité, tremblement de repos et troubles de posture et de la marche) en rapport avec l'atteinte des boucles striato-corticales, motrices, mais présentent également des difficultés cognitives Dubois et Pillon, « Cognitive deficits in Parkinson's disease »; Owen et al., « Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease », probablement de part l'atteinte des boucles limbiques et cognitives Alexander, DeLong, et Strick, « Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex ». La marche notamment, est typiquement ralentie, à petits pas, avec une augmentation de la phase de double appui et un défaut de ballant du bras Morris et al., « The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease ». On observe chez certains patients des phénomènes paroxystiques survenant dans ce contexte d'anomalies de la marche « continue », surtout un enrayage cinétique à la marche (52 % des cas à 8 ans Macht et al., « Predictors of freezing in Parkinson's disease »). Cet enrayage cinétique est aussi appelé "*freezing of gait*" (FoG), en lien avec les symptômes: les patients décrivant classiquement le phénomène « comme si les pieds étaient gelés ». Giladi et Nieuwboer Giladi et Nieuwboer, « Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage ». ont défini le FoG en 2008 comme une incapacité à marcher, brève, brutale et intermittente qui peut retarder l'initiation de la marche ou l'interrompre.

FoG et attention

Les troubles de la marche dont le FoG, varient de manière classique avec l'attention, qu'il s'agisse du fait de s'arrêter en double tâche ("*stops walking when talking*", non spécifique de la MP Lundin-Olsson, Nyberg, et Gustafson, « "*Stops walking when talking*" as a predictor of falls in elderly people ».) ou du paradoxe du FoG défini par son amélioration avec la

concentration sur la marche (au cabinet du neurologue par exemple ou lorsque le patient s'aide de bandes visuelles au sol qui augmentent la longueur du pas) qui s'oppose à son déclenchement lors de situations où l'attention est sollicitée sur une autre tâche à accomplir (par exemple, il peut être déclenché par le passage d'un feu piéton au vert si le patient doit traverser).

Des études ont précisé cette impression clinique d'un rôle tantôt bénéfique tantôt délétère de la mise en charge attentionnelle sur le FoG. En effet, celui-ci survient classiquement au démarrage, au demi-tour et lors de modifications environnementales Giladi et al., « Motor blocks in Parkinson's disease »; Snijders et al., « Clinimetrics of freezing of gait »; Spildooren et al., « Freezing of gait in Parkinson's disease ». Néanmoins, il peut également être amélioré par des stimuli auditifs rythmiques, comme un métronome ouvrant la voie à de nouvelles techniques de rééducation Nieuwboer et al., « Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease ». ou par observation de la marche filmée incitant à proposer une thérapie cognitivo-comportementale Pelosin et al., « Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease »..

D'un point de vue physiopathologique, le FoG reste mal compris même si le développement des études a permis de poser quelques hypothèses solides Nieuwboer et Giladi, « Characterizing Freezing of Gait in Parkinson's Disease ». avec des modèles cognitifs et moteurs parmi lesquels (i) **le modèle du seuil** Plotnik, Giladi, et Hausdorff, « Is Freezing of Gait in Parkinson's Disease a Result of Multiple Gait Impairments? » dans lequel les anomalies motrices (comme la diminution d'amplitude, l'accélération cadentielle) s'accumulent jusqu'à franchir le seuil de déclenchement du FoG (ii) **le modèle interférentiel** Shine, Naismith, et Lewis, « The differential yet concurrent contributions of motor, cognitive and affective disturbance to freezing of gait in Parkinson's disease »; Lewis et Barker, « A pathophysiological model of freezing of gait in Parkinson's disease ». où c'est la compétition

entre plusieurs tâches concurrentielles qui vient saturer un processeur central aux ressources limitées (modèle attesté par les difficultés en double tâche des patients avec FoG, et la surcharge générée par les entrées sensorielles) : les NGC regroupant en parallèle des circuits sensorimoteur associatif et cognitif, la surcharge de la sortie (Globus Pallidus interne (GPi)) expliquerait l'inhibition temporaire du noyau pédonculo-pontin (NPP) DeLong et Wichmann, « Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia ». Dans ce modèle, l'attention viendrait jouer le rôle de "reset", suspendant l'hyperactivation en cours des boucles striato-corticales. Ainsi, en augmentant le nombre de tâches et leur niveau de complexité, on mettrait en compétition les boucles motrices et cognitives expliquant la survenue du FoG en conditions de challenge Naismith, Shine, et Lewis, « The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease ». (iii) **le modèle cognitif** Ibid. où ce sont les difficultés en résolution de conflits Vandebossche et al., « Freezing of Gait in Parkinson Disease Is Associated with Impaired Conflict Resolution ». qui induisent un bloc moteur comme le FoG lorsque le patient est confronté à une situation amenant une prise de décision. Ce modèle fait donc plutôt appel aux difficultés exécutives des patients avec FoG, qui ont également une difficulté à inhiber une réponse non désirée, consciente ou non avec par exemple plus d'erreurs aux épreuves de flexibilité mentale Vandebossche et al., « Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease »; Shine et al., « Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson's disease »; Naismith, Shine, et Lewis, « The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease ». Ici, les bases neurales s'appuieraient sur les boucles striato-frontales avec une inhibition des réponses non désirées (incongruentes par exemple lors de consignes conflictuelles) grâce à une voie hyperdirecte du cortex frontal inférieur droit au NST Coxon et al., « Aging and Inhibitory Control of Action ». ou en inhibant le GPi pour retarder la sélection du programme moteur le temps que le conflit soit résolu Frank, Scheres, et Sherman, « Understanding Decision-Making Deficits in

Neurological Conditions ». (iv) **le modèle de découplage** Rocchi et al., « Effects of Deep Brain Stimulation in the Subthalamic Nucleus or Globus Pallidus Internus on Step Initiation in Parkinson Disease »; Jacobs et al., « Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments », février 2009. entre la programmation motrice et l'exécution motrice. Une des conséquences de ce découplage est le modèle de FoG rencontré lors de l'initiation de la marche que nous étudierons plus particulièrement dans cette thèse (v) **le modèle « périphérique »** avec anomalies de la régulation temporelle (variabilité), de la régulation spatiale (asymétrie droite, gauche) et une incapacité du sujet à réguler sa longueur de pas menant à ce que l'équipe de Iansek a appelé le « *sequence effect* » Iansek, Huxham, et McGinley, « The sequence effect and gait festination in Parkinson disease »; Chee et al., « Gait freezing in Parkinson's disease and the stride length sequence effect interaction ».. Bien sûr ces modèles sont complémentaires et aucun ne saurait à lui seul expliquer l'ensemble du phénomène de FoG.

Par ailleurs, la plupart des études font état des liens entre double tâche, fonctions exécutives, attention et FoG sans toutefois les définir clairement. Par exemple, Yogev *et al.* Yogev et al., « Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease ». ont montré dans une tâche complexe de surveillance phonémique ou de calcul mental une diminution de la vitesse du pas dans la MP comme chez les témoins sains, mais également une aggravation de l'irrégularité du pas. Quant aux troubles des fonctions exécutives, elles sont décrites chez les patients avec FoG sur la base de la Batterie Rapide d'Evaluation Frontale Dubois et al., « The FAB »; Amboni et al., « Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease ».. Mais l'attention entretient des liens étroits avec les fonctions exécutives Raz et Buhle, « Typologies of attentional networks ». et il nous semble essentiel initialement de mieux définir les troubles attentionnels dans la MP et plus spécifiquement chez les patients atteints de FoG, ce qui fera l'objet du chapitre 1.

Rappel des systèmes attentionnels

En effet, le concept d'attention a été soumis à plusieurs théories cognitivistes. Nous allons ici résumer quelques axes de recherche, nécessaires à la compréhension de cette problématique.

Modèle des filtres attentionnels

Les modèles de filtres attentionnels, comme celui de Broadbent BROADBENT, « A mechanical model for human attention and immediate memory », sont basés sur la limitation des ressources attentionnelles. Ainsi, pour surmonter les limites des capacités attentionnelles, il convient d'interposer des filtres dans le traitement de l'information. L'attention, dans cette conception, n'est pas un processus mais un simple état qui permet de prioriser les stimuli pour leur allouer des ressources différentes. C'est sur ce modèle que sont basés les paradigmes de double tâche, où l'allocation de ressources attentionnelles à une seconde tâche diminue les ressources allouables à la première tâche. Ainsi, lors de la marche, les sujets âgés seraient capables d'adopter une stratégie de priorisation de l'équilibre (« *first posture* ») dans les situations de tâches multiples, alors même que cette stratégie serait défailante dans la MP, augmentant le risque de chutes Bloem et al., « The "posture second" strategy ».

Mémoire de travail, attention et fonctions exécutives : modèles de Shallice et Baddeley

Mais l'attention est également capable de moduler son orientation en fonction des connaissances antérieures et de l'objectif fixé Godefroy et al., « Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif », interférant ainsi avec la prise de décisions (interaction avec les fonctions exécutives via la mémoire de travail). L'attention est dans cette conception davantage un processus qu'un état, qui permet de modifier la qualité cognitive des objets sur lesquels elle s'exerce. Ainsi, dans le modèle de Shallice et Burgess Shallice et Burgess, « The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour », lors d'activités

routinières, surprises, habituelles de la vie quotidienne, des schémas d'action routiniers peuvent être mis en place **de manière automatique** via des liens directs entre les structures perceptives et les systèmes effecteurs des programmes d'action. Lorsque cela est nécessaire, un gestionnaire de conflits **semi-automatique** gère d'éventuelles compétitions entre différentes routines. Par contre, pour les situations nouvelles et complexes, une **supervision attentionnelle** est requise permettant la prise de décisions, la correction d'erreurs ou la génération de nouvelles réponses. Le système attentionnel superviseur est un équivalent de l'administrateur central du modèle de la mémoire de travail de Baddeley¹ Baddeley, « Modularity, mass-action and memory »..

Modèle de Van Zomerén et Brouwer

Actuellement, le modèle de Van Zomerén et Brouwer Van Zomerén A.H. and Brouwer W.H., *Clinical neuropsychology of attention*. est largement utilisé en psychologie, en raison de son approche pragmatique des processus attentionnels. Ce modèle regroupe ces processus en deux grands domaines : l'un représentant l'aspect "**intensité**" avec la vigilance et l'attention soutenue et l'autre, la "**sélectivité**" attentionnelle avec l'attention focalisée et divisée. L'attention soutenue est mise en place dans des tâches monotones, de longue durée, quand le flux d'informations est rapide ce qui nécessite, contrairement à la vigilance, un traitement actif continu de la part du sujet. La sélectivité, quant à elle, permet d'ignorer un stimulus non pertinent. Au sein de la sélectivité, on distingue l'attention focalisée qui se concentre sur une seule dimension du stimulus (couleur, taille, forme...) et l'attention divisée qui doit tenir compte d'au moins deux dimensions pertinentes.

¹ Selon Baddeley Baddeley, « Verbal and visual subsystems of working memory », la mémoire de travail intègre, d'une part, des systèmes de stockage temporaire, la boucle phonologique, le calepin visuo-spatial et le buffer épisodique, dévolus respectivement au stockage des informations verbales, visuo-spatiales et multimodales et, d'autre part, un administrateur central, agissant à la manière d'un superviseur attentionnel, qui régule la répartition des ressources cognitives et coordonne les systèmes de stockage Isingrini et Tacconat, « [Episodic memory, frontal functioning, and aging] »..

Au-dessus de ces axes d'orientation de l'attention, on retrouve également un système de supervision attentionnelle utile lors de situations non automatisées, complexes, nouvelles ou conflictuelles.

Partant des liens entre attention et motricité dans la MP, il paraît pertinent d'évaluer comment les stimuli environnementaux peuvent modifier la préparation ou l'exécution du mouvement, Ainsi, nous nous sommes appuyés sur le modèle de l'initiation de la marche, classiquement pourvoyeuse de FoG Giladi et Nieuwboer, « Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage ».. Cette initiation peut être étudiée notamment grâce aux ajustements posturaux anticipés (APA).

FoG et APA

Rappel sur les APA en initiation de la marche

Avant l'initiation du pas, une préparation posturale est nécessaire. L'adaptation de la posture permet non seulement de préserver l'équilibre mais également d'initier le mouvement

Bouisset et Zattara, « Biomechanical study of the programming of anticipatory postural adjustments associated with voluntary movement »; Zattara et Bouisset, « [Chronometric study of a posturo-kinetic program associated with voluntary movement] ».. On sait notamment que de l'amplitude et de la durée des APA dépend la vitesse du premier pas, grâce à la capacité posture-cinétique Breniere et Do, « When and how does steady state gait movement induced from upright posture begin? ». Les APA peuvent être étudiés au moyen du déplacement du centre des pressions (CdP), barycentre des forces de réaction au sol. Comme on peut le voir dans la Figure 1, lors de l'initiation d'un pas vers la droite, il existe d'abord un déplacement du CdP vers l'arrière et vers la jambe oscillante, jusqu'au décolllement du talon puis un balancement latéral vers la jambe d'appui jusqu'au décolllement des orteils où la phase de préparation posturale proprement dite se termine pour laisser place à la phase d'exécution du pas, avec donc une avancée, de l'arrière vers l'avant, du CdP.

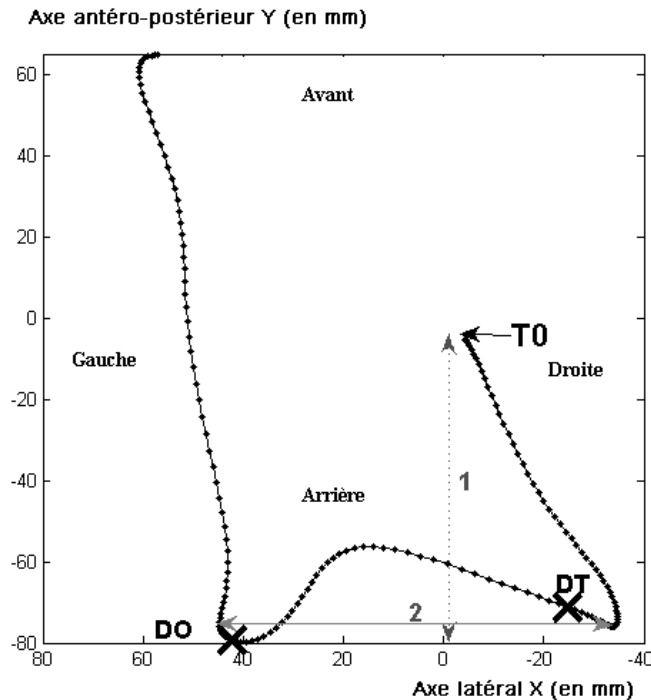


Figure 1 : APA lors de l'initiation d'un pas avec la jambe droite. Le CdP se déplace d'abord en arrière vers la jambe oscillante marquant le début de l'APA (T0) puis effectue un balancement latéral vers la jambe d'appui après le décollage du talon (DT). Enfin, il avance lors de l'initiation du pas, après le décollage des orteils (DO). L'amplitude maximale antéro-postérieure (AP) est notée « 1 », l'amplitude maximale latérale est notée « 2 ».

Les APA peuvent être étudiés également par analyse de la contraction musculaire en électromyographie. Brénière et Do Y. Brénière et M. C. Do, *Journal de biophysique et de biomécanique*. ont décrit la mise en jeu séquentielle des muscles posturaux dans les APA lors de l'initiation de la marche, qui débute par une inhibition de l'activité des muscles soléaires antigravitaires. Ensuite, 90 à 140 ms après, les forces de pression débutent leur variation, de manière contemporaine à la contraction des muscles tibiaux antérieurs (TA).

Les APA du patient parkinsonien, hypothèses dans le FoG

Les APA sont perturbés dans la MP Traub, Rothwell, et Marsden, « Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes and in cerebellar ataxia ». : leur durée est augmentée et leur amplitude est diminuée, avec une restauration partielle grâce au traitement par levodopa Burleigh-Jacobs et al., « Step initiation in Parkinson's disease ». Jacobs *et al.* Jacobs et al., « Knee trembling during freezing of gait

represents multiple anticipatory postural adjustments », février 2009. ont étudié l'adaptation posturale de parkinsoniens qui présentaient un FoG en réaction à un mouvement d'une plateforme de force². Ils ont trouvé des ajustements posturaux multiples de manière plus fréquente chez ces patients que chez les contrôles, et même une absence d'ajustements posturaux dans certains cas. Des ajustements posturaux multiples ou déficients pourraient donc être une des causes du phénomène de FoG lors de l'initiation de la marche. De plus, les APA multiples existent également chez le sujet jeune sain lors de situations de double tâche Jacobs et Horak, « External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot ». Une autre hypothèse, formulée par les auteurs, est que le FoG pourrait naître d'un échec du couplage du système qui génère les APA d'une part (aire motrice supplémentaire (AMS), noyaux gris centraux (NGC)) et de celui qui génère la marche d'autre part (cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC), aire motrice primaire (M1)) Collomb-Clerc et Welter, « Effects of Deep Brain Stimulation on Balance and Gait in Patients with Parkinson's Disease »; Massion, « Movement, posture and equilibrium ». Pour les relais plus bas situés, notamment au niveau de la région locomotrice mésencéphalique (RLM), les données sont plus incertaines chez l'Homme, avec un rôle préférentiel du noyau cunéiforme (NC) pour la marche et du NPP pour la posture Collomb-Clerc et Welter, « Effects of Deep Brain Stimulation on Balance and Gait in Patients with Parkinson's Disease ».

On voit dès lors que l'étude des APA lors de l'initiation de la marche pourrait constituer un marqueur intéressant des liens entre l'attention et la préparation motrice et cette partie sera développée dans le chapitre 2.

² Dans leur revue, Maki et al. Maki et McIlroy, « Control of rapid limb movements for balance recovery ». distinguent les réponses posturales automatiques (APR : « *automatic postural response* »), survenant 80 à 140 ms après la perturbation de l'équilibre des APA : en l'absence d'APA, les réponses posturales sont plus rapides au prix d'une instabilité latérale que le sujet doit être capable de surmonter pour ne pas tomber. Les APR étudiés par Jacobs ne sont donc pas strictement superposables à des APA.

Bases neurales

Pour ce qui est des bases neurales des APA, il existe donc une participation corticale lors des phases de planification et programmation du mouvement volontaire (qu'il soit commandé ou déclenché) comme le montrent les potentiels corticaux de préparation du mouvement Colebatch, « *Bereitschaftspotential and movement-related potentials* ». Au contraire, le mouvement automatique est uniquement régi par un contrôle sous-cortical, avec le déclenchement de boucles réflexes en réponse à des stimuli. L'initiation de la marche pourrait dans certains cas également être réflexe, automatique, sans contrôle cortical, comme l'illustre l'effet « *start react* » Valls-Solé et al., « *Startle-induced reaction time shortening is not modified by prepulse inhibition* ». L'effet « *start react* » consiste en la diminution du temps de réaction (TR) à un stimulus lorsqu'un stimulus de haute intensité entraînant une réaction de sursaut ou équivalente est appliqué simultanément. Rappelons que le sursaut est une réponse réflexe, qui naît au niveau du tronc cérébral, dans la formation réticulée activatrice ascendante (FRAA), entraînant une contraction musculaire rapide, de proche en proche, des muscles sterno-cléido-mastoïdiens, orbiculaires oculi puis des muscles du tronc et des membres Davis et al., « *A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies* ». En appliquant ce stimulus sursautant à différentes latences par rapport au stimulus impératif, il est possible de moduler les APA de l'initiation de la marche même lorsque le stimulus était présenté jusqu'à 1,4 seconde avant le stimulus impératif MacKinnon et al., « *Preparation of anticipatory postural adjustments prior to stepping* ». Des délais aussi longs laissent le temps d'une intégration corticale et d'une modulation probablement à un niveau supraspinal.

La combinaison de ces deux types d'initiation de la marche laisse à penser qu'il peut exister dans certaines cas de situations réflexes une initiation de la marche sous-corticale, à boucle rapide, mésencéphalique et spinale, comme dans le modèle du chat spinal ou

décortiqué MALING et ACHESON, « Righting and other postural activity in low-decerebrate and in spinal cats after d-amphetamine ». Néanmoins, dans d'autres situations, notamment lorsqu'un stimulus préparatoire permet de mettre en jeu l'attention, un contrôle central de l'initiation de la marche est possible et il a été démontré qu'un signal cortical est nécessaire pour ce déclenchement Vidailhet et al., « The Bereitschaftspotential preceding simple foot movement and initiation of gait in Parkinson's disease »..

Qu'il s'agisse des APA (donc de la préparation posturale) ou de la marche (donc de l'équilibre dynamique), le cortex et les structures sous-corticales (dont les NGC) semblent donc impliqués. Il nous apparaît important de mieux définir les bases neurales des structures impliquées dans la locomotion et dans le contrôle attentionnel de la locomotion pour tenter de moduler leur fonctionnement dans un dernier temps. Les réseaux corticaux et cortico-sous-corticaux impliqués dans la marche du patient parkinsonien et un éventuel découplage fonctionnel au sein de ces réseaux nécessitent en effet d'être mieux caractérisés. Ceci permettra alors de définir quelques stratégies de modulation de la locomotion.

Objectifs et hypothèses

Nous formulons l'hypothèse générale que les stimuli environnementaux peuvent moduler la locomotion par un mécanisme attentionnel. Ce phénomène pourrait être accentué chez les patients parkinsoniens avec FoG. L'implication de certains réseaux attentionnels dans le phénomène de FoG pourrait constituer une cible thérapeutique.

Dans un premier temps nous souhaitons mieux caractériser les troubles attentionnels présents chez les patients parkinsoniens avec ou sans FoG. Nous posons l'hypothèse que les patients *freezers* pourraient présenter des troubles spécifiques dans le traitement d'informations mettant en jeu les différents réseaux attentionnels. Ceci sera traité dans le premier chapitre.

Dans un deuxième chapitre, nous étudierons comment le programme moteur

d'initiation de la marche peut être modulé par différents types de stimuli, entraînant une réponse réflexe ou requérant une allocation des ressources attentionnelles du sujet. Ainsi, en modulant l'attention du sujet lorsqu'il prépare le pas, on pourrait modifier la mise en jeu du programme moteur d'initiation de la marche. Différentes approches seront utilisées pour cette partie, se focalisant soit sur la préparation posturale et les conséquences biomécaniques de cette « double tâche », soit sur les variations de l'activité corticale. Si le FoG est en partie le résultat de difficultés d'allocation des ressources attentionnelles (chapitre 1), cette modulation pourrait être d'autant plus délétère chez les patients avec FoG (chapitre 2).

Dans une troisième partie, nous tenterons de mieux déterminer les structures impliquées dans cette modulation attentionnelle de la locomotion, défailtantes chez le patient avec FoG en utilisant les techniques d'imagerie d'activation (chapitre 3) et de connectivité anatomique et fonctionnelle avec pour arrière-pensée de moduler leur excitabilité par des techniques de stimulation magnétique transcrânienne afin d'obtenir un effet thérapeutique chez les patients freezers (chapitre 4).

Méthode

Population

Les patients atteints de MP ont été définis selon les critères internationaux de Gibb Gibb, « Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes ». Ils ont été recrutés dans le service de Neurologie et Pathologie du Mouvement du CHRU de Lille (Pr. Alain Destée et Pr. Luc Defebvre). La présence de FoG a été dépistée sur la réponse à l'item 3 du questionnaire de FoG de Giladi³ (FoG-Q) Giladi et al., « Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism ». et confirmée par la constatation ou non d'épisode de FoG lors de la réalisation la « *FoG trajectory* » Snijders et al., « Clinimetrics of freezing of gait ». : parcours de marche standardisé où tous les facteurs de provocation habituelle de *freezing* étaient testés (initiation de la marche, passage étroit, arrêt, demi-tours, double tâche). Divers groupes ont été effectués pour chacune des études et les détails seront trouvés dans chacun des chapitres correspondants.

Attention

Comme le soulignent Yogev *et al.* Yogev et al., « Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease », il est nécessaire de disposer d'une méthode qui permette de quantifier la charge attentionnelle afin de pouvoir comparer les différents résultats obtenus. Il faut également que la tâche attentionnelle soit simple et équitable pour tous les individus (à la différence par exemple des tâches de calcul mental ou de fluences verbales).

Batterie informatisée

Nous avons développé une batterie informatisée standardisée qui sera présentée chapitre 1 Dujardin et al., « The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease »; Tard

³ "Est-ce que vous avez la sensation que vos pieds sont collés au sol pendant la marche ou au démarrage ?"

et al., « Specific Attentional Disorders and Freezing of Gait in Parkinson's Disease », qui permet de tester spécifiquement différents niveaux attentionnels, en référence au modèle de Van Zomeren et Brouwer Van Zomeren A.H. and Brouwer W.H., *Clinical neuropsychology of attention*. La procédure informatique a été développée, en l'adaptant afin que la participation motrice soit minimale et identique pour toutes les épreuves Bradshaw, « Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer's type and controls ». La batterie était constituée de cinq épreuves randomisées, précédées d'une phase d'apprentissage : TR simple, épreuve de « Go-no go », de focalisation, de division et de flexibilité mentale. La méthodologie précise est détaillée dans le chapitre 1 (pages 34-37).

Potentiels évoqués endogènes (Onde P300)

Le paradigme *oddball* et l'onde P300 qu'il génère semblaient particulièrement adaptés ici. En effet, l'amplitude de l'onde P300 peut être un moyen simple de quantifier l'allocation des ressources attentionnelles mises en jeu. Il s'agit d'un potentiel de longue latence lié à l'événement, obtenu au moyen d'un paradigme *oddball*, par exemple auditif, où plusieurs stimuli sont présentés dans un ordre aléatoire avec une occurrence différente. La consigne est de reconnaître le stimulus rare cible, par exemple en appuyant sur un bouton. L'onde P300 est multimodale, c'est-à-dire qu'elle peut être évoquée par plusieurs modalités sensorielles : visuelle, tactile et auditive Herrmann et Knight, « Mechanisms of human attention ». Le temps de latence de cette onde P300 est d'environ 300 ms, ce qui correspond au temps d'évaluation du stimulus, alors que son amplitude reflète l'intensité des ressources attentionnelles mises en œuvre au cours d'une tâche Humphrey, Kramer, et Stanny, « Influence of extended wakefulness on automatic and nonautomatic processing ». Kolev *et al.* Kolev et al., « Increased frontal phase-locking of event-related alpha oscillations during task processing ». ont montré que l'onde P300 auditive était présente dans deux types de

conditions d'enregistrement : passive et lors d'une tâche d'écoute. Elle est néanmoins plus ample en condition de tâche par rapport à la condition d'écoute passive, rendant compte de la variabilité de son amplitude selon le niveau de charge attentionnelle. On peut complexifier la tâche en intercalant un stimulus inattendu, non cible et rare (discordant) dans un paradigme *oddball* traditionnel Courchesne, Hillyard, et Galambos, « Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man ». ce qui permet de moduler l'intensité de l'attention en plus de sa sélectivité. La topographie de l'onde P300 est centro-pariétale Polich et Comerchero, « P3a from visual stimuli », avec des générateurs au niveau de l'hippocampe pour la comparaison du stimulus avec la mémoire de travail et au niveau du cortex associatif pariétal pour l'orientation de l'attention Huang et al., « A parietal-frontal network studied by somatosensory oddball MEG responses, and its cross-modal consistency »..

Oscillations corticales induites par le paradigme de double tâche

L'analyse de la puissance du signal EEG dans différentes bandes de fréquence nous a permis de déterminer les modifications induites soit par un processus attentionnel ou par la tâche de préparation motrice elle-même. En effet, des modifications dans différentes bandes de fréquence sont mises en évidence lors de la mise en jeu de l'attention Fan et al., « The Relation of Brain Oscillations to Attentional Networks ».. Ces variations de puissance peuvent être exprimées en termes de désynchronisation ou synchronisation dans une bande de fréquence donnée. La méthode sera présentée dans le chapitre correspondant (Chapitre 2, pages 158-159).

Paramètres biomécaniques posturaux et de locomotion

Plusieurs approches ont été utilisées afin d'étudier la locomotion, l'une portant sur l'initiation du pas dans diverses conditions de double tâche, l'autre se concentrant sur la locomotion visuo-guidée. Les enregistrements cinématiques et cinétiques ont été réalisés à

partir d'un système d'analyse tridimensionnelle du mouvement avec plates-formes de force intégrées mais également sur un tapis roulant avec bandes sur le tapis pour le protocole de marche visuo-guidée (voir méthodologie propre de chaque article).

Imagerie de la locomotion

Contrairement à la plupart des études publiées au moment de la rédaction du projet (et même si on se réfère à la littérature actuelle sur le sujet), nous avons souhaité réaliser une imagerie de locomotion réelle et non une étude utilisant un paradigme d'imagerie mentale. Nous avons complété cette approche par des techniques d'imagerie non conventionnelle comme des études de tractographie des régions présentant un dysfonctionnement ainsi que par des mesures d'atrophie et de connectivité fonctionnelle. La méthodologie précise à cette partie sera développée dans le chapitre 3 (pages 182-186 et 217-221).

Stimulation transcrânienne répétitive

Depuis les travaux précurseurs de Pascual-Leone Pascual-Leone et al., « Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex », de nombreuses études ont montré que l'excitabilité corticale pouvait être modifiée pendant plusieurs dizaines de minutes par des trains de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) Lefaucheur et al., « [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) »; Rossi et al., « Safety, Ethical Considerations, and Application Guidelines for the Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice and Research »; Groppa et al., « A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation ». En vue d'une utilisation thérapeutique, la SMTr pourrait constituer une technique de modulation additionnelle à une prise en charge médicamenteuse ou physiothérapeutique dans le but de renforcer ou de pérenniser l'efficacité de ces traitements plus validés Tomlinson et al., « Physiotherapy Intervention in Parkinson's Disease ». La

stimulation par "*thêta burst*" (TBS) intermittente (une forme plus récente de rTMS, avec une durée d'application plus courte que la SMTr classique pour des effets comparables Huang et al., « Theta burst stimulation of the human motor cortex »; Benninger et al., « Intermittent Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Parkinson Disease ».) a démontré qu'elle pouvait améliorer le score moteur des patients, et avoir un effet sur les circuits de l'intégration sensorimotrice du membre supérieur Huang et al., « Theta burst stimulation of the human motor cortex »; Hallett et al., « Topics in transcranial magnetic stimulation ».. En revanche, la littérature est particulièrement pauvre en ce qui concerne les troubles de locomotion des patients. Cette méthode sera utilisée dans le chapitre 4.

Chapitre 1 : attention et maladie de Parkinson

La MP n'entraîne généralement pas de déclin cognitif global mais s'accompagne de troubles cognitifs spécifiques, touchant essentiellement les fonctions exécutives [63,64]. Le déclin de ces fonctions met les patients en difficulté dans la planification des actions, la mise en place de stratégies, la résolution de problèmes, le raisonnement logique, la prise de décisions et la résistance à l'interférence [65]. Brown et Marsden [66] partant de l'observation que les troubles cognitifs dans la MP étaient plus importants dans les tâches non automatisées, ont montré que les patients parkinsoniens avaient des difficultés surtout lorsque le contrôle attentionnel devait être interne et non externe (guidé par la présentation d'indices). Par référence aux modèles de la mémoire de travail de Baddeley « Modularity, mass-action and memory » et de Norman et Shallice [67], ils ont fait l'hypothèse qu'il existe dans la MP une diminution des ressources attentionnelles. Ainsi, les troubles des fonctions exécutives s'expliqueraient par une réduction des ressources attentionnelles.

En effet, les modèles de conception élargie de l'attention illustrent les liens entre attention, fonctions exécutives et mémoire de travail [68]. L'ensemble des processus impliqués dans le contrôle cognitif de l'action et la réalisation des comportements dirigés vers un but, mobilise en effet fortement l'attention. Une défaillance des fonctions attentionnelles pourrait donc au moins en partie expliquer les troubles exécutifs chez le patient parkinsonien, d'autant plus que l'attention est ubiquitaire. Il semblait donc justifié d'explorer plus précisément la nature des troubles attentionnels dans la MP, en référence à un modèle consensuel de l'attention.

Les patients atteints de la maladie de Parkinson ont des difficultés exécutives. Or, l'attention est un processus cognitif de base, nécessaire à la priorisation correcte des informations. Le syndrome dysexécutif observé chez ces patients pourrait être au moins en

partie lié à des difficultés attentionnelles.

“The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease”

Manuscript published in Parkinsonism and Related Disorders Dujardin et al., « The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease ».

Contribution personnelle

J'ai participé à l'enregistrement des données de témoins sains, à la saisie et à l'analyse des données cliniques. J'ai initié l'écriture de l'article qui a été reprise en main par Madame le Professeur Dujardin. Il s'agissait de mon travail de DES de neurologie.

Synthèse

Les difficultés cognitives sans démence sont fréquentes dans la MP. Elle se présentent souvent comme un syndrome dysexécutif avec une faiblesse de l'allocation des ressources attentionnelles. La nature des déficits attentionnels dans la MP n'a néanmoins été que rarement explorée avec des tâches robustes, basées sur les théories attentionnelles.

L'objectif principal de cette étude était de caractériser les troubles attentionnels des patients atteints de MP, en appliquant un paradigme fondé sur un modèle attentionnel précis. Nous voulions également identifier les principales caractéristiques démographiques et cliniques associées aux déficits attentionnels dans la MP.

Quatre-vingts patients atteints de MP, non déments, et 60 témoins âgés ont participé à l'étude. L'attention était évaluée par un paradigme de TR contrôlé par ordinateur. La séance de tests comprenait une tâche de TR simple et 4 tâches de TR de choix : une tâche de « go-no go », une tâche d'attention focalisée à une seule dimension, une tâche d'attention divisée à 2 dimensions et une tâche d'alternance des consignes explorant la flexibilité mentale. La performance était mesurée par un score composite : (i) TR cognitif, correspondant à la différence entre TR de choix dans une condition donnée et le TR simple et (ii) variabilité du

TR, correspondant à la somme des coefficients de variance des TR. L'exacitude était également examinée.

Hormis un ralentissement global et une plus grande variabilité des TR, les patients parkinsoniens étaient déficitaires de manière significative seulement dans la condition de flexibilité mentale. Cette difficulté lors du changement de tâche était associée à la performance aux conditions de « go-no go » et d'attention divisée.

Notre analyse systématique des différents sous-types attentionnels montrait que la flexibilité mentale est particulièrement altérée chez les patients atteints de MP, non déments.

La flexibilité mentale était explorée de manière basique, puisque la consigne alternait entre choisir comme stimulus pertinent soit la couleur du carré présenté, soit le nombre de rectangles à l'intérieur de ce carré. Lors de l'analyse multivariée, la performance à cette tâche était expliquée par la performance au "go-no go" (à la fois les omissions et fausses alarmes lorsque le patient devait répondre uniquement en fonction de la couleur du carré, sans distracteurs) et en attention divisée (TR quand le patient devait considérer à la fois la couleur du carré et le fait qu'il contienne ou non des rectangles). Les autres données plus générales, comme le niveau d'éducation ou l'efficacité cognitive globale (évaluée par le MMSE) étaient corrélées à cette performance. Concernant les données spécifiques à la MP, seul l'UPDRS était corrélé au TR en flexibilité mentale.

Il fallait ensuite mieux définir quels étaient les troubles spécifiques des patients présentant également un enrayage cinétique à la marche.

“Specific attentional disorders and freezing of gait in Parkinson’s disease”

Manuscript published in Journal of Parkinson's disease Tard et al., « Specific Attentional Disorders and Freezing of Gait in Parkinson’s Disease ».

Contribution personnelle

J’ai participé à l’enregistrement des données de témoins sains, à la saisie et à l’analyse des données cliniques. En collaboration avec Madame le Professeur Dujardin, nous avons donc retraité les données et travaillé avec l’équipe de statistique pour réaliser ces analyses complémentaires. Enfin, j’ai écrit la première version du manuscrit et l’ai modifié en conséquence suite aux différentes relectures. Il s’agissait de la suite de mon travail de DES de neurologie.

Synthèse

De part sa prévalence importante lors des paradigmes de double-tâche, le FoG dans la MP semble associé à un syndrome dysexécutif et à des troubles attentionnels. Cependant, la présence de troubles attentionnels spécifiques chez les patients présentant un FoG est encore mal connue.

Nous voulions déterminer spécifiquement quelles modalités attentionnelles de base étaient défaillantes chez les patients avec FoG.

Soixante-dix-huit patients parkinsoniens ont réalisé une tâche de TR (contrôlés par ordinateur), conçue pour mesurer les différents sous-types attentionnels, avec un traitement visuo-spatial et une participation motrice minimales.

Les groupes avec FoG (n=42) et sans FoG (n=36) étaient appariés sur l’âge, le niveau éducatif, le MMSE et l’échelle de Mattis. Il n’y avait pas de différence intergroupe sur les TR simples, tandis que les TR de choix étaient plus longs dans le groupe avec FoG que dans le groupe sans FoG pour l’attention divisée (p=0,023).

A niveaux équivalents d'efficacité cognitive globale, les patients avec FoG montraient un ralentissement plus important que les patients sans FoG, avec une atteinte spécifique de l'attention divisée.

Cette seconde partie s'intéressait donc aux difficultés spécifiques des patients avec FoG, en reprenant la même batterie de tests informatisés. Les patients avec FoG avaient des TR significativement plus élevés dans toutes les conditions, avec une corrélation entre la sévérité du FoG et les TR pour chaque sous-domaine. Néanmoins, ils avaient également une durée d'évolution plus importante (à âge comparable) et certains avaient même bénéficié d'une stimulation cérébrale profonde (SCP) du noyau sub-thalamique (NST). En prenant en compte ces covariables, les patients avec FoG ne montraient un allongement significatif du TR qu'en condition d'attention divisée, lorsqu'il fallait considérer simultanément les deux attributs (couleur et forme -avec ou sans rectangles-) du même stimulus. En analyse de sous-groupe uniquement chez les patients avec FoG, les patients ayant bénéficié d'une SCP du NST avaient un TR plus long également en attention divisée, ce qui souligne l'impact de ce traitement sur nos résultats.

Les troubles attentionnels sont très spécifiques dans la maladie de Parkinson Dujardin et al., « The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease ». et en lien avec divers troubles moteurs de la maladie. Parmi ces troubles moteurs, certains comme l'enrayage cinétique à la marche sont directement influencés par ces troubles attentionnels [16,62] et les difficultés attentionnelles chez les patients avec FoG sont spécifiques de l'attention divisée Tard et al., « Specific Attentional Disorders and Freezing of Gait in Parkinson's Disease »..

Dans le chapitre 2, nous étudierons comment un programme moteur stéréotypé comme l'initiation de la marche peut être modulé de différentes façons, notamment par une modification de la charge attentionnelle. Ceci sera appliqué au modèle du patient parkinsonien avec FoG chez qui cette interaction attention-programmation motrice pourrait

être particulièrement délétère.

Chapitre 2 : attention et programmation motrice chez les sujets sains et parkinsoniens

L'exécution d'un pas requiert une préparation posturale. Les APA ont 2 buts principaux : préserver l'équilibre et préparer le mouvement (assistance au mouvement) Massion, « Movement, posture and equilibrium »; Breniere et Do, « When and how does steady state gait movement induced from upright posture begin? ». Il a été démontré l'implication de structures sous-corticales et notamment de la formation réticulée dans la modulation de ces APA. En effet, un stimulus sonore de forte intensité -pouvant induire une réaction de sursaut ("*startle*") au moment d'un signal indiquant au sujet d'initier le pas (Go) ou dans la seconde précédant le signal de Go- provoque une diminution du TR, une diminution de la durée et une modulation de l'amplitude des APA MacKinnon et al., « Preparation of anticipatory postural adjustments prior to stepping ».. Se posait la question d'une possibilité de moduler les APAs par une modification des capacités attentionnelles : l'étude de MacKinnon Ibid. est en faveur d'un contrôle essentiellement sous-cortical des APA en mode déclenché. Ceci est étayé par le fait que l'application d'une stimulation magnétique corticale unique (qui bloque l'activation des aires motrices et prémotrices) ne modifie pas la mise en place des APA si elle est appliquée avant ou au moment du signal de Go. Ceci n'est toutefois pas établi en condition auto-commandée quand le sujet décide d'initier seul le premier pas où la stimulation inhibitrice de la région de l'AMS modifie la préparation du pas Jacobs et al., « The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease ».. Un signal cortical est nécessaire pour ce déclenchement Vidailhet et al., « The Bereitschaftspotential preceding simple foot movement and initiation of gait in Parkinson's disease ».. En effet un potentiel pré-moteur ("*Bereitschaftspotential*") qui précède les APA est

enregistré sur les aires motrices et prémotrices. Il existerait ainsi un contrôle cortical, en rapport avec le système des ganglions de la base, qui est impliqué dans la sélection de programmes moteurs impliquant à la fois la posture mais également les activités locomotrices (pour revue, Grillner et al., Grillner et al., « Neural Bases of Goal-Directed Locomotion in Vertebrates--an Overview ».). Dans cette seconde partie, nous proposons de mieux caractériser le mode de déclenchement des APA et sa modulation par un paradigme attentionnel réalisant ainsi une double tâche. Nous posons comme hypothèse qu'une modification de la charge attentionnelle lors de l'initiation de la marche pourrait moduler les APA, différemment chez les parkinsoniens avec ou sans FoG. Les modifications des oscillations corticales en situation de préparation motrice seront également étudiées.

“Anticipatory postural adjustments during step initiation: elicitation by auditory stimulation of differing intensity”

Manuscript published in Neuroscience [133]

Contribution personnelle

J’ai participé à l’enregistrement des données et à l’analyse des données cliniques et biomécaniques. J’ai apporté des idées lors de la discussion des résultats et participé à la relecture de l’article. Il s’agissait des données de mon master 1.

Synthèse

L’initiation du pas est associée à des APA associés à la vitesse du premier pas. Quand l’initiation du pas est déclenchée par un signal de départ (correspondant à une tâche de TR), la présentation d’un stimulus sursautant auditif (intense et imprévisible) -mettant en jeu des mécanismes sous-corticaux-, de manière concomitante au stimulus impératif de départ (ou juste avant), est capable de déclencher des APA précoces.

Le but de cette étude était de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent les APA de l’initiation du pas. Devant la libération précoce d’APA également lors de stimuli non sursautants (de faible intensité), délivrés avec un délai plus long avant le signal impératif de départ, nous formulons l’hypothèse que d’autres mécanismes pouvaient déclencher des APA, impliquant donc d’autres structures cérébrales que le tronc cérébral impliqué dans les réflexes de sursaut auditifs.

Quinze sujets sains devaient répondre à un signal de départ visuel par une initiation du pas avec le pied droit. Un stimulus auditif binaural était administré 1,4 seconde avant le signal de départ, à 40, 80 ou 115 dB. Les participants avaient pour consigne de ne pas répondre au son. La trajectoire du CdP et l’activité EMG des muscles orbiculaires de l’œil, des sterno-cléido-mastoïdiens et des tibiaux antérieurs étaient enregistrées.

Les trois intensités de stimulus auditif étaient capables d'entraîner des APA courts, de faible amplitude, non suivis de l'exécution du pas. Plus l'intensité était importante, plus la survenue de ces APA était fréquente. Selon l'intensité du stimulus, les APA avant l'initiation du pas pouvaient être déclenchés sans qu'il n'y ait de réaction de sursaut ou de clignement. Des temps de réaction plus longs pour ces APA étaient observés pour les stimuli non-sursautant.

Cette observation suggérait l'implication d'autres voies que celle du tronc cérébral en tant qu' « initiateur du mouvement ».

En démontrant que des sons de différentes intensités étaient capables de favoriser la libération d'APA d'initiation de la marche de manière précoce et inadaptée (appelés pré-APA), nous pouvions donc discuter différentes bases physiologiques. Il pouvait s'agir d'un mécanisme réflexe, sous-cortical, mais pas uniquement, puisque les sons non sursautant pouvaient également entraîner cette libération chez le sujet sain. Ceci renforçait l'hypothèse d'un mécanisme autre à l'origine de cette libération, possiblement via l'attention portée au son, et donc via un mécanisme cortical.

Dans la partie suivante, nous avons étudié comment un paradigme purement attentionnel (attention sélective portée sur un stimulus cible) pouvait modifier cette libération inadaptée.

“Stimulus-driven attention modulates the release of anticipatory postural adjustments during step initiation”

Manuscript published in Neuroscience Tard et al., « Stimulus-Driven Attention Modulates the Release of Anticipatory Postural Adjustments during Step Initiation ».

Contribution personnelle

J'ai participé à l'acquisition et au traitement de ces données, durant mon stage de master 1. J'ai ensuite participé à la discussion sur les résultats, avec des hypothèses attentionnelles couplées à la thématique de biomécanique. J'ai participé à l'analyse statistique. Enfin, j'ai écrit la première version du manuscrit et l'ai corrigé suite aux différentes lectures.

Synthèse

L'initiation du pas peut être modifiée par des stimuli environnementaux, suggérant l'implication de l'attention dirigée vers un stimulus. Nous voulions donc explorer l'influence de la charge attentionnelle durant la préparation du pas.

Quatorze sujets sains jeunes étaient soumis à un paradigme « *oddball* » auditif lors duquel un stimulus cible, rare, était présenté parmi des stimuli standards, fréquents. Un stimulus visuel impératif de départ pour l'initiation du pas était présenté 1,4 seconde après le stimulus auditif. Le potentiel évoqué P300 (associé à la tâche d'attention « *oddball* ») et la trajectoire du CdP (associé à l'initiation du pas) étaient enregistrés.

En cas de présentation du signal de départ visuel, les stimuli auditifs entraînaient la libération précoce d'APA de faible amplitude, non suivis de l'exécution du pas. Il survenaient de manière 2 fois plus fréquente en cas de son cible qu'en cas de son standard. L'onde P300 était également plus ample après la présentation du son cible qu'après la présentation du son standard.

L'attention dirigée vers un stimulus pouvait moduler la libération d'ajustements

posturaux.

L'intégration corticale d'un stimulus auditif (comme démontré par l'onde P300), chez un sujet préparé à initier la marche, peut libérer des ajustements posturaux via deux mécanismes attentionnels différents : un effet d'alerte et un effet propre à l'orientation.

Les processus attentionnels peuvent donc moduler un programme moteur stéréotypé comme celui de l'initiation de la marche chez des sujets sains jeunes Delval et al., « Anticipatory Postural Adjustments during Step Initiation »; Tard et al., « Stimulus-Driven Attention Modulates the Release of Anticipatory Postural Adjustments during Step Initiation ». avec une libération inadaptée du programme moteur quand l'attention est utilisée pour un tâche annexe, dans 20 à 40% des essais selon le type de stimulus préparatoire.

Dans un modèle d'attention visuo-spatiale, Lee Lee, « Effects of exogenous and endogenous attention on visually guided hand movements ». avait montré qu'un stimulus d'alerte S1 diminuait le temps de réponse au stimulus impératif S2, que le signal soit neutre central ou valide périphérique, ce qui correspond aux effets d'alerte et de validité décrits par Posner Posner, Snyder, et Davidson, « Attention and the detection of signals ».. Par ailleurs, des APA de mouvement du bras étaient déclenchés avant même le signal S2 ce qui correspond également à des APA inadaptés précoces ou pré-APA. Nous voulions mieux caractériser les APA involontaires survenant lors de tâches attentionnelles bien définies mettant en jeu de manière plus spécifique les processus d'alerte et d'orientation.

“How does visuospatial attention modulate motor preparation during gait initiation?”

Manuscript published in Experimental Brain Research Tard et al., « How Does Visuospatial Attention Modulate Motor Preparation during Gait Initiation? »

Contribution personnelle

J'ai eu l'envie d'étudier les différents sous-types d'APA selon un modèle d'attention spatiale bien validé, en se concentrant sur les APA erronés décrits par Cohen et les pré-APA que nous avons défini. J'ai participé à la conception et à la mise au point de la tâche. J'ai co-encadré deux étudiantes en master 1 qui réalisaient leur stage dans le laboratoire pour l'acquisition des données. J'ai ensuite traité les données, fait l'analyse statistique sous le contrôle d'Arnaud Delval. Enfin, j'ai écrit la première version du manuscrit et l'ai corrigé en fonction des différentes critiques.

Synthèse

L'initiation de la marche est un processus automatisé précédé d'un APA qui peut être étudié par la trajectoire du CdP.

Nous posons l'hypothèse que l'attention visuo-spatiale pouvait modifier la mise en place du programme moteur avant l'exécution du pas.

Nous avons ainsi adapté le paradigme de Posner qui permet d'évaluer les composantes attentionnelles d'alerte et d'orientation en fonction de l'indice donné au sujet avant d'initier le pas.

Vingt sujets sains effectuaient une initiation du pas sans indice sur le pied d'initiation, défini par un stimulus impératif (flèche dirigée vers la gauche ou vers la droite), ce qui constituait la condition contrôle. Ensuite, il existait une condition de double indice (droit et gauche) constituant une alerte et une condition d'orientation où l'indice visuel indiquait de

quel pas le sujet allait devoir initier (soit de manière valide -même direction entre l'indice et le signal impératif-, soit de manière invalide avec des directions différentes). Ces deux conditions étaient proposées dans un ordre aléatoire.

Dans la condition d'alerte, la durée d'initiation du pas était raccourcie de manière significative. Dans la condition d'orientation, une modulation des APA erronés (partant dans la mauvaise direction) était notée en fonction du caractère valide ou invalide de l'indice, avec une correction rapide.

Cette étude démontrait que des mesures comportementales plus complexes que le simple TR pouvait caractériser les différentes composantes attentionnelles : nous confirmons par cette étude que l'analyse des APA fournissait un marqueur précis de divers modes de contrôle attentionnel, soit de part une libération inappropriée (pré-APA) ou de part une mauvaise direction de la première phase des APA (APA erronés).

Il s'agissait ensuite d'étudier la libération de pré-APA inadaptes chez les patients parkinsoniens qui présentent donc des difficultés attentionnelles, en flexibilité mentale en général et plus particulièrement en attention divisée chez les patients avec FoG.

“Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers”

Manuscript published in Parkinsonism and Related Disorders Tard et al., « Attention Modulates Step Initiation Postural Adjustments in Parkinson Freezers ».

Contribution personnelle

J’ai rédigé le CRF de l’étude, participé au recrutement des patients et des témoins dans le service de Neurologie et Pathologie du Mouvement de Lille (Pr Defebvre) et réalisé les enregistrements. J’ai ensuite traité les données et participé à l’analyse statistique. J’ai écrit la première version du manuscrit et l’ai corrigé en fonction des critiques (de mes co-auteurs et des *reviewers*).

Synthèse

En considérant les circonstances de survenue du FoG dans la MP, les ressources attentionnelles semblent être impliquées, notamment dans le défaut d’initiation du pas. Les APA sont essentiels car ils permettent une décharge de la jambe oscillante créant ainsi les conditions nécessaires à l’avancée.

Notre objectif principal était de déterminer si une modification de la charge attentionnelle pendant l’initiation du pas pouvait moduler les APA différemment chez les patients avec ou sans FoG.

Trois groupes de 15 sujets ont été recrutés : des sujets âgés sains et des patients avec ou sans FoG. L’attention était modulée avant l’exécution du pas au moyen d’une tâche de discrimination auditive correspondant à un « oddball » avec enregistrement des potentiels évoqués. Le critère principal était l’occurrence d’APA inappropriés survenant juste après la tâche attentionnelle, i. e., des APA non suivis d’un pas induits par un stimulus auditif intercurrent.

Chez les patients avec FoG, les APA inappropriés (ou pré-APA) étaient enregistrés dans 63 % des essais et étaient observés plus fréquemment que chez les patients sans FoG (51 %) et que chez les sujets âgés (48 %). De plus, les pré-APA étaient plus longs et plus amples chez les patients avec FoG, par rapport aux patients sans FoG et aux sujets âgés. Enfin, la préparation posturale était défaillante chez les patients.

Nos résultats démontraient que l'allocation des ressources attentionnelles pendant la préparation du pas influence la libération d'APA différemment chez les patients avec FoG et ceux sans FoG. La modulation de la charge attentionnelle est en partie responsable du déclenchement d'un programme moteur inadapté. Cette difficulté à focaliser l'attention ou à résister à l'interférence pourrait contribuer au défaut d'initiation de la marche observé chez les patients avec FoG.

Les pré-APA étaient donc plus fréquents en cas de stimulus attentionnel saillant (son discordant) ou pertinent (son cible du paradigme *oddball*), avec un gradient de survenue entre sujets âgés, patients parkinsoniens sans FoG et patients avec FoG Ibid.. La perception du stimulus était néanmoins similaire entre les groupes (amplitude de l'onde P300) ce qui laissait penser que des mécanismes plus tardifs post-perceptifs pouvaient être impliqués.

Ainsi, la sélection du programme moteur d'initiation de la marche dans la MP est préservée, y compris au stade de FoG avec même une libération de ce programme facilitée chez les patients avec FoG. Le problème semble se situer plutôt lors du couplage stimulus attentionnel-préparation motrice avec des difficultés à intégrer correctement le stimulus extérieur. Il semble donc exister 2 niveaux : la "*holding area*", sous-corticale (ou "zone d'attente"), où le programme des APA est stocké, avec une inhibition tonique qui empêche la libération aberrante inadaptée (voire en boucle) des APA, inhibition sensible aux processus attentionnels. Lorsque l'attention est focalisée sur une autre tâche, ou en cas de distracteur, les

ressources attentionnelles sont divisées et le coût de cette division diminue l'inhibition tonique de base. Cette **double tâche serait plus coûteuse** pour les parkinsoniens avec FoG entraînant une libération inadaptée du programme moteur plus fréquente.

Il semblait donc intéressant d'étudier ensuite les oscillations corticales entre le stimulus préparatoire et le stimulus impératif afin de mieux comprendre les mécanismes de couplage entre l'attention et la préparation du mouvement.

“Attention modulation during motor preparation in Parkinsonian freezers: a time-frequency EEG study”

Manuscript submitted in Neuroscience

Contribution personnelle

J’ai réalisé les enregistrements des patients (données acquises dans le cadre de mon master 2) puis j’ai traité les données. J’ai participé à l’analyse statistique et écrit la première version du manuscrit ; J’ai ensuite corrigé cette version en accord avec les critiques de mes co-auteurs et des *reviewers*.

Synthèse

Dans la MP, le FoG résulte de différents facteurs, incluant les troubles de l’attention et les difficultés à résister à l’interférence en double tâche

L’objectif était d’étudier l’intégration corticale de stimuli attentionnels pendant la préparation motrice (initiation du pas) chez des patients atteints de MP, avec FoG (n=12), sans FoG (n=13), et chez des témoins âgés (n=13). Nous faisons l’hypothèse que l’interférence entre l’attention et l’action pendant cette double tâche se manifesterait par des différences dans le traitement cortical chez les patients avec FoG.

L’attention pendant la préparation du pas était modulée au moyen d’un paradigme « *oddball* » auditif, qui consistait à identifier un son cible parmi une série de sons standards. Les oscillations EEG dans les bandes de fréquence thêta, alpha et bêta étaient mesurées entre le stimulus attentionnel et le stimulus d’initiation motrice.

Pendant les 500 msec suivant le son, la puissance dans les basses fréquences (bande thêta) augmentait dans les trois groupes. Ensuite, il y avait une diminution de puissance dans les bandes de fréquence moyenne (alpha et bêta), à la fois pour les sons cibles et standards chez les sujets sains et les patients sans FoG (surtout après les stimuli cibles pour ces

derniers). Au contraire, les oscillations EEG dans les bandes alpha et bêta étaient altérées dans le groupe avec FoG, où les patients échouaient à produire une désynchronisation liée à l'événement (DLE) après la perception du son. En réalité, une synchronisation (SLE prolongée) était même observée dans ces bandes chez les patients avec FoG.

Même si la discrimination attentionnelle était conservée chez les patients avec FoG, les mécanismes reflétant le traitement post-discriminatif étaient déficients chez ces patients. À la différence de ces résultats, un stimulus attentionnel était capable de déclencher une DLE chez les patients sans FoG, surtout après un stimulus cible.

Le traitement du signal préparatoire et notamment sa capacité à générer l'activation du cortex sensorimoteur (en vue du signal impératif d'initiation motrice) était donc défaillant chez les patients avec FoG comme démontré par l'absence de DLE tardive dans les bandes alpha et bêta traduisant un défaut de traitement tardif de l'information sensorielle (alors que la perception et l'identification précoce sont conservées) et un défaut de préparation motrice.

La représentation non-logarithmique, par bande de fréquences (Figure 2) résume bien ces différents niveaux.

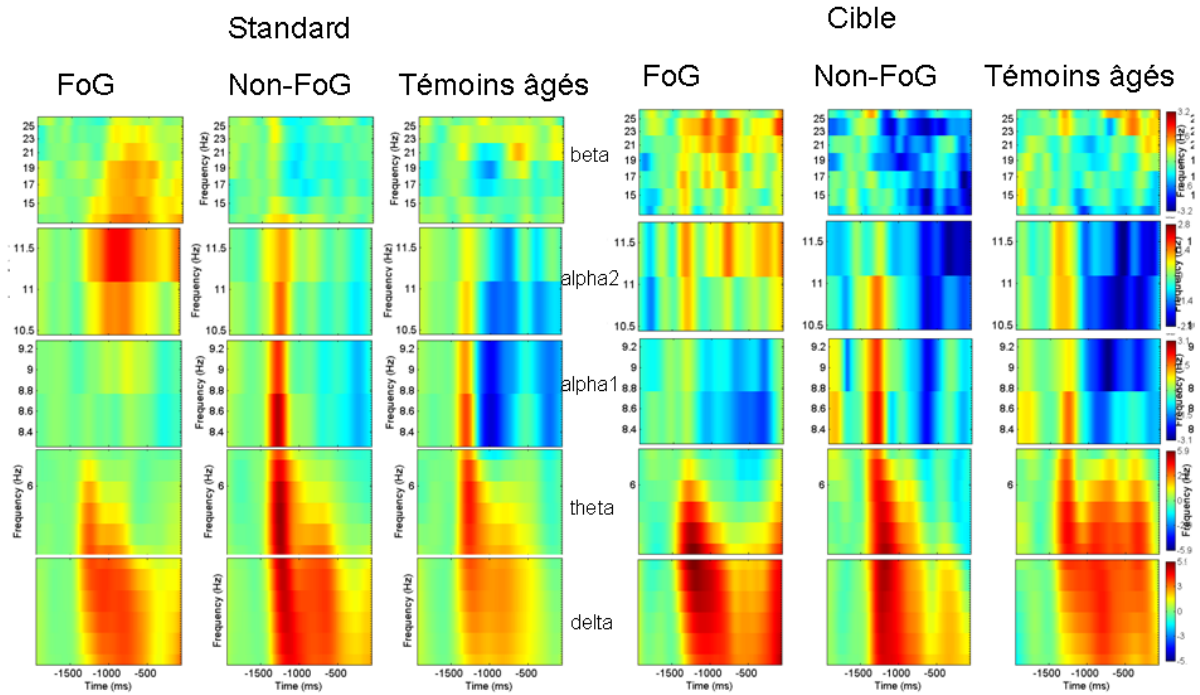


Figure 2: autre représentation des résultats présentés ci-dessus, d'après « Gilbert & George, “Existers” 1984 ». avec à gauche.les nappes temps-fréquences en cas de stimulus standard et à droite en cas de stimulus cible. Les bandes de fréquence sont représentées en ordonnée. Dans les 3 groupes, le traitement du stimulus d'alerte entraîne une SLE dans les basses fréquences delta et thêta. Elle est couplée chez les témoins âgés à une DLE dans les fréquences moyennes alpha et bêta qui précède le stimulus impératif d'initiation de la marche, aussi bien pour les stimuli cibles que standards. Chez les patients sans FoG, cette DLE existait également, plus marquée en cas de stimulus cible. Chez les patients avec FoG, les stimuli cibles uniquement généraient une DLE dans l'alpha1, qui n'atteignait pas les bandes alpha2 et bêta.

Après avoir caractérisé les modifications d'oscillations corticales lors de situations de double tâche chez les patients avec FoG, nous nous proposons dans le chapitre suivant de mieux explorer les réseaux corticaux mis en jeu lors de la locomotion des patients avec FoG.

Chapitre 3 : étude fonctionnelle des bases neurales de la locomotion chez les parkinsoniens avec *freezing*

Chez les patients atteints de MP, il existe un défaut d'indication interne des actions, lié à l'atteinte des NGC Hallett, « The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait ».. Ceci implique l'activation de réseaux compensateurs afin de pouvoir exécuter le mouvement de manière appropriée. Nous faisons l'hypothèse que les indices externes, notamment visuels, pourraient bénéficier d'une attention particulière afin de guider l'adaptation des paramètres de marche par exemple. Le travail de Cowie *et al.* « Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease ». qui étudiait l'adaptation visuo-motrice de patients atteints de MP avec FoG à l'approche d'une porte étroite allait dans le sens d'une dépendance trop importante aux signaux externes chez les patients avec FoG, probablement indépendante des NGC puisque non modifiée par les traitements dopaminergiques Almeida et Lebold, « Freezing of gait in Parkinson's disease »..

Nous avons alors étudié les bases neurales impliquées dans la marche des patients avec FoG, d'abord par une TEP au [¹⁸F]-FDG d'activation par la locomotion, pour déterminer quelles structures cérébrales étaient hyper ou hypométaboliques lors de la marche visuo-guidée, avec déclenchement de FoG réel.

Ensuite, nous avons complété l'analyse de ces résultats par d'autres techniques d'imagerie non conventionnelle qui confirmaient par une autre approche l'implication majeure du cortex prémoteur (PM).

Brain metabolic abnormalities during gait with freezing in Parkinson's disease

Manuscript published in Neuroscience Tard et al., « Brain Metabolic Abnormalities during Gait with Freezing in Parkinson's Disease ».

Contribution personnelle

J'ai participé à l'enregistrement des patients et au traitement de données. J'ai également participé à l'analyse statistique. Enfin, j'ai écrit la première version du manuscrit et l'ai amélioré suite aux différentes critiques reçues. Il s'agissait de mon travail de thèse d'exercice de médecine.

Synthèse

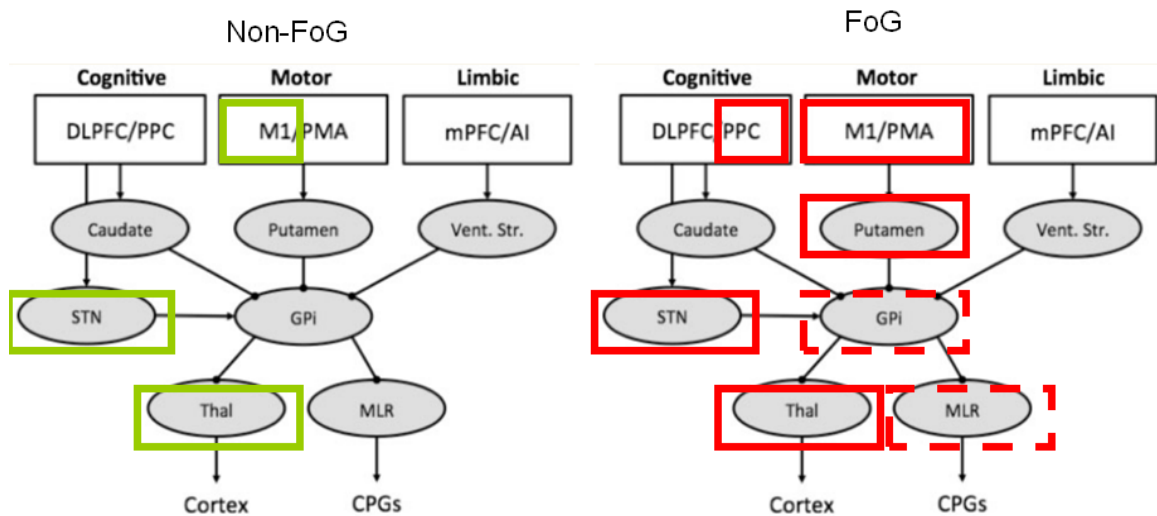
Le FoG est un trouble de la marche handicapant dans la MP. Chez les patients avancés, le réseau locomoteur supraspinal pourrait être dérégulé pendant la marche, par rapport aux patients sans FoG. Nous voulions caractériser les réseaux locomoteurs impliqués dans le FoG d'un point de vue métabolique.

Vingt-deux patients atteints de MP (11 avec un FoG du « *off* » et 11 sans) ont bénéficié chacun de 2 TEP avec du [¹⁸F]-fluorodéoxyglucose ([¹⁸F]-FDG-TEP) en « *off* » : une au repos et une après une tâche de marche standardisée, réalisée durant la captation du radiotracer, qui comprenait les facteurs de déclenchement habituels du FoG.

Pour les 11 patients avec FoG, du FoG était enregistré pendant 39 % ($\pm 23\%$) du temps de la trajectoire de marche. Les anomalies métaboliques associées au FoG étaient caractérisées par (i) un hypométabolisme dans les régions frontales (les aires PM, temporopolaire et orbitofrontales, soit les aires de Brodmann (BA) 6 et 8), (ii) un hypermétabolisme du lobule paracentral (BA 5) et (iii) une dérégulation de la voie de sortie des NGC (GPi et RLM).

Le FoG durant une tâche de marche réelle était associé à une altération de l'activation corticale frontopariétale, caractérisée par une activité métabolique anormalement basse des aires PM (impliquées dans le réseau locomoteur indirect) et une activité métabolique anormalement élevée des aires pariétales (reflétant l'effet parfois délétère des signaux externes).

Nous retrouvions donc comme résultats principaux (i) un déséquilibre du réseau pariéto-PM chez les patients avec FoG (hypermétabolisme du PPC et hypométabolisme du PM) (ii) un découplage cortico-sous-cortical chez ces patients lors de la marche. Pour une meilleure visibilité, nous avons reporté nos résultats sur le modèle de réseau locomoteur issu des données d'imagerie mentale de mentale en IRMf de l'équipe australienne Shine et al., « Freezing of Gait in Parkinson's Disease Is Associated with Functional Decoupling between the Cognitive Control Network and the Basal Ganglia »; Shine et al., « Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease »; Shine et al., « Utilising functional MRI (fMRI) to explore the freezing phenomenon in Parkinson's disease »..



Shine et al, 2013

Activation after gait
 Deactivation after gait

Activation after gait
 Deactivation after gait

Nous avons ajouté les résultats de l'étude précédente sur le schéma proposé par Shine et al. Shine et al., « Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease ».: Model of frontostriatal loop function. Lines with arrows denote excitatory (glutamatergic) input and lines with spherical ends denote inhibitory (GABAergic) input. DLPC: dorsolateral prefrontal cortex, PPC: posterior parietal, dPMA: dorsal premotor area, mPFC: medial prefrontal cortex, AI: anterior insulae, Vent. Str.: ventral striatum GPI: globus pallidus internus (...). Activation of specific striatal nuclei leads to a deactivation of the tonically-active globus pallidus internus, releasing the inhibition on relay nuclei in the thalamus (Thal) and the brainstem [including the mesencephalic locomotor region (MLR)] allowing normal corticothalamic information processing and activation of central pattern generators (CPGs), respectively. Hubs within the frontal regions of the cognitive loop also have direct connections with the subthalamic nucleus (STN), allowing for a direct and timely increase in the outflow of the globus pallidus internus, effectively decreasing thalamic and brainstem signalling.

Ainsi, on démontrait que le cortex PM, notamment gauche était impliqué dans la marche avec FoG, hypométabolique par rapport aux patients atteints de MP sans FoG. Le PM apparaissait alors comme une structure clé de ce phénomène, d'autant plus pertinente pour guider le locomotion que les données de la littérature confirmaient son implication à la fois dans l'attention (notamment visuo-spatiale) et dans la sélection du programme moteur.

Nous avons ensuite voulu déterminer si ces résultats pouvaient être influencées par une éventuelle atrophie cérébrale chez les patients avec FoG.

“Can multimodal MRI assessment help to explain the frontal hypometabolism observed during gait with freezing in parkinsonian patients?”

Contribution personnelle

J’ai eu l’idée de compléter l’analyse des résultats de l’article précédent en réalisant une acquisition multimodale IRM des mêmes patients. J’ai écrit l’amendement au CPP et ai ensuite programmé les acquisitions. J’ai collaboré avec l’équipe de neuroradiologie pour le traitement des données. J’ai ensuite rédigé la première version du manuscrit et l’ai corrigé en prenant en compte les critiques de mes co-auteurs.

Synthèse

Le réseau pariéto-PM est impliqué dans la locomotion visuo-guidée et les régions frontales de ce réseau sont hypométaboliques pendant la marche des patients parkinsoniens avec FoG.

L’objectif de cette étude était de démontrer que l’IRM cérébrale non conventionnelle pouvait aider à une meilleure compréhension physiopathologique de ce dysfonctionnement chez les patients avec FoG dans la MP.

Une IRM de repos était réalisée chez 10 patients avec FoG et 14 sans FoG, appariés sur la sévérité de la maladie et l’efficacité cognitive globale. Les patients avec FoG étaient connus comme présentant un hypométabolisme des régions frontales après la marche. Des mesures d’atrophie, de connectivité anatomique (avec des régions d’intérêt (ROI) au niveau de la FEF et du cortex PM, et en cerveau entier) et de connectivité fonctionnelle (à partir des mêmes ROI) étaient réalisées.

Nous retrouvons une atrophie orbitofrontale chez les patients avec FoG. Concernant la substance blanche, les aires PM étaient déconnectées anatomiquement des structures

corticales et sous-corticales, notamment la FEF droite (seulement une tendance pour le PM gauche). Les analyses en IRM fonctionnelle montraient une déconnexion fonctionnelle du cortex préfrontal chez les patients avec FoG, au moins à partir du PM gauche. La connectivité à partir de la FEF droite était préservée chez ces patients, contrairement aux résultats anatomiques.

Les techniques d'imagerie multimodale nous permettaient de mieux caractériser l'implication du cortex préfrontal dans le FoG : une atrophie existait dans les régions orbitofrontales, tandis que le cortex préfrontal était marqué par des lésions de substance blanche à droite et une déconnexion fonctionnelle à gauche.

Ainsi, l'hypométabolisme orbitofrontal observé chez les patients avec FoG lors de la marche était probablement en rapport avec une atrophie de ces régions chez les patients, qui peut d'ailleurs expliquer une partie de leurs difficultés attentionnelles. Par contre, le cortex PM notamment gauche et la FEF droite n'étaient pas spécifiquement atrophiés, mais présentaient une déconnexion anatomique et fonctionnelle notamment avec les NGC et le cortex pariétal. Précisément, la connectivité fonctionnelle était altérée à partir du cortex PM gauche tandis que la FEF droite montrait une déconnexion anatomique vers les structures afférentes et efférentes.

Nous avons donc choisi le cortex PM gauche comme cible de la rTMS, supposant que la connectivité fonctionnelle était plus facilement accessible à une restauration éventuelle que la connectivité anatomique et le PM semblant suffisamment préservé en trophicité, sans perte neuronale majeure (pas de différence volumétrique de cette région entre les patients avec et sans FoG), pour bénéficier d'une augmentation de son excitabilité.

L'objectif de cibler le PM par était de lutter contre les phénomènes de FoG, par une sélection plus fine du programme moteur et une adaptation meilleure aux stimuli externes

notamment visuels. Dans le chapitre suivant, nous présenterons les techniques de modulation du réseau pariéto-PM.

Chapitre 4 : modulation par la SMTr de la sélection du programme moteur et de la marche visuo-guidée chez les patients parkinsoniens

Le cortex PM dorsal paraissait donc impliqué dans la survenue du FoG. En effet, ce phénomène paroxystique est influencé par les modifications environnementales Nutt et al., « Freezing of gait », déclenché par exemple par les demi-tours ou la présence d'obstacles visuels Snijders et al., « Clinimetrics of freezing of gait ». Or, le PM est une structure-clé du guidage du mouvement par les informations sensorielles « Premotor and parietal cortex », il intervient lorsque des afférences visuelles ou proprioceptives imposent une adaptation du programme locomoteur basique. La mise en jeu du PM dans la MP permettrait de contrebalancer le dysfonctionnement du réseau impliquant les NGC Samuel et al., « Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study »; Playford et al., « Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease »..

O'Shea et al. « Functionally specific reorganization in human premotor cortex ». ont évalué le rôle du PM gauche dans la sélection du programme moteur lors d'une tâche manuelle chez des sujets sains. A basse fréquence (considérée comme diminuant l'excitabilité), la SMTr appliquée sur le cortex PM gauche entraînait un allongement du TR lors d'une tâche de sélection motrice (TR avec choix), mais pas lors d'une tâche d'exécution motrice plus simple (TR simple). En transposant le paradigme à l'initiation de la marche, on posait l'hypothèse que l'on pourrait moduler de manière similaire la sélection du programme moteur lors de l'initiation de la marche. Cette hypothèse était appuyée également par les données sur l'implication du cortex PM dans le visuo-guidage du mouvement.

Compte-tenu des données sur les bases neurales du FoG (chapitre 3), les patients parkinsoniens évolués avec FoG semblent utiliser lors de la marche visuo-guidée à la fois le réseau pariéto-préfrontal mais de manière déséquilibrée (avec une hyperactivation pariétale et une hypoactivation frontale) mais également les NGC. En étudiant donc des situations environnementales complexes (demi-tour, modification de la cadence et/ou vitesse, espaces étroits, double tâche cognitive), les patients devaient donc adapter à la fois la programmation et l'exécution motrice. La rTMS visant à augmenter l'excitabilité du cortex PM des patients parkinsoniens avec FoG pourrait améliorer l'intégration des informations visuo-spatiales lors de la marche "modulée". Ainsi, on s'attendait à diminuer le phénomène de FoG (et ses marqueurs cinétiques et cinématiques), en améliorant l'intégration des signaux externes via le réseau pariéto-PM Morris et al., « Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms ».. L'objectif était d'augmenter l'excitabilité du réseau locomoteur impliquant PM-cortex moteur primaire, compensateur dans la MP. Nous avons donc étudié dans cette quatrième partie l'impact de la iTBS du cortex PM gauche sur différents paramètres de marche visuo-guidée de patients atteints de MP avec FoG.

Trois parties seront présentées successivement dans ce chapitre :

(i) Nous avons d'abord choisi un critère principal d'évaluation clinique, avec évaluation du temps de FoG pendant une trajectoire de marche standardisée reproduisant les déclencheurs habituels du FoG Snijders et al., « Clinimetrics of freezing of gait »..

(ii) La rTMS du cortex PM pourrait modifier la marche en condition visuo-guidée, condition dans laquelle persistent des anomalies de la marche stabilisée chez les patients avec FoG, en dehors même de tout épisode de FoG.

(iii) Enfin, comme démontré dans le chapitre 2, l'initiation visuo-guidée apparaît être

un paradigme pertinent permettant d'évaluer l'interaction attention-programmation motrice.

Nous posons l'hypothèse qu'en augmentant l'excitabilité du cortex PM gauche par rTMS, on pourrait observer une modification des paramètres de marche visuo-guidée.

“Intermittent theta-burst stimulation on the left premotor cortex does not alleviate freezing of gait”

Manuscript submitted in Movement Disorders as a brief report.

Contribution personnelle

Suite aux résultats des analyses d'imagerie, j'ai eu l'idée de moduler l'excitabilité du cortex PM. Ainsi, j'ai rédigé la première version de la demande de CPP. J'ai participé à l'inclusion des patients et à l'acquisition des données. J'ai ensuite traité les données et participé à l'analyse statistique. J'ai écrit la première version du manuscrit et l'ai corrigé suite aux corrections de mes co-auteurs et de notre relecteur d'anglais.

Synthèse

L'objectif de cette étude était de démontrer que la SMTr par « *thêta burst* » intermittente (iTBS) diminuait le FoG dans la MP, et d'évaluer la tolérance de cette technique.

Nous avons réalisé une étude en *cross-over*, évaluant l'efficacité de l'iTBS versus stimulation placebo dans un groupe de 15 patients parkinsoniens présentant un freezing sévère du « *off* », non contrôlé par l'optimisation de la dopathérapie. L'iTBS était appliquée sur le cortex PM gauche. Le critère d'évaluation principal était le temps de freezing mesuré lors d'une trajectoire reproduisant les facteurs de déclenchement classiques du FoG (initiation, demi-tours, passage étroit, double tâche de marche et de calcul), avant (« *pré* ») et après (« *post* ») la séance de stimulation. Chaque patient bénéficiait de la stimulation iTBS ou placebo à une semaine d'intervalle, après randomisation.

Les temps de réalisation des trajectoires pré et post stimulation ne différaient pas (que ce soit le temps total ou le pourcentage de temps passé en FoG). Ce pourcentage était augmenté de 6 % après la séance placebo et diminué de 3 % après l'iTBS ($p > 0,05$).

L'iTBS du cortex PM gauche ne modifiait donc pas significativement le freezing chez ces patients évolués, pendant une trajectoire standardisée.. Aucun effet indésirable notable n'a été noté.

La stimulation répétitive du cortex PM gauche ne permettait pas d'améliorer le temps de FoG Les patients parkinsoniens avec FoG présentant également des anomalies de marche stabilisée, en dehors de tout épisode de FoG, (principalement une variabilité des paramètres spatio-temporels de marche, et une faible longueur de pas), et l'activation du cortex PM étant associée à une restauration de la longueur du pas lors d'un protocole de marche visuo-guidée Hanakawa et al., « Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease », nous souhaitons donc étudier spécifiquement l'impact de la rTMS sur la cinématique spatiotemporelle de la marche visuo-guidée des patients avec FoG.

“Does modulation of the premotor cortex have a role in visually cued locomotion in parkinsonian freezers?”

Manuscript submitted in Experimental Brain Research.

Contribution personnelle

Suite aux résultats des analyses d'imagerie, j'ai eu l'idée de moduler l'excitabilité du cortex PM. Ainsi, j'ai rédigé la première version de la demande de CPP. J'ai participé à l'inclusion des patients et à l'acquisition des données. J'ai ensuite traité les données et participé à l'analyse statistique. J'ai écrit la première version du manuscrit et l'ai corrigé suite aux corrections de mes co-auteurs et de notre relecteur d'anglais.

Synthèse

Les anomalies de la marche stabilisée sont fréquentes en dehors de tout épisode de FoG clinique chez les patients parkinsoniens ; il s'agit notamment d'une longueur de pas réduite, d'une asymétrie et d'une augmentation globale de la variabilité des paramètres de marche spatiaux (longueur de pas) et temporels (durée de pas). Le rôle bénéfique de l'indication visuelle est largement démontré et la modulation de l'activité du cortex PM gauche dans cette visuo-dépendance étayée par les données de la littérature ainsi que par nos propres données (chapitre 2).

L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité de l'iTBS du PM gauche sur l'amélioration des paramètres cinématiques de marche, en condition de vitesse contrôlée (sur tapis roulant), avec ou sans indication visuelle.

Nous avons réalisé une étude en « *cross-over* », évaluant l'efficacité de l'iTBS versus stimulation placebo dans le même groupe de 15 patients parkinsoniens présentant un FoG sévère du « *off* » non contrôlé par l'optimisation de la dopathérapie. L'iTBS était appliquée sur le cortex PM gauche. Chaque patient recevait la stimulation iTBS ou placebo à une

semaine d'intervalle, dans un ordre aléatoire. Les critères d'évaluation étaient les paramètres spatio-temporels de marche, leur variabilité et leur asymétrie.

De manière attendue, l'indication visuelle améliorait de manière importante les paramètres spatiaux de marche mais pas les paramètres temporels (variabilité, asymétrie). Aucun effet de l'iTBS n'était par contre noté quelque soit la condition.

La validité de nos paramètres était confirmée par leur amélioration en condition visuo-guidée. Il existait possiblement un effet plafond dans la condition visuo-guidée qui améliorait les paramètres spatiaux aux dépens d'une dégradation des paramètres temporels de marche. Dans la dernière partie de ce chapitre, l'impact de la rTMS sur l'initiation du pas était étudié, dans une condition de choix, mettant en jeu l'attention visuo-spatiale dans sa composante d'orientation (donc essentiellement le PM).

“Intermittent theta burst stimulation of the left premotor cortex does not modulate visually guided step initiation”

Manuscript submitted in Clinical Neurophysiology

Contribution personnelle

Suite aux résultats des analyses d'imagerie, j'ai eu l'idée de moduler l'excitabilité du cortex PM. Ainsi, j'ai rédigé la première version de la demande de CPP. J'ai participé à l'inclusion des patients et à l'acquisition des données. J'ai ensuite traité les données et participé à l'analyse statistique. J'ai écrit la première version du manuscrit et l'ai corrigé suite aux corrections de mes co-auteurs et de notre relecteur d'anglais.

Synthèse

L'initiation de la marche est une des conditions où le FoG survient fréquemment et les patients avec FoG présentent de manière spécifique un défaut de préparation posturale, dont les APA sont le reflet. Un protocole d'initiation visuo-guidée apparaît donc pertinent pour évaluer la sélection du programme moteur chez les patients parkinsoniens avec FoG. Par ailleurs, le cortex PM gauche semble être une structure clé du visuo-guidage. La SMTr du cortex PM gauche pourrait donc modifier la mise en place des APA chez les parkinsoniens avec FoG.

L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité de l'ITBS du PM gauche sur l'amélioration de l'initiation de la marche en condition visuo-guidée.

Nous avons réalisé une étude en « *cross-over* », évaluant l'efficacité de l'ITBS versus stimulation placebo dans le même groupe de 15 patients parkinsoniens présentant un FoG sévère du « *off* » non contrôlé par l'optimisation de la dopathérapie. L'ITBS était appliquée sur le cortex PM gauche. Chaque patient recevait la stimulation iTBS ou placebo à une semaine d'intervalle, de manière aléatoire. Les patients avaient pour consigne d'initier un pas

avec le pied droit, ou gauche, selon le stimulus impératif (flèche dirigée vers la droite ou vers la gauche)

L'iTBS ne modifiait pas la préparation du pas, que ce soit le nombre d'APA erronés (mauvaise direction des APA nécessitant une correction) lors de la sélection du pas ou leur durée. La vitesse du premier pas ne différait pas entre les conditions iTBS et placebo. L'occurrence des APA erronés était élevée, allant jusqu'à 50 % des essais dans la condition de choix, alors que la charge attentionnelle était faible (consigne simple). Le protocole utilisé était donc pertinent puisque le paradigme d'initiation visuo-guidée provoquait des difficultés importantes lors de la préparation motrice chez les patients *freezers*.

Discussion générale

Résultats principaux et validation des hypothèses, plan de la discussion

Résultats principaux

Dans une première partie, nous avons précisé les troubles attentionnels associés à la MP, et plus spécifiquement au FoG. Les domaines de flexibilité mentale et d'attention divisée étaient particulièrement touchés.

Dans une seconde partie, nous avons étudié la manière dont l'attention modulait en particulier l'initiation du pas. L'étape de préparation motrice représentait un moyen d'accéder à des phénomènes précoces (avant l'exécution). Ils reflétaient les étapes de sélection et de libération du programme moteur. Ainsi, on observait une libération inadaptée du programme moteur sous la forme de pré-APA. Cette libération pouvait se faire soit via des mécanismes réflexes relevant du sursaut ou de manière moins fréquente (16% à 40 dB, 29% à 80 dB and 61% à 115 dB) par des stimuli mettant en jeu des mécanismes attentionnels, laissant présumer du chargement de programme moteur dans une zone d'attente située probablement au niveau du tronc cérébral. Ces pré-APA étaient plus fréquents en cas de stimulus attentionnel saillant (par exemple 40% des cas pour un stimulus cible et 20% des cas pour un stimulus standard dans un paradigme *oddball* auditif), évoquant un contrôle inhibiteur sur cette zone d'attente plus faible au cas de charge attentionnelle augmentée.

La sélection du programme moteur se reflétait par des phénomènes posturaux lors de l'étape de préparation motrice. On pouvait en effet enregistrer des APA erronés, défini par une correction du sens des APA en fonction de l'exécution imminente. En condition de tâche à choix multiples (exécution avec le pied droit ou gauche), les sujets jeunes sains présentaient

des APA erronés dans environ 35% des cas. Cette proportion diminuait en cas de stimulus préparatoire orientant correctement le choix du stimulus impératif tandis qu'elle augmentait en cas de stimulus préparatoire invalide nécessitant d'abord un désengagement du focus attentionnel, un déplacement et une redirection (respectivement 16% et 50%).

Dans un paradigme de double tâche avec stimulus préparatoire (*oddball*) survenant de manière constante avant le stimulus impératif de départ (paradigme de "*precueing*"), les patients sains âgés présentaient des pré-APA dans 53% des cas en cas de stimulus cible (46% en cas de stimulus standard) avec un continuum observé avec les patients parkinsoniens sans ou avec FoG (respectivement 60% cible / 47% standard et 72% cible / 61% standard). L'inhibition exercée sur le programme moteur d'initiation chargé était donc altérée en vieillissement physiologique et pathologique (MP) avec des difficultés croissantes pour résister à une tâche interférente. Ces résultats démontraient donc que les patients avec FoG avaient plutôt une libération facilitée et inadaptée du programme d'initiation de la marche. En ce qui concerne la sélection motrice, les patients évolués avec FoG sévère présentaient des APA erronés dans 50% des essais dans une tâche similaire de TR à choix multiples (gauche/droite pour le pied d'initiation), de manière donc un peu plus fréquente que les sujets jeunes sains (condition de base de sélection dans le paradigme adapté de Posner) même si nous n'avons pas comparé spécifiquement ces populations. Ces résultats démontraient néanmoins que les patients avec FoG étaient capables de moduler la sélection du programme moteur avant son initiation. Paradoxalement, ils "s'encombraient" même parfois d'une étape de sélection pas forcément nécessaire même en condition de choix simple (troisième quartile à 10% d'APA erronés).

L'étude des bases neurales retrouvait (i) un déséquilibre du réseau pariéto-PM chez les patients avec FoG (hypermétabolisme du PPC et hypométabolisme du PM) et (ii) un

découplage cortico-sous-cortical chez ces patients lors de la marche, avec une activation corticale diffuse et une dé-activation des voies de sortie des NGC.

Enfin, la rTMS du cortex PM gauche des patients avec FoG ne modifiait ni le FoG lui-même ni les paramètres d'initiation ou de marche visuo-guidée.

Validation des hypothèses

Nos hypothèses sont donc validées pour la plupart : les stimuli environnementaux peuvent moduler la locomotion par un mécanisme attentionnel, notamment l'initiation de la marche via la préparation posturale (chapitre 2). Le FoG étant lié à des difficultés d'allocation des ressources attentionnelles (chapitre 1), la modulation de l'attention entraîne chez les patients avec FoG des difficultés croissantes de préparation posturale (chapitre 2). Lors d'une marche complexe (c'est-à-dire nécessitant la mise en charge attentionnelle pour considérer des stimuli environnementaux variables et de la double tâche cognitive), les patients avec FoG montraient une activation cérébrale différente de ceux sans FoG, avec un hypermétabolisme du cortex pariétal postérieur et un hypométabolisme du cortex PM (chapitre 3). En considérant le réseau pariéto-PM (nécessaire à l'adaptation des paramètres moteurs en fonction des informations extérieures afférentes), il était déséquilibré chez les patients avec FoG, avec un défaut de sélection des stimuli afférents et une modulation de la programmation motrice insuffisante. Enfin, la tentative de modulation de l'excitabilité corticale du cortex PM par des techniques de stimulation magnétique transcrânienne n'a eu aucune influence sur les paramètres de marche visuo-guidée des patients avec FoG ni sur le FoG lui-même (chapitre 4).

Plan de la discussion

Nous discuterons de l'apport de nos études à la compréhension des liens entre attention

et locomotion, en les intégrant aux mécanismes supposés des troubles de la marche dans des modèles pathologiques où existent des troubles attentionnels.

Cette discussion confrontera dans un premier temps nos résultats attentionnels, et les hypothèses sur l'interaction attention-motricité (avec les étapes de préparation, sélection, exécution et surveillance du programme moteur), en modélisant cela chez les patients avec FoG à partir de nos résultats.

Nous nous attacherons dans un second temps à mieux redéfinir les réseaux locomoteurs et surtout les réseaux compensateurs mis en place en fonction de stimuli externes faisant appel ou non à l'attention. La question d'une conservation de ces réseaux chez les patients parkinsoniens avec ou sans FoG peut en effet être posée, de même que leur caractère potentiel délétère ou insuffisant au stade de FoG.

Enfin, dans une troisième partie, nous discuterons de la neuromodulation de l'excitabilité corticale du cortex PM gauche, en se posant la question de la validité de l'hypothèse initiale et/ou du choix méthodologique.

Dysfonctionnement attentionnel et exécutif

Couplage stimulus-réponse

Il est établi que la MP s'accompagne de troubles cognitifs spécifiques, touchant essentiellement les fonctions exécutives : la planification des actions, la mise en place de stratégies, la résolution de problèmes, le raisonnement logique, la prise de décisions et la résistance à l'interférence Dujardin et al., « Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease »; Owen et al., « Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease ».. Ces troubles attentionnels et exécutifs sont majorés chez les *freezers*, notamment dans les épreuves de flexibilité mentale et de résolution de conflits Amboni et al., « Freezing of gait and executive functions in patients

with Parkinson's disease »; Hallett, « The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait »; Naismith, Shine, et Lewis, « The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease »; Vandenbossche et al., « Freezing of Gait in Parkinson Disease Is Associated with Impaired Conflict Resolution »; Monchi et al., « Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease »; Yogev-Seligmann, Hausdorff, et Giladi, « The role of executive function and attention in gait ».. Nos études (chapitre 1) ont permis de préciser ces difficultés, qui existent déjà pour des niveaux attentionnels très bas, sur les traits de discrimination d'un stimulus visuel. Les patients atteints de MP en général avaient des difficultés en flexibilité mentale, tandis que les patients avec FoG étaient encore plus déficitaires à considérer deux aspects d'un même stimulus de manière simultanée, difficultés marquées par un allongement du TR dans cette condition. Les *freezers* avaient donc une saturation plus précoce des différents canaux d'entrée attentionnels puisque le ralentissement semble traduire (i) soit un traitement non plus simultané des informations sensorielles mais séquentiel (ii) soit que la discrimination des stimuli reste simultanée mais trop complexe mettant le système de réponse en difficulté. Considérant le paradigme *oddball* attentionnel (chapitre 2), plus complexe de part la situation de double tâche, les difficultés des patients avec FoG semblent se situer au niveau du couplage stimulus-réponse plutôt qu'au niveau de la discrimination du stimulus (comme le montre la persistance de l'effet condition chez ces patients, avec SLE dans les basses fréquences et onde P300 plus ample en cas de stimulus cible). Les difficultés attentionnelles des patients atteints de MP sembleraient donc liées plutôt à une vulnérabilité du système de réponse, plus lent à réagir aux stimuli qui sont correctement discriminés. Les difficultés en flexibilité mentale renverraient alors à un problème de "*gating*" (le système de réponse s'adapte difficilement aux changements de stimuli à considérer comme pertinents) tandis que les difficultés en attention divisée

renverraient à des difficultés à augmenter le nombre des informations à considérer comme pertinentes pour la réponse motrice. Par rapport à notre étude en imagerie (chapitre 3), là encore la discrimination sensorielle pariétale reste pertinente chez les patients avec FoG (métabolisme normal voire même augmenté en compensation) mais la réponse motrice en rapport est défaillante (hypométabolisme frontal).

Se pose le problème du défaut de couplage attention/programmation motrice. L'attention constitue d'une part le processus qui permet d'**augmenter la valence d'un stimulus pertinent** pour l'action en cours, ce qui est relativement conservé chez les *freezers* (cf. P300 conservée, ERS thêta...) mais participe également à la **transition entre attention dirigée par un stimulus et attention orientée vers un but** Corbetta et Shulman, « Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain ». (locomotion ici) et c'est ce couplage qui semble particulièrement déficitaire chez les patients avec FoG. En effet, le **couplage perception-action** semblait défaillant chez les *freezers*, comme bien montré dans l'étude en temps-fréquence (chapitre 2, pages 152-172) : la discrimination du signal d'alerte était correcte (effet condition conservé, à la fois sur (i) l'onde P300 plus ample également chez les *freezers* sans effet groupe (ii) l'ERS thêta précoce avec un effet condition chez les *freezers* sans effet groupe) mais non suivie d'une désynchronisation dans la bande bêta. Or, l'attention n'a de sens que si elle est couplée à la **programmation motrice, qui constitue la "sortie" du système attentionnel**. L'attention est une fonction cérébrale qui assure une surveillance correcte des stimuli externes et module en réponse le système, seconde partie qui fait défaut aux patients avec FoG. Ceci renvoie à nos résultats de connectivité anatomique ou fonctionnelle (chapitre 3), où le pôle frontal est déconnecté de ses afférences pariétales.

Cette dissociation expliquerait **l'ambivalence de l'indication visuelle** sur la marche du *freezer* Nutt et al., « Freezing of gait ». : lorsque les indices visuels sont simples et qu'ils

réorientent la marche vers le réseau locomoteur basique (normalisation de la longueur du pas, de l'amplitude de l'ajustement postural...), ils sont bénéfiques, agissant sur la voie directe via M1 tandis qu'ils peuvent être délétères s'ils en l'éloignent (obstacles, double tâche avec majoration de l'akinésie...) sollicitant le circuit pariéto-PM qui n'assure plus son rôle (voir second paragraphe de la discussion, pages 282-286). Par exemple, le FoG peut être amélioré par des stimuli auditifs rythmiques grâce à un métronome Nieuwboer et al., « Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease ». mais peut également être déclenché lorsque ces mêmes stimuli imposent une cadence élevée Moreau et al., « Externally provoked freezing of gait in open runways in advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse ». Si c'est effectivement le système de réponse (plutôt dépendant du but) qui est défaillant alors que le système de discrimination (dépendant du stimulus) est correct, les stimuli agissant directement seraient bénéfiques et ceux nécessitant une modulation par le système de réponse seraient délétères. Quant à un **système stimulus-réponse automatisé** (faisant intervenir les NGC), il constituerait une troisième voie où l'attention a peu de rôle, expliquant pourquoi les "*tips*"⁴ qui peuvent servir à court-circuiter l'enrayage du programme moteur deviennent inefficaces une fois automatisés. Quand le "*tip*" est suffisamment saillant pour activer le réseau pariéto-PM (attention dirigée vers un stimulus modulant l'attention dirigée vers son but), l'exécution de la marche est améliorée. Dans ce sens, une étude intéressante (mais sans patients *freezers*), démontre que l'amélioration des paramètres de marche dans la MP par des signaux visuels n'est possible que lorsque les patients peuvent **mettre à jour** le programme locomoteur avec les informations visuelles

⁴ Littéralement "tuyau" : petit "truc" dont se sert le patient pour court-circuiter le défaut d'exécution motrice lors du FoG. Il peut s'agir par exemple de décompter, chanter, se taper sur la cuisse qui doit initier le pas, viser une marque au sol, commencer par un pas en marche arrière... L'objectif est de faciliter l'initiation en faisant du programme moteur automatisé une variante, indiquée par des stimuli externes. Malheureusement, ces "tuyaux" s'épuisent rapidement, dès qu'ils deviennent une habitude, nécessitant d'être changés régulièrement.

externes sur leurs propres membres : quand les indices visuels sont apportés dans le noir par un laser, donc avec impossibilité d'un rétrocontrôle visuel sur les membres inférieurs, il n'y a pas d'amélioration des paramètres de marche Lebold et Almeida, « An evaluation of mechanisms underlying the influence of step cues on gait in Parkinson's disease ». Ceci renforce l'idée que l'intégration des informations visuelles au cours de la marche est essentielle pour le patient parkinsonien, qui confronte son schéma corporel aux contraintes extérieures, en modulant son système stimulus-réponse. Pour l'aider, les informations proprioceptives semblent compléter les informations visuelles Tan, Almeida, et Rahimi, « Proprioceptive deficits in Parkinson's disease patients with freezing of gait ». et c'est la congruence sensorielle qui semble améliorer leur marche.

Les résultats d'O'Shea *et al.* (même si nous n'avons pas réussi à les reproduire aux membres inférieurs chez les patients atteints de MP), allaient aussi dans le sens de cette hypothèse : en diminuant l'excitabilité du PM gauche, ils avaient augmenté le TR en sélection motrice aux membres supérieurs, sans modifier le TR en exécution motrice simple chez 53 témoins sains « Functionally specific reorganization in human premotor cortex ». Ainsi, lorsqu'il s'agit de réagir simplement à un stimulus sans modulation du système de réponse, le PM ne semble pas intervenir alors que, lorsque la boucle stimulus-réponse nécessite une **modulation du programme moteur**, le PM (gauche) intervient, avec une détérioration du TR en cas d'inhibition du PM. En reprenant notre batterie attentionnelle informatisée, plus précise sur les différents sous-types attentionnels, il serait intéressant de voir si l'inhibition du PM affecte uniquement l'attention sélective ou de manière plus grande encore la flexibilité mentale ou l'attention divisée, testant alors le rôle du PM dans le couplage stimulus réponse de ces modalités attentionnelles. A l'opposé, on pourrait évaluer si l'inhibition du PPC altère la réponse via une mauvaise discrimination du stimulus, testant alors le pôle réceptif.

Néanmoins, en essayant d'augmenter l'excitabilité du cortex PM chez les patients avec FoG, nous n'avons pas réussi à améliorer la sélection motrice (même pourcentage d'APA erronés et même TR, chapitre 4). La composante somatotopique du PM semble être beaucoup moins robuste que celle de M1 Geyer et al., « Neurofilament protein distribution in the macaque monkey dorsolateral premotor cortex »; Verstynen et al., « In vivo mapping of microstructural somatotopies in the human corticospinal pathways », ne suffisant pas à expliquer la différence entre nos résultats et les résultats attendus. La technique utilisée fera l'objet d'une discussion dans le dernier chapitre de la discussion (pages 298-306).

Facilitation d'un programme moteur par la charge attentionnelle chez les patients avec FoG

Le rôle de l'attention dans les troubles de la marche dans la MP avait été supposé compte-tenu de la dualité d'effet de l'indigage externe sur leur modulation, tantôt bénéfique, tantôt délétère. Nos résultats confirment cette impression clinique et affinent la compréhension des mécanismes et de leurs bases neurales. Nous avons posé l'hypothèse que le défaut d'indigage interne du patient parkinsonien lié à l'atteinte des NGC impliquait en compensation une **dépendance excessive aux signaux externes**, ceci faisant basculer l'équilibre entre l'attention dirigée par un stimulus et l'attention orientée vers un but, du côté d'une surreprésentation du stimulus.

Le mouvement volontaire, autocommandé, fait appel à la planification du mouvement et à sa programmation via les NGC défaillants dans la MP. Pour contrecarrer ce défaut d'initiation volontaire, notamment pour la marche, le patient parkinsonien doit augmenter sa sensibilité aux signaux externes, avec un guidage sensori-guidé par plusieurs modalités, proprioceptive et visuelle au premier plan. Nos résultats montrent que ce mécanisme de

compensation implique une libération facilitée du programme moteur par un stimulus neutre ou encore plus par un stimulus pertinent (chapitre 2). Ce réseau ferait intervenir le PPC (considération disproportionnée envers les stimuli externes), les NGC (activation GPi, levée d'inhibition tonique sur la MLR), et peut-être une diminution de l'inhibition du PM. Le rôle précis et probablement ambigu de la MLR sera discuté plus loin (pages 289-293).

Lors de schémas locomoteurs plus complexes (marche « accidentée », double tâche...), le switch de programme moteur dans la MP serait insuffisant chez les *freezers*: l'utilisation du réseau pariéto-PM n'est pas satisfaisante (pôle réceptif du stimulus correct, mais pôle effecteur de la réponse découplé du pôle réceptif) et les patients essaient alors de faire intervenir les programmes anciennement automatisés (cf. activation des NGC à la marche chez les patients avec FoG, chapitre 3) avec relargage aberrant de programmes locomoteurs stéréotypés (cf. pré-APA, chapitre 2). Ceci survient donc surtout dans les situations où le stimulus ne peut pas activer M1 directement, sans traitement par le "modulateur de réponse" (PM) comme en cas d'obstacle, demi-tour, modification de la cadence et/ou vitesse.

Les difficultés exécutives des patients avec FoG se manifestent classiquement par une **difficulté à inhiber une réponse non désirée**, avec par exemple plus d'erreurs aux épreuves de flexibilité mentale Vandenberg et al., « Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease »; Shine et al., « Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson's disease »; Naismith, Shine, et Lewis, « The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease », ce qui était confirmé dans nos études (chapitre 2, pages 139-142), ou lors du couplage attention programmation motrice par la fréquence plus importante des pré-APA (ou même des APA erronés, chapitre 4) chez les patients avec FoG. Notons que ce défaut d'inhibition du programme moteur renvoie à un

aspect complémentaire du processus attentionnel, qui est d'inhiber les stimuli non pertinents pour l'action en cours (en plus de valoriser ceux qui le sont) et qui semble donc défaillant chez les patients avec FoG.

Nous avons interprété l'absence d'ERD bêta chez les *freezers* dans un paradigme de double-tâche comme un défaut de préparation motrice après le signal préparatoire, à la différence donc de ce qui était observé chez les patients sans FoG et chez les témoins sains (voir paragraphe précédent). Mais le pic de puissance dans cette bande était également corrélé aux pré-APA, témoins d'une libération anormale du programme moteur. L'hypersynchronisation dans la bande bêta chez les *freezers* pourrait également s'interpréter à la lumière des données sur les études où un monitoring des erreurs est nécessaire Ullsperger et al., « Neural Mechanisms and Temporal Dynamics of Performance Monitoring ».: dans différents paradigmes de type "Go/No go" ou choix multiples avec correction d'erreurs, une corrélation est retrouvée chez des patients parkinsoniens entre la synchronisation bêta et le ralentissement secondaire à la **reconnaissance des erreurs** (stratégie d'adaptation en retour à la détection d'erreurs) Siegert et al., « Error Signals in the Subthalamic Nucleus Are Related to Post-Error Slowing in Patients with Parkinson's Disease ».. Ainsi, cette augmentation de puissance dans la bande bêta chez les *freezers*, liée probablement aux **pré-APA** (corrélations) pourrait marquer soit un rebond post-pré-APA, soit la détection inconsciente d'erreurs de libération du programme moteur. La SLE bêta participerait au **défaut d'initiation** et à l'**arrêt du mouvement en cours** Kühn et al., « Event-Related Beta Desynchronization in Human Subthalamic Nucleus Correlates with Motor Performance »; Swann et al., « Intracranial EEG Reveals a Time- and Frequency-Specific Role for the Right Inferior Frontal Gyrus and Primary Motor Cortex in Stopping Initiated Responses ». empêchant la préparation posturale adaptée. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si ce mécanisme pourrait également

être observé dans d'autres circonstances de FoG, comme les tours par exemple.

Schémas locomoteurs, marche et initiation, modulation dans des conditions plus élaborées ou contrariées

Réseaux locomoteurs chez le sujet sain

Niveaux spinal et supraspinal

Le réseau locomoteur se divise en plusieurs niveaux : supraspinal et spinal Grillner et al., « Neural bases of goal-directed locomotion in vertebrates--an overview »; Grillner et Wallén, « Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates ».. La marche automatique rythmique est sous-corticale MALING et ACHESON, « Righting and other postural activity in low-decerebrate and in spinal cats after d-amphetamine »., via les générateurs spinaux de la marche (GSM), intégrant des afférences sensibles et soumis à une régulation par des afférences du tronc cérébral. Ainsi a lieu la **synergie locomotrice basique**, par une activation séquentielle des motoneurones et groupes musculaires qui prennent part au mouvement Dietz, Müller, et Colombo, « Locomotor Activity in Spinal Man ».. En amont, le programme locomoteur est soumis à une inhibition au niveau des régions locomotrices mésencéphalique (RLM) et diencephalique (RLD) de telles sorte que, chez les quadrupèdes, la stimulation à intensités croissantes de la RLM/RLD provoque le pas, le trot et le galop Orlovskiï, *Neuronal control of locomotion*.. Les NGC, eux, affinent la sélection du programme moteur de marche. Lorsque la marche est plus complexe (pas seulement automatique donc), les structures corticales et sous-corticales sont mises en jeu pour la programmation locomotrice. En effet, il faut alors prendre en compte les afférences vestibulaires pour un meilleur contrôle postural et visuelles nécessaires pour déterminer la direction de la marche. Le cervelet joue un rôle dans la coordination motrice avec deux efférentes principales sur les GSM pour adapter au mieux le programme moteur sélectionné (modulation des « limb controllers ») et supra-spinal pour réévaluer la sélection du

programme moteur Ibid.. Lors de perturbations (lorsque des afférences visuelles ou proprioceptives imposent une adaptation du programme locomoteur basique), d'autres structures interviennent, soit le cortex moteur primaire (M1) via le tractus pyramidal cortico-spinal soit les aires motrices associatives via le cortex PM.

Pour contrecarrer les perturbations environnementales, il peut exister un contrôle réflexe, comme nous l'avons mis en évidence chez des sujets sains jeunes (chapitre 2, premier article) avec la survenue de pré-APA lors de stimuli auditifs sursautant. Chez le chat, les ajustements posturaux réactionnels ont été étudiés par des enregistrements intracérébraux des neurones du tractus pyramidal Amos, Armstrong, et Marple-Horvat, « Responses of motor cortical neurons in the cat to unexpected perturbations of locomotion »; Marple-Horvat et al., « Changes in the discharge patterns of cat motor cortex neurons during unexpected perturbations of on-going locomotion ».. Dans les expériences menées, un chat devait marcher sur une échelle horizontale. Lorsqu'un des barreaux était mal fixé, les auteurs observaient une augmentation d'activité de certains neurones du tractus pyramidal avec une réponse de courte latence (20 msec), suggérant qu'une **population de neurones pyramidaux** est impliquée dans la **correction de la marche selon les afférences sensibles**. De manière analogue, il a été retrouvé une modification du pattern d'activation des neurones du tractus pyramidal en cas de majoration de la masse du chat et donc de modification du programme moteur Beloozerova et Sirota, « The role of the motor cortex in the control of vigour of locomotor movements in the cat ».. Une modulation du programme locomoteur directement par activation de certains neurones pyramidaux est également observée lors de la présentation d'obstacles ou de l'indication de la longueur de pas, les signaux visuels modifiant donc l'activité des neurones du tractus pyramidal Drew, « Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs »., avec des résultats équivalents

chez le singe lors de mouvements des membres supérieurs guidés par des indices visuels Georgopoulos, « Arm movements in monkeys ».. Ainsi, la modulation du programme moteur se fait sur la **voie cortico-spinale**, en fonction des afférences visuelles, auditives ou proprioceptives, avec une libération réflexe au niveau du tronc cérébral ou une modulation du programme moteur au niveau cortical (M1).

Niveaux corticaux

Des études réalisées chez l'Homme sain mettaient en effet en évidence l'existence de **deux réseaux locomoteurs différents**. La Fougère *et al.* « Real versus imagined locomotion ». ont comparé le pattern d'activation en IRM fonctionnelle de marche imaginaire à celui d'une TEP au [¹⁸F]-FDG d'activation par de la marche réelle à vitesse constante, chez 16 sujets sains d'une soixantaine d'années. Un **réseau commun locomoteur** était retrouvé comprenant les aires sensorimotrices primaires (gyri pré et post centraux), les aires prémotrices (cortex frontal médial et supérieur), les aires visuelles associatives (precuneus, cuneus, gyrus occipital moyen), le cervelet, le toit ponto-mésencéphalique, les aires parahippocampiques (gyri parahippocampal, fusiforme et lingual) et une désactivation des aires corticales vestibulaires (lobule pariétal inférieur, gyrus temporal supérieur). Néanmoins, il existait des **différences au profit d'une activation de l'AMS et des NGC lors de la marche imaginaire**. Les auteurs soulevaient la différence méthodologique avec des tests de marche différents : vitesse constante à 1,10 m/sec pendant 10 minutes en réel vs blocs de 20 sec en imaginaire avec initiation, marche à 1m/sec et même course à 2m/sec. Ainsi, les **conditions de marche « contrariée »** avec initiation, arrêt indicé, ou vitesse accélérée, sont très proches des conditions de déclenchement du FoG chez les patients parkinsoniens. C'est donc probablement lors de l'utilisation du réseau locomoteur "élaboré" que se situe l'anomalie de ces patients. En résumé, la marche simple à vitesse constante utiliserait un circuit direct via

M1 alors que la marche accidentée utiliserait un circuit indirect via les NGC (AMS-NGC-RLM-GSM) comme illustré Figure 3.

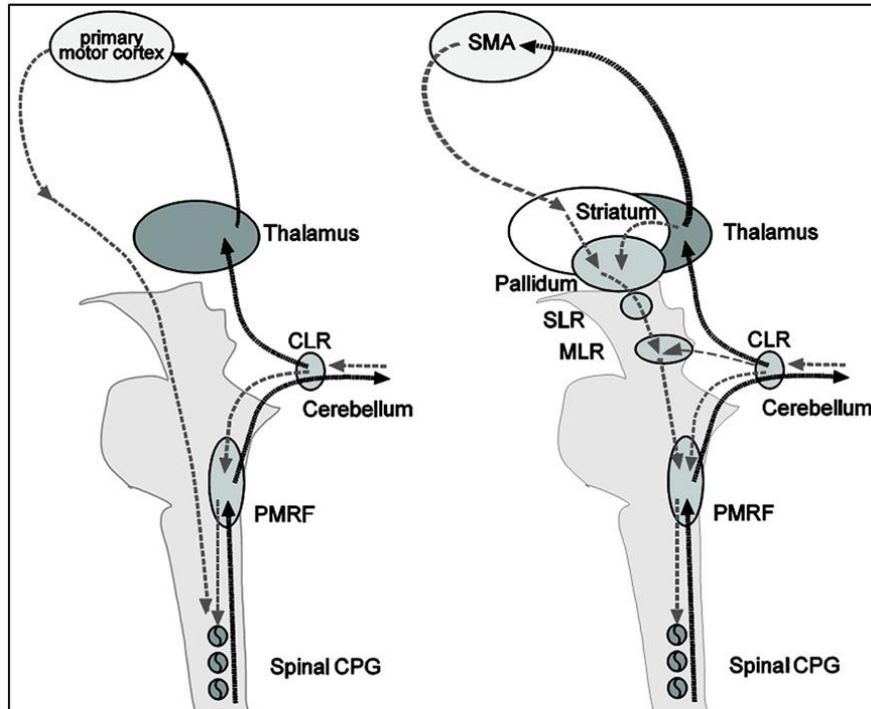


Figure 2 : d'après La Fougère *et al.* (2010), circuits locomoteurs direct et indirect. Chez le sujet sain, quand les informations externes guidant la marche sont complexes, les projections du réseau sensori-moteur ne se limitent plus au cortex moteur primaire, mais à l'AMS et aux noyaux du tronc cérébral (RLM) via le circuit indirect. Les NGC permettraient en ce cas d'affiner la sélection du programme locomoteur en fonction des informations extérieures.

Réseaux locomoteurs dans la MP et dans le FoG

Rôle du PM

Plusieurs études font du cortex PM une structure-clé du guidage du mouvement par les informations sensorielles. Dans leur revue, Wise *et al.* « Premotor and parietal cortex », explorent les interactions du PM avec le cortex pariétal postérieur (PPC), grâce aux études notamment sur le guidage moteur grâce aux indices visuels. La Figure 4 schématise ce **réseau cortico-cortical pariéto-frontal**, le PM intégrant les différentes informations (proprioceptives et visuelles), confrontant respectivement la posture du sujet à la localisation de la cible visuelle pour affiner la sélection du programme moteur (direction, vitesse d'exécution, coordination des différents groupes musculaires). Le cervelet est un relais

accessoire de ce circuit : d'une part, le PPC a également des projections cérébelleuses et d'autre part le PM reçoit des afférences des noyaux cérébelleux profonds Schell et Strick, « The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas », le cervelet peut ainsi répercuter directement les informations spatiales sur la coordination des groupes musculaires Stein et Glickstein, « Role of the cerebellum in visual guidance of movement ». Quant au PM, il régule la sortie motrice en projetant des afférences à M1, au tronc cérébral (noyaux du pont Kuypers et Lawrence, « Cortical projections to the red nucleus and the brain stem in the Rhesus monkey »; Schmahmann et Pandya, « Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey ».) et à la moelle pour l'exécution du mouvement et la coordination des muscles axiaux et proximaux via les GSM.

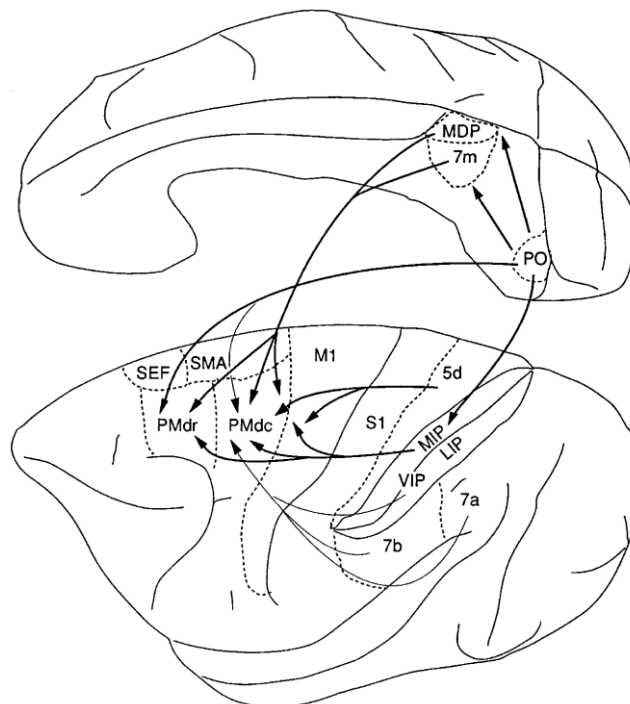


Figure 3 : schéma de Wise *et al.* (1997) du réseau pariéto-frontal. Le cortex pré-moteur dorsal (PM) intègre des afférences de l'aire intra-pariétale médiale (MIP)- à la fois visuelles et proprioceptives, de l'aire 5d-proprioceptives, et du cortex pariéto-occipital (PO)-visuelles. Le réseau pariéto-PM guidé par les signaux externes pourrait agir directement sur M1 et activer le circuit locomoteur direct en "shuntant" le circuit indirect et les NGC.

Réseau pariéto-PM

Le réseau indirect locomoteur classique décrit précédemment (pages 280-282) permettant la modulation des paramètres de marche la Fougère et al., « Real versus imagined locomotion », est altéré dans la MP du fait de l'atteinte des NGC. Les patients parkinsoniens utilisent donc probablement un autre réseau pour adapter la marche lors de stimuli externes complexes (sensori-guidage) pour lequel le réseau pariéto-PM semblait être un candidat intéressant. En se basant sur les résultats d'imagerie d'activation en marche réelle (chapitre 3), nous faisons l'hypothèse que les patients non *freezers* seraient capables d'utiliser ce circuit cortical pariéto-PM en cas de marche « accidentée » pour compenser la défaillance du circuit AMS-NGC-RLM, alors même que les *freezers* ne pourraient plus utiliser ce circuit cortical (Figure 5).

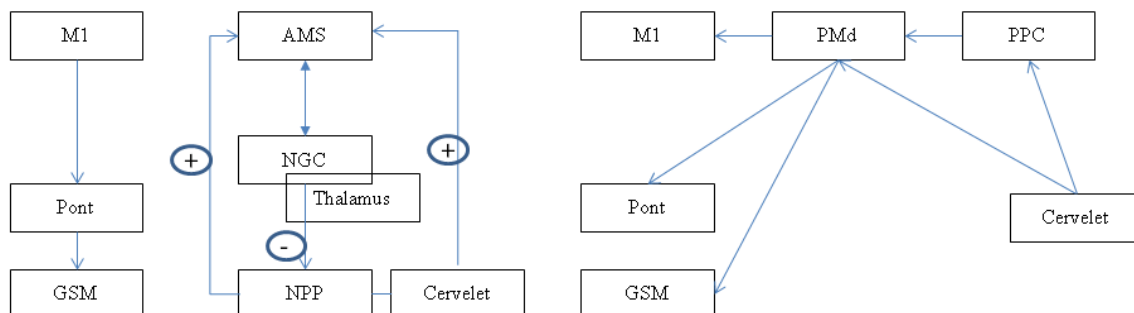


Figure 5: schéma des hypothèses sur les deux réseaux locomoteurs utilisés lors de modifications environnementales (« marche accidentée »). A gauche est représenté le circuit locomoteur basique, au centre le circuit indirect nécessitant un affinement du programme moteur par les NGC et à droite le circuit guidé par des indices sensoriels, pariéto-préfrontal. Notre hypothèse est que lors du FoG, aucun de ces trois circuits ne peut fonctionner correctement, ce qui déclencherait ce phénomène paroxystique. Les liens entre NPP et AMS sont ici de l'étude de Ballanger *et al.* [432].

Dans la MP, il existe fondamentalement une perturbation initiale du programme locomoteur "stéréotypé" liée à la **modification du pattern basique locomoteur** (ralentie, à petits pas, avec une augmentation de la phase de double appui et un défaut de ballant du bras Morris et al., « The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease »). S'y ajoutent les difficultés d'automatisation du nouveau programme, liées à l'atteinte des NGC,

responsable d'un **défaut de génération interne d'une longueur de pas standardisée** (altérations plus sévères d'asymétrie et de rythmicité, plus sévères chez les patients avec FoG Morris et al., « Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms »; Cowie et al., « Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease »). Ceci explique la dépendance aux signaux externes, y compris pour la marche en ligne droite, qui est déjà dans la MP une marche "complexe". Ainsi, les **indices visuels** ou les mécanismes attentionnels (représentation mentale d'une longueur de pas suffisante) Morris et al., « Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms ». peuvent contrecarrer ce défaut de régulation automatique (augmentation de la longueur du pas, accélération de la cadence) Morris et al., « The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease ». Le bénéfice des signaux externes sur la marche dans la MP est en faveur de l'utilisation d'un réseau locomoteur différent, qui intègre les signaux sensoriels. Nos résultats (chapitre 3) sont en faveur de l'utilisation du réseau pariéto-PM chez les patients avec MP, permettant de minimiser le dysfonctionnement du réseau impliquant l'AMS et les NGC.

Nos résultats précisaient ceux de la littérature où avait été mis en évidence l'implication du cortex PM dans la MP en général sans étudier spécifiquement les patients avec FoG : dans une tâche motrice de mouvements alternatifs des doigts, une TEP à l'eau marquée retrouvait différents patterns entre patients MP et contrôles avec, chez les patients, une hypoactivation des aires préfrontales et fronto-mésiales mais une hyperactivation du cortex pariétal inférieur (BA 40) (controlatéral à la tâche) ainsi que du PM controlatéral, suggérant dans la MP un switch **des circuits moteurs préférentiels du circuit moteur striato-mésial au profit d'un circuit pariéto-préfrontal** Samuel et al., « Evidence for lateral

premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study »; Playford et al., « Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease ».. L'étude d'Hanakawa *et al.* « Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease ». avait impliqué le PM dans le réseau visuo-moteur : une TEMP de perfusion au ^{99m}Tc -HMPAO avait été réalisée chez des patients atteints de MP et des contrôles après une marche sur tapis roulant avec indiçage de la longueur de pas par bandes visuelles perpendiculaires au sens de la marche. Ces stimuli visuels permettaient de réduire la cadence des patients en augmentant la longueur de pas, avec également une amélioration subjective de la marche. En TEMP, il existait lors de type d'indiçage visuel, à la fois chez les patients et les contrôles, une augmentation de la perfusion du **PPC et du cervelet**, montrant l'implication de ces structures dans la **locomotion guidée par des indices visuels**. Dans le groupe de patients MP, il existait en plus une augmentation du DSC au niveau du cortex **PM droit**. Le cortex PM droit pouvait donc avoir un rôle dans la "marche paradoxale", c'est-à-dire l'amélioration de la marche du patient MP par indiçage visuel. Nos données (chapitre 3, pages 174-211) acquises après marche réelle comportant des modifications environnementales (tours, passage étroit...) démontraient que les patients sans FoG étaient capables d'activer leur cortex préfrontal, de manière bilatérale, avec une activation centrée surtout sur la FEF à droite et le PM à gauche. Au contraire, les patients avec FoG avaient un défaut d'activation de cette région. Pour le "pôle réceptif" du réseau servant à adapter la marche (nécessité de surveillance du programme moteur en cours d'exécution, confrontation aux facteurs environnementaux, et adaptation de l'exécution Ullsperger et al., « Neural Mechanisms and Temporal Dynamics of Performance Monitoring ».), i.e. le cortex PPC, il était activé à la fois chez les patients avec ou sans FoG, témoignant d'une intégration permanente des stimuli externes et internes, voire même

augmentée chez les *freezers*.

Découplage cortico-sous-cortical

Nous trouvons donc chez les patients sans FoG une hyperactivation corticale en M1, sans activation des NGC par rapport au repos, avec néanmoins une activation thalamique qui pourrait témoigner d'une levée d'inhibition par le GPi permettant une régulation thalamo-corticale. Quant aux patients avec FoG, ils avaient une activation corticale plus diffuse lors de la marche par rapport au repos, incluant le réseau PPC-PM (même si l'activation du PM restait inférieure à celle des patients sans FoG en comparaison de groupe), entraînant une activation putaminale, dé-activation du GPi et levée de l'inhibition tonique sur le thalamus. Néanmoins, le NST était également hyperactivé lors de la marche chez les patients avec FoG (via des réseaux corticaux qui restent à définir - PPC ou lobe frontal - AMS, CCA, préfrontal (BA9 Lyoo et al., « Different cerebral cortical areas influence the effect of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian motor deficits and freezing of gait ».), probablement responsable également d'une activation partielle du GPi qui pourrait expliquer l'inhibition visualisée sur la MLR.

La première étude de Shine *et al.* « Utilising functional MRI (fMRI) to explore the freezing phenomenon in Parkinson's disease ». explorant l'imagerie du FoG avait été réalisée chez **un seul patient freezer** avec un paradigme de pédalage pendant l'IRMf couplé à la progression d'un film de couloir [433] avec différentes modalités enregistrées : repos, marche simple, double tâche cognitive. Lors de la marche, il existait une activation du cortex sensori-moteur primaire et du cervelet. En double tâche étaient activés le cortex préfrontal, l'AMS et le PPC. Enfin, **lors des épisodes de FoG⁵, il existait une activation de l'AMS, de M1, du**

⁵ Un FoG était défini comme une latence de décollement du pied supérieure à 1,5DS par rapport à la

cortex préfrontal (dorsolatéral et ventrolatéral) et de PPC tandis qu'il y avait une dé-activation des régions frontopolaires et du cuneus en *Off* (Figure 6).

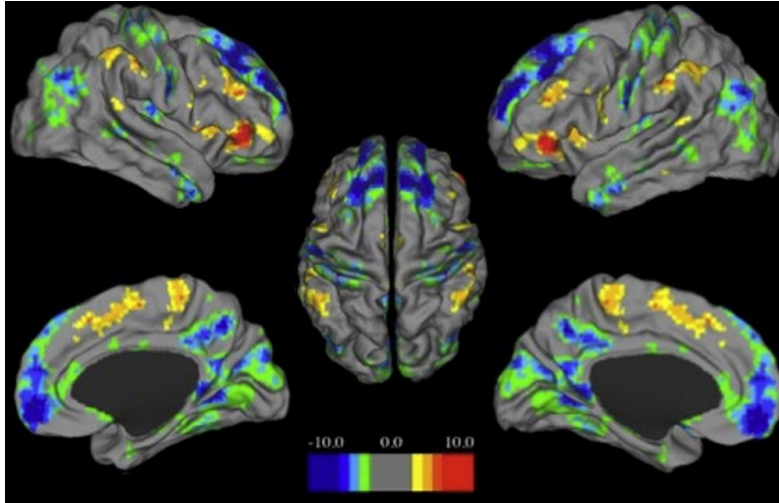


Figure 6 : d'après Shine *et al.* Ibid. : dans les tons rouges, zones activées durant les épisodes de FoG et en bleu les zones hypoactivées en IRMf.

Avec le même paradigme mais une charge cognitive plus importante (double tâche mêlant une épreuve type Stroop Stroop, « Studies of interference in serial verbal reactions. » et de la marche imaginaire), Shine et al. Shine et al., « Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease ». avaient retrouvé à l'échelle du groupe (N=18), une augmentation de la perfusion dans le CPFDL gauche, au niveau du PPC et de l'insula de manière bilatérale avec une diminution concomitante de la perfusion du cortex sensorimoteur et des noyaux caudés lors du FoG, évoquant un découplage cortico-sous-cortical (Figure 7).

moyenne. Ainsi, 78 FoG avaient été enregistrés en *Off* par session de 10 minutes, contre 5 en *On*, dont seulement 7,5% lors de la double tâche.

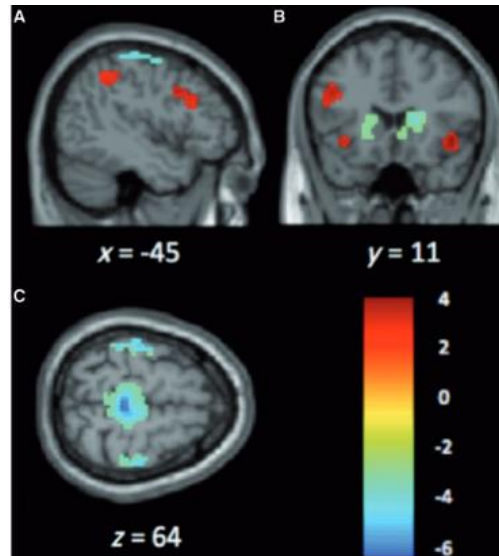


Figure 7 : d'après Shine et al. Ibid.: en couleurs chaudes les régions qui s'activaient lors du FoG et en couleurs froides celles qui se dé-activaient.

La superposition entre le métabolisme cérébral et le DSC est imparfaite [434,435], dépendant par exemple de l'atrophie via l'effet de volume partiel [436] ou du taux d'extraction de l'oxygène qui est fonction du niveau attentionnel Moradi, Buračas, et Buxton, « Attention Strongly Increases Oxygen Metabolic Response to Stimulus in Primary Visual Cortex »; Liang et al., « Luminance Contrast of a Visual Stimulus Modulates the BOLD Response More than the Cerebral Blood Flow Response in the Human Brain »; Moradi et Buxton, « Adaptation of Cerebral Oxygen Metabolism and Blood Flow and Modulation of Neurovascular Coupling with Prolonged Stimulation in Human Visual Cortex ». Ceci pourrait contribuer à expliquer nos différences vis-à-vis de la littérature où l'IRMf est largement surreprésentée. Ainsi, en marche réelle le cortex sensorimoteur des patients avec FoG s'active également largement, et il existe une activation relative du striatum. Ces données, comme celles issues du défaut d'inhibition des pré-APA chez les patients avec FoG (et de l'occurrence importante d'APA erronés) font du FoG non pas tant une akinésie ultime comme il en est parfois fait l'hypothèse Nieuwboer et Giladi, « Characterizing Freezing of Gait in Parkinson's Disease ». mais plutôt un phénomène favorisé par un défaut d'inhibition

avec "parasitage" global des circuits locomoteurs, hyperactivation du cortex associatif multimodal (sensoriel, proprioceptif), activation des NGC avec tentative de sélection d'un programme moteur alors même que les informations considérées dépassent les capacités de priorisation frontale. Ainsi, on se rapproche plus de la description princeps de Jacobs avec le tremblement des genoux reflétant la libération en boucle des APA Jacobs et al., « Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments », février 2009. et les perspectives futures devraient plutôt être régulatrices en tentant d'inhiber un cortex pariétal trop actif, ce qui est peut-être plus envisageable que de restaurer un cortex PM déjà déconnecté (cf. chapitre 3, pages 224-228). Notons enfin que les résultats attentionnels vont également dans le sens de cette hypothèse avec des difficultés majeures en attention divisée chez les FoG, alors que la flexibilité mentale était déjà atteinte chez tous les patients avec MP (chapitre 2, pages 38-42).

Enfin, les différences de résultats obtenus au sein d'une même technique (IRMf par exemple, équipe australienne de Shine et Lewis) ou en comparant les techniques (imagerie par TEP d'activation au [¹⁸F]-FDG en marche réelle avec études existant en marche imaginaire) proviennent également du fait que considérer l'activation globale d'une structure est trop simplificateur et donc probablement faux de part les différentes populations neuronales coexistant dans une même structure. Par exemple, nous notons une hyperactivation du NST dans nos deux groupes de patients (avec ou sans FoG), dont on sait qu'il contient certes une majorité de neurones à activité facilitatrice, mais également des neurones inhibiteurs et des bimodaux Groppa et al., « Physiological and Anatomical Decomposition of Subthalamic Neurostimulation Effects in Essential Tremor ». De la même manière, considérer la RLM dans son ensemble, sans discriminer les rôles propres du NC et du NPP est probablement faux mais l'imagerie se heurte à ses limites de résolution spatiale, nécessitant la confrontation à des

méthodes d'enregistrements intracérébraux. En effet, la dé-activation métabolique de cette région observée lors de la marche réelle dans notre étude s'oppose aux études en IRMf retrouvant une hyperactivation de cette région.

La région locomotrice mésencéphalique (RLM) chez les freezers

Nos résultats en marche réelle étaient donc différents sur la RLM. Rappelons que la RLM est une zone de petite taille au niveau du mésencéphale postérieur. Chez le primate, on sait que la RLM contient 2 réseaux différents : **GPI-NPP** qui contrôle plutôt les **muscles distaux et la locomotion**, *Substantia nigra reticulata* (SNr)-**NC** qui contrôle les **muscles axiaux et la posture** Rolland et al., « Internal pallidum and substantia nigra control different parts of the mesopontine reticular formation in primate ».. Cette structure a fait l'objet d'un intérêt majeur dans le FoG. Dans la MP, il existerait une augmentation de l'activité GABAergique inhibitrice du *Globus pallidus* interne (GPI), vers le thalamus mais aussi vers le NPP Pahapill et Lozano, « The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease ».. Ainsi, dans un modèle de singe MPTP, la lésion du NPP entraîne une akinésie alors que sa stimulation ou l'injection locale d'un antagoniste GABAergique peuvent l'améliorer Nandi et al., « Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus »; Nandi et al., « Deep brain stimulation of the pedunculopontine region in the normal non-human primate »..

Chez l'homme, les résultats de la stimulation du NPP à basse fréquence dans la MP sont mitigés Stefani et al., « Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease »; Ferraye et al., « Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease ». avec un effet éventuel plutôt sur l'instabilité posturale Thevathasan et al., « Pedunculopontine nucleus

stimulation improves gait freezing in Parkinson disease ». que sur le FoG ou les paramètres spatio-temporels de marche Thevathasan et al., « A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation ».. Ces études ont néanmoins permis l'enregistrement via des microélectrodes intracérébrales d'une **augmentation de la fréquence de la décharge de quelques neurones du noyau sub-cunéiforme** lors d'une **marche mimée** Piallat et al., « Gait is associated with an increase in tonic firing of the sub-cuneiform nucleus neurons ».. Ceci avait fait évoquer par les auteurs l'hypothèse d'une **dégénérescence de ce groupe de neurones lors de l'évolution de la MP, rendant impossible le maintien d'une activation tonique sur les GSM.**

Pour ce qui est des études d'imagerie, l'implication du NPP dans le FoG avait été soulevée initialement dans l'étude d'imagerie mentale de marche en IRMf par Snijders *et al.* « Gait-Related Cerebral Alterations in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait ». avec une **augmentation du métabolisme dans le mésencéphale chez les patients *freezers*, pouvant correspondre à une hyperactivation du NPP.** Ces résultats en faveur d'une hyperactivation de la MLR chez les FoG étaient néanmoins discordants par rapport à la dégénérescence des noyaux cholinergiques du tronc cérébral dans la MP Candy et al., « Pathological Changes in the Nucleus of Meynert in Alzheimer's and Parkinson's Diseases »., et ceci d'autant plus aux stades évolués Müller et Bohnen, « Cholinergic Dysfunction in Parkinson's Disease »; Whitehouse et al., « Basal Forebrain Neurons in the Dementia of Parkinson Disease ».. Nos résultats (chapitre 3) clarifient cette question en retrouvant au contraire un hypométabolisme de la MLR chez les patients avec FoG après une épreuve de marche réelle comprenant du FoG réel, ce qui est plutôt cohérent avec l'atrophie de cette structure décrite et avec l'akinésie et les troubles axiaux constatés chez les *freezers*. Les enregistrements en marche imaginaire de Snijders et al. Snijders et al., « Gait-Related

Cerebral Alterations in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait ». et Maillet et al. Maillet et al., « Neural Substrates of Levodopa-Responsive Gait Disorders and Freezing in Advanced Parkinson's Disease », ayant retrouvé une hyperactivation de la MLR chez les patients avec FoG, différaient fondamentalement de notre paradigme de marche réelle car le mouvement était préparé, sélectionné mais pas exécuté en IRMf. Ceci soulève l'hypothèse que c'est l'inhibition volontaire supraspinale de l'exécution du mouvement qui pourrait être liée à l'hyperactivation de la MLR en marche imaginaire. Cette hypothèse sur l'hyperactivation de la MLR lors de l'inhibition d'un mouvement programmé est d'ailleurs confirmée en partie par les résultats chez le sujet sain jeune obtenus par Karachi *et al.* « Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease ». dans un paradigme également d'imagerie mentale motrice : une **hyperperfusion du NPP** était retrouvée uniquement lorsqu'ils imaginaient **marcher vite**, nécessitant un contrôle inhibiteur plus intense. Néanmoins, cette hypothèse sur l'hyperactivation de la MLR qui concourrait à inhiber l'exécution du mouvement reste à démontrer, ainsi que les mécanismes mis en jeu.

Des enregistrements intracérébraux récents chez 11 patients éveillés montrent d'ailleurs que le NPP contient au moins deux populations neuronales avec un *pattern* de décharge différent Tattersall et al., « Imagined Gait Modulates Neuronal Network Dynamics in the Human Pedunculopontine Nucleus ».: une qui présente une augmentation de la fréquence de décharge durant la marche imaginaire avec un retour à la base en cas de mouvement passif des membres inférieurs et une autre qui est cette fois inhibée pendant la marche imaginaire et retrouve ensuite une activité de base pendant le mouvement passif (Figure 8). Ceci confirme qu'il nous reste beaucoup à apprendre de la physiologie humaine de ces structures et de leur dysfonctionnement en conditions pathologiques.

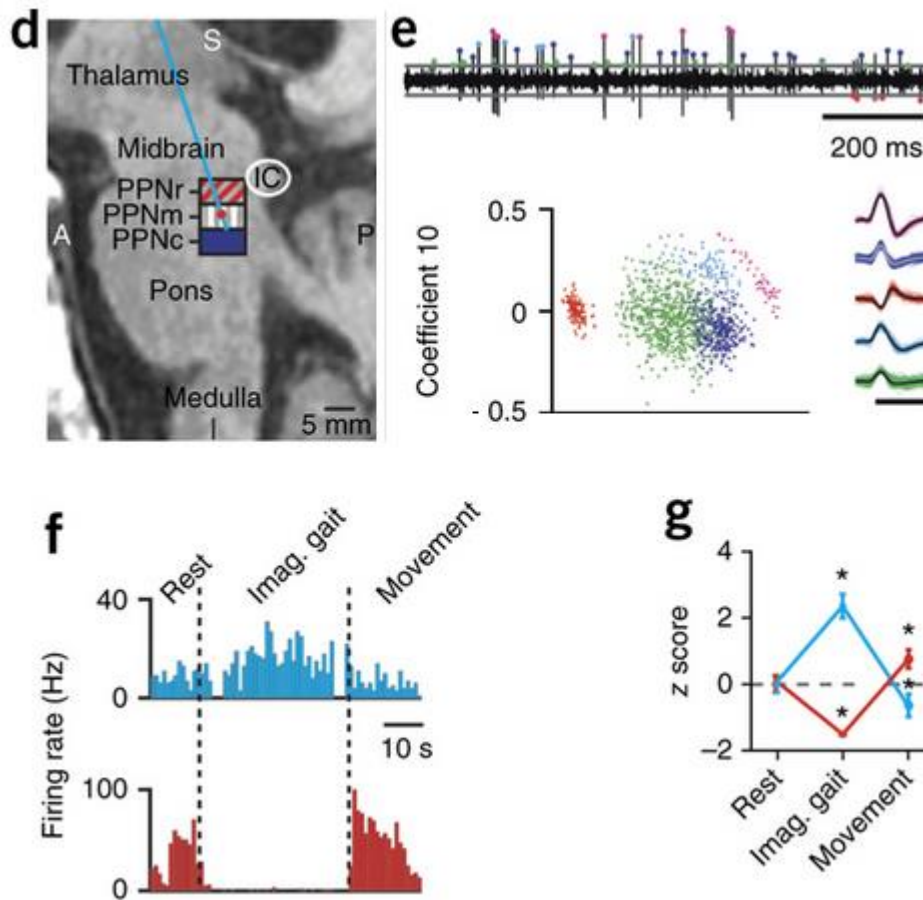


Figure 8 : Enregistrements dans la partie moyenne du NPP (PPNm) (d) avec plusieurs populations neuronales enregistrées grâce à une micro-électrode extracellulaire (e). Parmi ces unités, deux neurones sont représentés (un de l'unité bleue et un de l'unité rouge) pendant le repos, la marche imaginaire et un mouvement passif des membres inférieurs (f). Le taux de décharge neuronale variait significativement entre les conditions et selon les populations (g).

Si l'activation de la MLR en IRMf est liée effectivement à l'inhibition de l'exécution motrice, l'hyperactivation du NPP observée en IRMf chez les patients avec FoG est en faveur d'une inhibition possible du programme locomoteur chargé, mais qui reste néanmoins insuffisante si l'on considère la fréquence majeure des pré-APA chez ces patients (chapitre 2). La dégénérescence de la MLR concorde néanmoins avec l'hypométabolisme de cette région observé après la marche chez les patients avec FoG (chapitre 2) et avec le défaut d'inhibition du programme moteur inadapté si la MLR constitue bien le dernier niveau de régulation avant l'activation des GSM.

Quant à la coexistence du NC et du NPP au sein de la MLR, elle pourrait aussi

contribuer à expliquer les résultats divergents (activation de cette région dans les paradigmes d'IRMf, absence de modification franche de métabolisme lors de la marche chez les patients sans FoG et son hypoactivation chez nos patients avec FoG), ceci d'autant plus quand on considère la petite taille des structures discutées et la faible résolution spatiale de nos techniques. La MLR latérale (NC), connectée au cervelet, au thalamus, au PPC et l'AMS interviendrait plus dans l'équilibre tandis que la MLR médiale (NPP), connectée aux NGC, au cortex parahippocampique et sensorimoteur, interviendrait plutôt dans la marche. La dé-activation paradoxale de la MLR chez les patients FoG lors de la marche pourrait témoigner soit d'une inhibition du NC soit d'une inhibition du NPP (ou des deux). L'inhibition de la MLR chez les FoG lors de la marche ne semble pas liée à une inhibition venant du GPi puisque ce dernier était également dé-activé lors de la marche avec FoG (probablement par surcharge striato-corticale lors de la marche chez les FoG). Il pourrait s'agir directement d'une inhibition corticale directe via M1 qui inhibe la MLR (augmentation du tonus et de l'akinésie) en cas d'afférences trop importantes ("gel du mouvement") le temps que les circuits intégratifs priorisent et corrigent l'orientation du mouvement Matsumura et al., « Organization of Somatic Motor Inputs from the Frontal Lobe to the Pedunculopontine Tegmental Nucleus in the Macaque Monkey ». ou via la SNr et ses projections GABAergiques sur la MLR Reese, Garcia-Rill, et Skinner, « The Pedunculopontine Nucleus--Auditory Input, Arousal and Pathophysiology ». que nous n'avons pas pu explorer dans nos études d'imagerie. Rappelons enfin que d'autres auteurs ont décrit également une déconnexion anatomique du NPP jusqu'au NST et aux structures corticales Fling et al., « Functional Reorganization of the Locomotor Network in Parkinson Patients with Freezing of Gait »; Schweder et al., « Connectivity of the pedunculopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait »., rendant encore plus spéculatives les discussions quand à la dé-activation ou non de la MLR lors de la marche, et lors du FoG.

Bases neurales des difficultés de couplage attention/locomotion chez les freezers

La faible discrimination du caractère pertinent ou non du stimulus extérieur en fonction de l'action en cours ou à venir, reflétée par une hyperactivation diffuse et intense du cortex associatif multimodal chez les patients avec FoG (chapitre 3), pouvait expliquer leurs difficultés en attention divisée (chapitre 1), quand il faut discriminer plusieurs traits d'un même stimulus et non considérer comme saillant le stimulus et tous ses attributs dans son ensemble. Chez les patients sans FoG, on notait également une activation certes moins importante que chez ceux avec FoG, mais plus importante que celle décrite dans la littérature chez les sujets âgés sans MP du cortex pariétal postérieur (chapitre 3). Ceci pourrait contribuer à expliquer aussi leurs difficultés en flexibilité mentale, quand il faut réadapter régulièrement le *gating* fronto-pariétal (chapitre 1).

Modèle de l'initiation de la marche

En reprenant les conclusions des liens attention et initiation de la marche (chapitre 2) et en les confrontant aux données des bases neurales (chapitre 3), on peut préciser la physiologie de ces liens : (i) il existe un programme moteur d'activation des membres et de maintien postural, proche du sursaut, réflexe, libéré par l'activation de la RLM (ii) quand un sujet est conditionné à préparer un mouvement, la RLM peut déclencher ce programme à des seuils plus bas que les seuils de sursaut (iii) l'inhibition tonique par le GPI⁶ sur la MLR permet

⁶ et/ou la SNr Reese, Garcia-Rill, et Skinner, « The Pedunculopontine Nucleus--Auditory Input, Arousal and Pathophysiology ». et/ou M1 Matsumura et al., « Organization of Somatic Motor Inputs from the Frontal Lobe to the Pedunculopontine Tegmental Nucleus in the Macaque Monkey ». En effet, ces deux structures ont également des efferénces inhibitrices sur la MLR. La levée d'inhibition pourrait être en théorie également corticale directe via M1-MLR. Néanmoins, la levée d'inhibition, plus fréquente chez les patients avec FoG (qui

de contrôler partiellement cette libération inadaptée (iv) en cas d'activation corticale importante (par une mise en charge attentionnelle par exemple), les entrées striatales sont hyperactivées inhibant la voie de sortie donc le GPi. Ceci a pour effet de lever l'inhibition tonique exercée par le GPi sur la MLR et donc de favoriser le déclenchement de pré-APA (v) chez les sujets âgés et d'autant plus chez les patients atteints de MP, l'activation corticale est plus importante pour des stimuli identiques (saturation plus précoce des ressources attentionnelles, sélection altérée de la pertinence du signal), ce qui majore les entrées striatales et diminue d'autant l'inhibition tonique GPi-MLR.

Par ailleurs, l'atrophie orbitofrontale gauche des patients atteints de MP avec FoG (chapitre 3, pages 221-224) pourrait également participer aux difficultés de ces patients à coupler attention et programmation. En effet, chez des patients avec MP *de novo*, la performance à une tâche de TR à choix multiples était corrélée à la captation dopaminergique du cortex orbitofrontal gauche, évoquant un rôle décisif de cette région dans la préparation du mouvement dans ce type de tâche Marinelli et al., « Orbitofrontal 18F-DOPA Uptake and Movement Preparation in Parkinson's Disease, Orbitofrontal 18F-DOPA Uptake and Movement Preparation in Parkinson's Disease ». Ainsi, l'atrophie orbitofrontale décrite chez les patients *frozen* (chapitre 3) pourrait contribuer à l'altération de l'initiation de la marche lors de la tâche de TR à choix multiples (gauche ou droite) (chapitre 4), probablement de part l'implication de cette structure pour faire le lien entre attention dirigée vers le stimulus et attention dirigée vers un but Corbetta et Shulman, « Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain »..

Bases neurales des difficultés en attention divisée

Dans le chapitre 3, nous avons étudié la marche des patients dans des conditions de

ont des difficultés de DLE bêta témoignant d'un défaut d'activation du cortex sensorimoteur), est plutôt en faveur d'un relais qui intègre des informations multiples (motrices et cognitives au moins) donc les NGC.

charge attentionnelle élevée (consignes de tours rapides ou lents, décompte en double tâche...). L'activation du réseau pariéto-PM lors de ce type de marche, déséquilibrée chez les patients avec FoG, reflète la dépendance aux signaux externes (de part l'hypermétabolisme du PPC) et le défaut de reprogrammation motrice en fonction (de part l'hypométabolisme du PM) et est concordant avec les difficultés en attention divisée décrites au chapitre 1. Chez les patients avec ou sans FoG, on observait également une activation thalamique lors de la marche, relais de l'activation thalamo-corticale nécessaire à l'alerte ou éveil cortical.

La dépendance aux signaux externes est probablement compensatrice initialement, pour activer en aval PM et M1 afin de recruter respectivement le circuit pariéto-PM et le circuit locomoteur direct, ce qui est efficace chez les patients MP sans FoG et inefficace voire délétère chez les patients au stade de FoG. Il faudrait désormais comprendre comment s'effectue ce déséquilibre (défaut d'inhibition du PPC, élargissement des champs récepteurs comme dans la dystonie Sanger, Tarsy, et Pascual-Leone, « Abnormalities of Spatial and Temporal Sensory Discrimination in Writer's Cramp ». ?...) afin de rétablir une intégration sensorimotrice de qualité chez les patients avec FoG. L'objectif serait de rétablir un rôle bénéfique de l'indiciage chez le patient parkinsonien, i.e. le favoriser quand les signaux augmentent la focalisation de l'attention sur une marche standard, mais le minimiser quand il est délétère, c'est-à-dire lorsque les signaux sont interférents, distrayeurs par rapport à une marche standard Nutt et al., « Freezing of gait ». Comme discuté précédemment (pages 272-276), ce n'est pas seulement l'augmentation de la réactivité aux stimuli qui pose problème chez les patients avec FoG (augmentation des pré-APA), mais surtout la diminution de la modulation du programme moteur en fonction. C'est d'ailleurs probablement l'hypoactivation frontale qui est la cause de la dérégulation des entrées sensorielles : en l'absence de réponse adéquate, il existerait une levée d'inhibition du cortex PM vers le PPC pour augmenter les

stimuli afférents.

Ces résultats doivent également être interprétés à la lumière des hypothèses sur le contrôle spinal du mouvement lors de la marche Dietz, « Spinal Cord Pattern Generators for Locomotion ». : l'homme, bipède, aurait une inhibition ponto-médullaire cervicale afin de pouvoir libérer ses mains pour d'autres activités et le pattern de marche basique serait entretenu de manière spinale par les CPG lombaires (avec un couplage entre les CPG cervicaux et lombaires via des interneurons expliquant les mouvements en antiphase) Ibid.. Par ailleurs, la RLM (sous contrôle cortical) permettrait d'interrompre le *pattern* basique par un *pattern* modulé puis de mettre en place de nouveau un *pattern* basique, une fois l'obstacle passé (ou le stimulus environnemental quelconque nécessitant une adaptation du *pattern* de marche). Ainsi le rôle du traitement cortical des informations serait de savoir quand la modification environnementale (accessible via les informations visuelles, proprioceptives, vestibulaires, auditives ou même possiblement olfactives) est suffisante pour nécessiter une modulation du programme moteur en cours d'exécution. Ceci est permis grâce aux facultés attentionnelles, défaillantes chez les patients avec MP et d'autant plus chez ceux qui présentent un FoG faisant considérer comme pertinent chaque stimulus, avec afférences corticales inhibitrices sur les voies descendantes médullaires, à différents niveaux : (i) activation de la voie hyperdirecte chez tous les patients MP (thalamus-M1-NST) Coxon et al., « Aging and Inhibitory Control of Action ». (ii) sélection de nouveau du programme via les NGC (activation striatale chez les FoG) avec inhibition du GPi Frank, Scheres, et Sherman, « Understanding Decision-Making Deficits in Neurological Conditions ». (iii) balance en faveur d'une inhibition globale de la RLM chez les FoG, majorant l'akinésie et les troubles de la marche qui font le lit du FoG. Les **boucles striato-frontales** pourraient permettre une inhibition des réponses non désirées (incongruentes par exemple lors de consignes

conflituelles) grâce à ces relais, en retardant la sélection du programme moteur le temps que le conflit soit résolu.

Ce qui différencie les patients avec ou sans FoG semble être chez les premiers une nécessité d'essayer de sélectionner à chaque fois un nouveau programme moteur à chaque stimulus, même non pertinent. Les patients sans FoG décomposent aussi la marche complexe en séries de marche normale, tours, double tâche, initiation, arrêts, changement de direction, accélération avec nécessité d'utiliser le niveau cortical pour moduler le niveau spinal (témoignant peut-être de leurs difficultés en flexibilité mentale, alors que les sujets sains semblent utiliser beaucoup moins leur cortex pour une tâche de marche modérément complexe comme la FoG-trajectory Snijders et al., « Clinimetrics of freezing of gait »; la Fougère et al., « Real versus imagined locomotion ».) mais ils réussissent à utiliser le réseau pariéto-PM visuomoteur sans avoir à utiliser leurs NGC, défaillants, pour effectuer la modulation. Celle-ci pourrait agir directement sur la voie cortico-spinale, sans nouvelle sélection fine. L'utilisation inadaptée des NGC (ceci d'autant plus que leur fonctionnement est pathologique dans la MP), disproportionnée (survenant pour des stimuli non pertinents), pourrait expliquer (i) la survenue importante des APA erronés chez ces patients (ii) et le choix du pied droit ou gauche en initiation simple aléatoire, de l'ordre de 50%) Okada et al., « Variable Initial Swing Side and Prolonged Double Limb Support Represent Abnormalities of the First Three Steps of Gait Initiation in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait ». (chapitre 4, pages 261-262).

Si l'on considère la marche élaborée comme une succession d'étapes entre marche stéréotypée et marche modulée, il est illusoire de penser que le rétablissement d'une voie directe PM-M1-GSM puisse être pérenne. Une telle marche standardisée peut être efficace sur quelques mètres, lors d'une initiation déclenchée par exemple. Néanmoins, l'utilisation d'un

pattern stéréotypé basique seul n'est pas suffisante en conditions de locomotion humaines où il faut sans cesse enchaîner différents modules locomoteurs. A visée thérapeutique, on ne peut donc pas juste court-circuiter le réseau locomoteur "élaboré" comme nous avons tenté ici (chapitre 4) mais il faudrait plutôt rétablir un équilibre au sein du réseau pariéto-PM, améliorer le filtre attentionnel précoce et surtout le couplage perception-action qui s'articule autour du même réseau.

Efficacité de l'iTBS

La iTBS du cortex PM gauche ne modifiait donc ni le temps de FoG clinique lors d'une trajectoire standardisée, ni les marqueurs de marche visuo-guidée de ces patients, qu'il s'agisse de paramètres cinématiques sur tapis roulant ou de paramètres cinétiques d'initiation de la marche. Cette série de résultats confirmait néanmoins le choix pertinent des critères utilisés, puisqu'ils étaient reproductibles entre les sessions et altérés chez nos patients évolués avec FoG donc assez sensibles.

Mode d'action supposé et limites

Les résultats négatifs pourraient être liés à l'absence de modulation effective de l'excitabilité du cortex PM par l'iTBS. En effet, le rationnel scientifique d'efficacité de la iTBS est soumis à diverses interprétations Wischnewski et Schutter, « Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans ».. Basés sur les études de coupes d'hippocampe de rat Larson, Wong, et Lynch, « Patterned Stimulation at the Theta Frequency Is Optimal for the Induction of Hippocampal Long-Term Potentiation »., les mécanismes neurophysiologiques supposés renverraient à la potentiation à long terme (LTP), avec PPSE plus amples par *up-regulation* des récepteurs AMPA (après activation glutamatergique des récepteurs NMDA) Collingridge, « The Induction of N-Methyl-D-Aspartate Receptor-

Dependent Long-Term Potentiation »; Malenka et Nicoll, « Long-Term Potentiation--a Decade of Progress? » avec néanmoins un risque de surstimulation et des résultats en "U inversé" Abraham et Huggett, « Induction and Reversal of Long-Term Potentiation by Repeated High-Frequency Stimulation in Rat Hippocampal Slices ».. Néanmoins, la iTBS diffère de ces modèles expérimentaux de part la qualité physique du stimulus : (i) forme carrée et signal électrique dans les modèles animaux, forme sinusoïdale et signal magnétique chez l'homme, (ii) intensités infraliminales chez l'homme, (iii) triplets à 50 Hz chez l'homme, quadruplets à 100 Hz chez l'animal Larson, Wong, et Lynch, « Patterned Stimulation at the Theta Frequency Is Optimal for the Induction of Hippocampal Long-Term Potentiation »; Huang et al., « Theta burst stimulation of the human motor cortex »; Wischnewski et Schutter, « Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans »., même si certaines équipes utilisent à présent des quadruplets chez l'homme également ("QuadriPulse Stimulation">100 Hz Hamada et al., « Quadro-Pulse Stimulation Is More Effective than Paired-Pulse Stimulation for Plasticity Induction of the Human Motor Cortex ».). Le mode de délivrance de l'iTBS, avec un intervalle *interbursts* de 200 msec pourrait également faire intervenir des mécanismes de type GABAergiques (*long intracortical inhibition* -LICI-, Davies et al., « GABA Autoreceptors Regulate the Induction of LTP »; Daskalakis et al., « The Mechanisms of Interhemispheric Inhibition in the Human Motor Cortex ».). Notons également que le choix de la fréquence *interbursts* de 5Hz a été fait sur l'hypothèse de l'implication du rythme thêta dans la plasticité synaptique, toujours au niveau hippocampique Buzsáki, « Theta Oscillations in the Hippocampus »; Kleshchevnikov, « Synaptic Plasticity in the Hippocampus during Afferent Activation Reproducing the Pattern of the Theta Rhythm (theta Plasticity) ».. Il est très incertain que ce soient ces mêmes rythmes qui modulent également la plasticité synaptique dans d'autres réseaux notamment corticaux. D'ailleurs dans

une bande de fréquence donnée, le choix de 5Hz a été jusqu'alors arbitraire, nécessitant des travaux complémentaires neurophysiologiques afin de mieux comprendre son mode d'action éventuel chez l'homme, d'autant que des données récentes semblent suggérer que la plasticité synaptique et l'apprentissage pourraient être modulés différemment selon la fréquence utilisée à l'intérieur de la bande thêta (5 vs. 6 Hz, Goldsworthy, Pitcher, et Ridding, « A Comparison of Two Different Continuous Theta Burst Stimulation Paradigms Applied to the Human Primary Motor Cortex »; Bland, « The Physiology and Pharmacology of Hippocampal Formation Theta Rhythms ».). De plus la variabilité interindividuelle des réponses aux protocoles utilisant les protocoles basés sur la TBS doit être soulignée (Figure 9, Hamada et al., « The Role of Interneuron Networks in Driving Human Motor Cortical Plasticity ».) et rend très hypothétique les résultats comparant des groupes entre eux et non basés sur des études en *cross-over* ou la variabilité interindividuelle mais aussi intra-individuelle sont prises en compte.

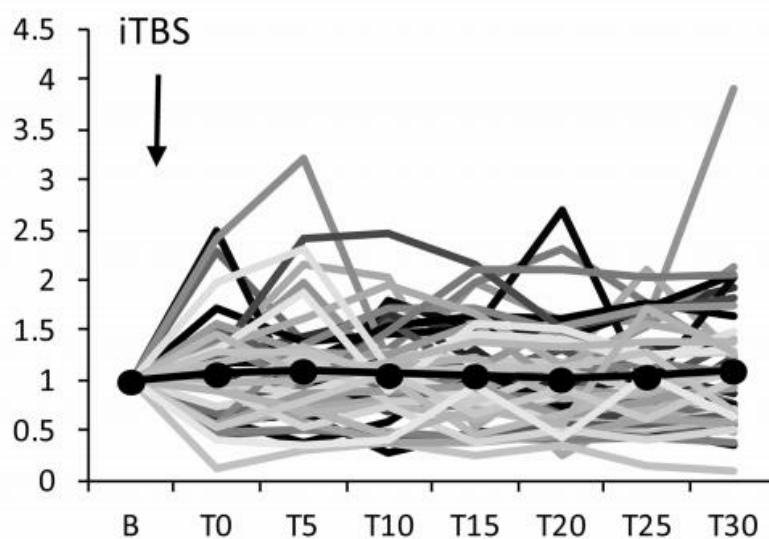


Figure 9 : "Time course of cTBS and iTBS. X-axis shows time points and Y-axis shows normalized amplitude of MEPs to baseline (B). Thick black line and dot indicate mean N=52, from de Hamada et al. Ibid."

Pertinence des critères de modification de l'excitabilité corticale

L'autre limite à l'évaluation des effets de la rTMS chez l'homme est liée aux critères utilisés pour juger de l'excitabilité corticale. Elle n'a de sens réellement que pour les études de rTMS appliquée au cortex moteur primaire Groppa et al., « A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation ».. L'augmentation de l'excitabilité corticale est alors basée le plus souvent sur le ratio d'amplitude du PEM sur un muscle de la main (premier interosseux dorsal -FDI- le plus souvent) au repos, à intensité constante (120 ou 130% du seuil moteur de repos), avant et après rTMS, partant du principe que cette mesure était reproductible, variant principalement avec l'état d'activation du muscle et l'intensité de stimulation van de Ruit et Grey, « The TMS Map Scales with Increased Stimulation Intensity and Muscle Activation ».. Néanmoins, l'amplitude du PEM est le témoin de fluctuations à différents niveaux de l'excitabilité des cellules pyramidales mais aussi des motoneurones spinaux Adrian et Moruzzi, « Impulses in the Pyramidal Tract ».. L'autre critère utilisé peut être le seuil moteur de repos dont on sait qu'il varie de l'autre de 8,5+/-7,2% chez un même sujet au cours d'une même session avec la technique la plus utilisée Tranulis et al., « Motor Threshold in Transcranial Magnetic Stimulation ».. D'autres critères ont été développés pour étudier l'excitabilité corticale, comme la pente de la courbe amplitude/intensité Devanne, Lavoie, et Capaday, « Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway ».. mais peu utilisés pour évaluer l'efficacité de la TMS du fait du temps nécessaire à sa construction.

La modulation de l'excitabilité du cortex PM a quant à elle était évaluée surtout par des techniques de double choc évaluant la connectivité entre PM et M1. En administrant un

choc conditionnant sur le PM avant de déclencher un PEM sur M1 controlatéral⁷, des effets tantôt d'inhibition Mochizuki, Huang, et Rothwell, « Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex », tantôt de facilitation Bäumer et al., « Magnetic Stimulation of Human Premotor or Motor Cortex Produces Interhemispheric Facilitation through Distinct Pathways ». ont été décrits, différents en fonction du côté (droite et gauche respectivement) ou de l'intensité de stimulation (plutôt inhibition à "haute" intensité 90% du seuil moteur passif (SMP) et facilitation à "basse" intensité à 70 % du SMP). Ce qui est plus intéressant est l'étude de cette connectivité lors de la préparation du mouvement, explorée néanmoins uniquement pour des mouvements du membre supérieur dans une tâche de TR à choix multiples (main gauche si son grave, main droite si son aigu) Koch et al., « Time Course of Functional Connectivity between Dorsal Premotor and Contralateral Motor Cortex during Movement Selection ».: les effets facilitateurs ou inhibiteurs décrits au repos disparaissaient mais devenaient plus spécifiques de l'action à venir (effet facilitateur sur la bonne main à 75 ms et effet inhibiteur à 100 ms sur la mauvaise main) précisant probablement le rôle du PM dans la sélection du mouvement, nécessitant l'activation de muscles inhérents à la tâche et l'inhibition d'autres inutiles voire délétères si co-activation d'agonistes-antagonistes. Ces effets sont encore plus complexes chez le patient parkinsonien Buhmann et al., « Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease ».

Pour ce qui est des protocoles de rTMS appliqués au PM, l'étude de l'excitabilité de M1 est rare O'Shea et al., « Functionally specific reorganization in human premotor cortex »; Benninger et al., « Intermittent Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment

⁷ Les paradigmes de double choc sur le PM sont souvent réalisés en controlatéral pour plus de facilité à placer la sonde sur le crâne (voir pour revue Rothwell, « Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain ».) mais vraisemblablement le PM envoie des efférences sur M1 de manière bilatérale.

of Parkinson Disease »; Bäumer et al., « Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease »; Buhmann et al., « Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease »; Neva et al., « Bilateral Primary Motor Cortex Circuitry Is Modulated due to Theta Burst Stimulation to Left Dorsal Premotor Cortex and Bimanual Training »; Suppa et al., « Preconditioning Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Premotor Cortex Can Reduce but Not Enhance Short-Term Facilitation of Primary Motor Cortex ». et basée sur un recueil de PEM aux membres supérieurs (FDI également), même quand l'objectif principal est de moduler la marche Benninger et al., « Intermittent Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Parkinson Disease ».. En effet, la reproductibilité des PEM aux membres inférieurs pose problème ce qui en fait un mauvais critère d'évaluation de l'excitabilité corticale de M1 à destinée des membres inférieurs : (i) le cortex moteur primaire à destinée du membre inférieur est difficilement stimuable compte-tenu de la localisation médiane de sa représentation corticale (nécessité d'intensités plus élevées, inversion du sens du courant ?) (ii) le PEM obtenu à destinée des membres inférieurs a une amplitude toujours plus faible que celle du PGAM compte-tenu des intensités de stimulation trop faible pour exciter tous les neurones à conduction rapide et des phénomènes d'annulation de phase importants (plus grande désynchronisation liée à la distance parcourue) Magistris et al., « Transcranial Stimulation Excites Virtually All Motor Neurons Supplying the Target Muscle. A Demonstration and a Method Improving the Study of Motor Evoked Potentials ».. Par ailleurs, même aux membres supérieurs, il existe parfois un effet dissocié entre l'amplitude du PEM et l'efficacité de la rTMS Malcolm et Paxton, « HIGH FREQUENCY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION EFFECTS ON MOTOR INTRACORTICAL NEUROPHYSIOLOGY », ce qui renforce l'hypothèse que les

mécanismes d'action éventuels sont complexes.

Enfin, on connaît le rôle de l'attention sur la modulation de l'intégration sensorimotrice Rosenkranz et Rothwell, « The Effect of Sensory Input and Attention on the Sensorimotor Organization of the Hand Area of the Human Motor Cortex »; Rosenkranz et Rothwell, « Spatial Attention Affects Sensorimotor Reorganisation in Human Motor Cortex ». dont l'amplitude des PEM Duque et al., « Dissociating the Influence of Response Selection and Task Anticipation on Corticospinal Suppression during Response Preparation », ce qui est difficilement contrôlable et souvent non évalué pendant les séances de rTMS.

Quelques études Di Lazzaro et al., « The Physiological Basis of Transcranial Motor Cortex Stimulation in Conscious Humans »; Groppa et al., « A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation ». ont initialement exploré l'impact de le TMS du cortex moteur primaire sur la volée descendante épidurale pendant des chirurgies de scoliose (avec surtout une augmentation de la récurrence des ondes I qui permettent la genèse d'autres PA au niveau du deuxième neurone moteur et une modification finale de la morphologie du PEM, Figure 10). Les mêmes études avec iTBS pourraient être conduites afin de mieux comprendre les mécanismes physiologiques induits par cette technique.

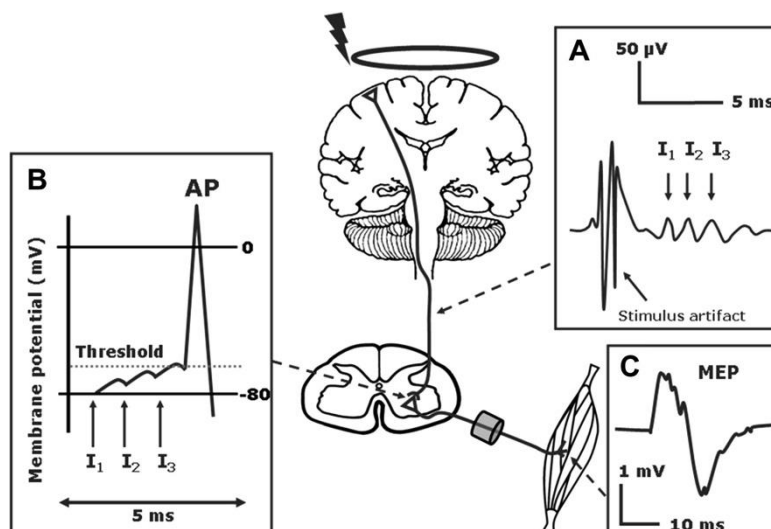


Figure 10: "Neurophysiological basis of the motor evoked potential (MEP). (A) TMS-induced activation of the corticospinal neurons with a predominant contribution by late Indirect waves (I waves), and (B) Temporo-spatial

summation at the cortico-motoneuronal synapses (C) Motor evoked potential (modified from: Siebner HR, Ziemann U. Das TMS-Buch, Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2007, with kind permission of Springer Medizin Verlag), in Ibid."

Choix de la cible et facteurs confondants

Site de stimulation

Le site de stimulation du cortex PM gauche était déterminé sur le scalp 2cm en avant et 1cm médialement par rapport au "hot spot" du premier interosseux dorsal (FDI) controlatéral Bestmann et al., « Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex »; O'Shea et al., « Functionally specific reorganization in human premotor cortex »; Schluter et al., « Temporary Interference in Human Lateral Premotor Cortex Suggests Dominance for the Selection of Movements. A Study Using Transcranial Magnetic Stimulation ».. Sa reproductibilité intersession et la concordance anatomique étaient vérifiées grâce à un système de neuronavigation, avec recalage de l'IRM personnelle anatomique de chaque sujet. Ceci limite donc les risques d'erreur.

Une autre alternative aurait pu être de considérer une autre cible, notamment le **cortex pariétal postérieur**, avec comme objectif de diminuer son excitabilité. Le choix du côté gauche du PM est également sujet à discussion Bartels et Leenders, « Brain imaging in patients with freezing of gait », et nous aurions pu essayer de moduler l'excitabilité du cortex PM droit notamment pour l'épreuve de marche sur tapis roulant (dans l'étude de Hanakawa sur tapis roulant, les patients avaient une activation moindre de l'AMS gauche que les témoins et l'indigence par des stimuli visuels entraînait une augmentation de l'activation du PM droit par rapport aux témoins Hanakawa et al., « Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease »). Néanmoins, les données sur la connectivité fonctionnelle diminuée du PM gauche chez les *freezers* avec relative préservation de la connectivité anatomique

(chapitre 3), nous avaient incités à faire ce choix.

Mais le déséquilibre du réseau pariéto-PM chez les patients avec FoG avec possiblement un découplage PPC-PM (cf. absence de désynchronisation beta chez FoG), pourrait expliquer l'échec de la modulation de cortex PM chez les patients avec FoG : si ces deux aires se comportent effectivement de manière indépendantes, l'augmentation de l'excitabilité du PM en aval du PPC pourrait ne produire aucun effet sur la dépendance visuelle, celle-ci étant toujours aussi importante chez les patients avec FoG, avec des difficultés constantes à faire face aux stimuli environnementaux.

Etat d'activation

Nous avons choisi de réaliser la séance en activant le réseau pariéto-frontal grâce à une **tâche d'imagination locomotrice**. En effet, une activation réelle aurait activée également la voie pyramidale et diminué probablement le seuil épileptogène Lefaucheur et al., « Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ». Or, il nous paraissait important de moduler un réseau déjà activé car Bestmann *et al.* « Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex », en étudiant en IRMf en temps réel l'effet de la rTMS haute fréquence appliquée sur le PM gauche, avaient montré que l'état d'activation des circuits moteurs soumis à la TMS module le débit sanguin cérébral (DSC). En effet, l'augmentation du DSC au niveau de PM droit et M1 droit n'existait que lorsque les sujets exerçaient une tâche motrice avec la main gauche contemporaine de la TMS. Ce couplage fonctionnel était d'autant plus important que l'intensité de la TMS était haute (110% du seuil moteur de repos vs basse 70 % du seuil moteur actif).

Ceci était donc un argument pour penser que les réseaux moteurs ne sont mis en jeu que lors d'une tâche motrice et donc que l'activation des réseaux neuronaux par la TMS

excitatrice est facilitée par l'activité motrice. Cet aspect jamais exploré dans les études de rTMS chez les patients parkinsoniens pourrait expliquer les effets limités des études déjà conduites Elahi, Elahi, et Chen, « Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials »; Fregni et al., « Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease ». Par ailleurs, Bestmann *et al.* « Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex », avaient souligné une certaine « restriction topographique » aux zones pertinentes pour la tâche motrice, c'est-à-dire une sélectivité de l'efficacité de la TMS sur les aires corticales directement stimulées par la tâche contemporaine et non sur toutes les régions interconnectées (par exemple dans ce paradigme, aucun effet sur le cortex sensori-moteur controlatéral au mouvement, ipsilatéral à la TMS). Ces données commencent à être confirmées sur des études fondamentales Caux-Dedeystère, Derambure, et Devanne, « Late Cortical Disinhibition in Relaxed versus Active Hand Muscles ».

De même, si la rTMS est d'autant plus efficace que les réseaux moteurs sont activés, il nous paraissait plus intéressant d'appliquer cette stimulation à des patients en *On drug* quand le traitement permet un meilleur fonctionnement des voies dopaminergiques. C'était d'ailleurs le cas dans l'étude de Shimamoto *et al.* « Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease ». conduite sur le CPFDL de patients en *On drug* chez qui une amélioration du score UPDRS avait pu être rapportée jusque 3 mois. De même, dans les études initiales, la rTMS à 5 Hz de M1 améliorait la bradykinésie des membres supérieurs des patients en *On drug* Pascual-Leone et al., « Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation ». alors que les résultats n'avaient pas été retrouvés en *Off drug* Ghabra, Hallett, et Wassermann, « Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in

PD »..

Limites à l'effet réseau

Partant du principe que la rTMS avait des effets locaux mais également un effet à distance sur les populations neuronales connectées, corticales ou sous-corticales ("effet réseau"), des études récentes ont également évalué la manière dont l'activation des réseaux de repos modulaient l'efficacité de la rTMS Nettekoven et al., « Inter-individual variability in cortical excitability and motor network connectivity following multiple blocks of rTMS »; Cárdenas-Morales et al., « Network Connectivity and Individual Responses to Brain Stimulation in the Human Motor System ».. Néanmoins, les résultats sont plutôt en faveur d'une connectivité fonctionnelle de repos augmentée entre M1 et l'AMS chez les non-répondeurs (et plus faible au repos, augmentée par l'iTBS sur M1), alors que les patients avec FoG présentaient une connectivité fonctionnelle de repos moins étendue entre M1 et l'AMS par rapport aux non-FoG (chapitre 3), ce qui ne semble donc pas être un facteur explicatif. Au contraire, l'intégration intra réseau au sein du réseau sensorimoteur était augmentée chez les FoG et corrélée au temps de FoG, ce qui mériterait des études approfondies mêlant TMS, EEG et IRMf.

Enfin, on pourrait coupler l'EEG et la TMS pour évaluer si la stimulation évoque réellement des modifications EEG à distance Chung et al., « Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG »., d'autant que l'on sait à présent que la TBS n'est pas efficace lorsque la déplétion dopaminergique est trop importante Hsieh et al., « Functional Dopaminergic Neurons in Substantia Nigra Are Required for Transcranial Magnetic Stimulation-Induced Motor Plasticity ». donc chez des patients évolués, ce qui était le cas dans notre étude.

Limites

Le faible effectif reste une limite avec une puissance limitée. Néanmoins, l'absence complète de tendance pour les patients déjà enregistrés et la lourdeur du protocole pour les patients nous ont fait arrêter les inclusions (argument de futilité). Par ailleurs, les taux de non-répondeurs décrits dans la littérature (50 à 73% Hamada et al., « The Role of Interneuron Networks in Driving Human Motor Cortical Plasticity »; Hinder et al., « Inter- and Intra-Individual Variability Following Intermittent Theta Burst Stimulation », chez des sujets sains sur le cortex moteur primaire) font que cette technique ne pourra monter son efficacité éventuelle que sur des études à grande échelle (cf. demande de PHRC pour QuadriPulse Stimulation au Japon Hamada et Ugawa, « Quadripulse Stimulation--a New Patterned rTMS »; Hamada et al., « Quadro-Pulse Stimulation Is More Effective than Paired-Pulse Stimulation for Plasticity Induction of the Human Motor Cortex »).

Enfin, afin d'obtenir un effet réseau plus net, on pourrait moduler également plusieurs cibles simultanément mais également de manière plus régulière (par exemple 5 séances sur une semaine, à l'instar de ce qui est fait dans des indications thérapeutiques validées en psychiatrie ou en douleur chronique Rossi et al., « Safety, Ethical Considerations, and Application Guidelines for the Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice and Research ».) et à des intensités plus fortes Nettekoven et al., « Dose-Dependent Effects of Theta Burst rTMS on Cortical Excitability and Resting-State Connectivity of the Human Motor System »..

L'intensité choisie a été de 120 % du seuil moteur de repos déterminé au membre supérieur. Néanmoins, de manière optimale, la TMS devrait utiliser une intensité de stimulation égale à la transition entre la portion ascendante et le plateau de la courbe entrée/sortie pour évoquer des PEM d'amplitude maximale mais limiter l'inconfort du patient, soit environ 140% du SMP (environ 170 % du seuil moteur actif) sur un muscle activé, voire

170 % du SMP sur un muscle au repos Groppa et al., « A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation », et donc même probablement plus à destinée des membres inférieurs, ce qui n'a pas été le cas ici et pourrait dépasser les capacités de la machine (seuil moteur actif sur le tibial antérieur de 66 à 85% de l'intensité de sortie de la machine pour les patients chez qui il a été mesuré).

Enfin, l'atrophie cérébrale probable de nos patients, liée au vieillissement et à la MP, augmentait la distance entre la stimulation et le cortex, ce qui a été associé à un défaut d'efficacité Stokes et al., « Distance-Adjusted Motor Threshold for Transcranial Magnetic Stimulation »..

Conclusions

L'attention module l'initiation de la marche, avec une facilitation de l'exécution d'un programme moteur préparé en cas de stimulus saillant. Plus le stimulus est considéré comme pertinent pour le sujet, plus la libération est facilitée. Les patients avec MP ont des difficultés attentionnelles marquées par un allongement du couplage stimulus-réponse, mais avec plus de libération inadaptée du programme moteur. La libération de ce programme reste néanmoins dépendante du caractère pertinent ou non du stimulus. Elle est donc déclenchée après la perception du stimulus, avant le couplage avec la réponse, qui est retardé. Le couplage stimulus-réponse est donc altéré chez les patients, ralenti mais possible chez les patients sans FoG et défaillant chez les patients avec FoG, avec une préparation motrice corticale de mauvaise qualité. En effet, chez ces patients, on mettait en évidence au niveau cortical un phénomène de synchronisation des oscillations bêta associé classiquement à la clôture d'un programme moteur et non à sa mise en place. Les études fonctionnelles en locomotion réelle confirmaient l'implication du réseau pariéto-PM, réseau indispensable à la locomotion visuo-guidée, qui joue un rôle compensateur chez les patients parkinsoniens, et qui paraît dépassé chez les freezers. Les études de connectivités anatomique et fonctionnelle confirmaient des déconnexions au sein de ce réseau. L'iTBS du cortex PM ne modifiait pas cette capacité à adapter la réponse en fonction du stimulus chez les patients avec FoG.

Perspectives

Il est possible qu'avec des séances itératives de SMTr haute fréquence, l'on puisse restaurer la connectivité fonctionnelle et anatomique du cortex PM vers ses cibles en stimulant la neuroplasticité (par plasticité synaptique surtout). Il faudrait pour cela des séances pluri hebdomadaires. Afin de limiter également la dépendance aux signaux externes en inhibant la boucle pariéto-PM (excessivement active Cowie et al., « Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease »; Almeida et Lebold, « Freezing of gait in Parkinson's disease »; Nieuwboer et al., « Is using a cue the clue to the treatment of freezing in Parkinson's disease? » chez les patients avec FoG), on pourrait coupler également ces séances à des séances de rTMS basse fréquence sur le PPC droit Jin, Olk, et Hilgetag, « Contributions of human parietal and frontal cortices to attentional control during conflict resolution ».. Le résultat attendu serait une amélioration de la résistance à l'interférence, avec un meilleur couplage visuomoteur.

En reprenant notre batterie attentionnelle informatisée, plus précise sur les différents sous-types attentionnels, il serait intéressant de voir si l'inhibition du PM affecte uniquement l'attention sélective ou de manière plus grande encore la flexibilité mentale ou l'attention divisée, testant alors le rôle du PM dans le couplage stimulus réponse de ces modalités attentionnelles.

Pour mieux comprendre nos résultats, il faudrait reprendre la modulation de l'excitabilité du cortex PM et évaluer ses effets chez le sujet sain sur des paramètres de marche visuo-guidée. Nous avons pu enregistrer quelques témoins encore en cours d'analyse.

Afin de poursuivre l'étude des liens entre fonctions corticales et locomotion, on pourrait valider nos marqueurs que représentent les pré-APA et les APA erronés comme respectivement un marqueur d'atteinte corticale d'un défaut d'inhibition de libération du

programme moteur et un marqueur d'atteinte des NGC avec une sélection "non-économique" du programme moteur (APA erronés parfois multiples) dans d'autres pathologies neuro-dégénératives en caractérisant par exemple mieux les "*Mild Motor Impairment*" Domellöf et al., « Cognitive Function in the Early Phase of Parkinson's Disease, a Five-Year Follow-Up »; Hausdorff et Buchman, « What Links Gait Speed and MCI with Dementia? »; Lin et al., « Comparison of Motor Performance of Upper and Lower Extremities in Dual-Task Tests in Patients with Mild Alzheimer's Dementia », ou les troubles moteurs précoces prédictifs du risque d'évolution vers la démence pour les patients présentant un "*Mild Cognitive Impairment*" Sheridan et al., « Influence of Executive Function on Locomotor Function ».. Les troubles de moteurs constituent un marqueur des difficultés attentionnelles en double tâche, et la variabilité pendant la marche représente par ailleurs un risque de chutes chez les populations souffrant de démence Nakamura, Meguro, et Sasaki, « Relationship between Falls and Stride Length Variability in Senile Dementia of the Alzheimer Type ».. L'étude de ces marqueurs pourrait peut-être avoir une valeur pronostique (apparition de troubles de la marche) ou d'orientation étiologique (atteinte corticale prédominante ? atteinte NGC prédominante ?) sur des MCI. Ainsi, ils pourraient à terme faire partie de la nosographie afin de mieux définir différents sous-types de malades pour une médecine personnalisée (stratégies de rééducation cognitive/physiothérapeutique, essais thérapeutiques...).

L'étude des niveaux périphériques pourrait être améliorée par l'analyse des enregistrements EMG pendant la marche, et pendant les facteurs de déclenchement habituels du FoG. Une co-contraction agonistes-antagonistes a parfois été mise en cause lors du défaut d'initiation de la marche. On pourrait les étudier pendant les tours, ainsi que les mouvements du CoP (APA également ?). Il serait donc très intéressant d'étudier si lors des FoG des demi-tours par exemple, ou chaque "ré-initiation" après un FoG, on peut enregistrer un pattern de

modulation posturale similaire à celui des APA d'initiation (pré-APA précisément avec recul latéralisé du CoP). Chaque sous-type de FoG pourrait ainsi être étudié : espaces étroits, double tâche (surcharge cognitive, priorisation des programmes moteurs), situation anxieuse... en s'aidant des techniques de réalité virtuelle.

En couplant ces paradigmes à la meilleure résolution spatiale des techniques d'imagerie (TEP notamment), on pourrait également étudier l'activation ou non des GSM lors de la marche réelle, dans ces différentes modalités. Mais l'imagerie n'a de valeur que localisatrice, et c'est probablement la neurophysiologie avec des enregistrements intracérébraux ou péri-médullaires qui apportera d'autres réponses sur la locomotion et la modulation en cas de stimuli attentionnels.

Enfin, il serait intéressant d'étudier l'activation frontale en cas de stimulus améliorant la marche chez les patients MP avec FoG, avec probablement une restauration de l'hypométabolisme frontal après la marche réelle bénéficiant d'indices qui l'améliorent. A l'opposé, on pourrait évaluer si l'inhibition du PPC altère la réponse via une mauvaise discrimination du stimulus, testant alors le pôle réceptif. La meilleure compréhension de la séquence spatio-temporelle d'activation du réseau pariéto-PM chez l'Homme permettra probablement de proposer des thérapeutiques innovantes dans le mouvement guidé par les indices extérieurs ou la locomotion.

Références bibliographiques

- Abraham, W. C., et A. Huggett. « Induction and Reversal of Long-Term Potentiation by Repeated High-Frequency Stimulation in Rat Hippocampal Slices ». *Hippocampus* 7, n° 2 (1997): 137 - 45. doi:10.1002/(SICI)1098-1063(1997)7:2<137::AID-HIPO3>3.0.CO;2-K.
- Adrian, E. D., et G. Moruzzi. « Impulses in the Pyramidal Tract ». *The Journal of Physiology* 97, n° 2 (14 décembre 1939): 153-99.
- Alexander, G E, M R DeLong, et P L Strick. « Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex ». *Annual Review of Neuroscience* 9 (1986): 357-81. doi:10.1146/annurev.ne.09.030186.002041.
- Almeida, Q J, et C A Lebold. « Freezing of gait in Parkinson's disease: a perceptual cause for a motor impairment? » *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 81, n° 5 (mai 2010): 513-18. doi:10.1136/jnnp.2008.160580.
- Amboni, Marianna, Autilia Cozzolino, Katia Longo, Marina Picillo, et Paolo Barone. « Freezing of gait and executive functions in patients with Parkinson's disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23, n° 3 (15 février 2008): 395-400. doi:10.1002/mds.21850.
- Amos, A, D M Armstrong, et D E Marple-Horvat. « Responses of motor cortical neurones in the cat to unexpected perturbations of locomotion ». *Neuroscience Letters* 104, n° 1-2 (25 septembre 1989): 147-51.
- Baddeley, A. « Modularity, mass-action and memory ». *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology* 38, n° 4 (novembre 1986): 527-33.
- Baddeley, A D. « Verbal and visual subsystems of working memory ». *Current Biology: CB* 3, n° 8 (1 août 1993): 563-65.
- Bartels, Anna L, et Klaus L Leenders. « Brain imaging in patients with freezing of gait ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 2 (2008): S461-67. doi:10.1002/mds.21912.
- Bäumer, Tobias, Franka Bock, Giacomo Koch, Rüdiger Lange, John C. Rothwell, Hartwig R. Siebner, et Alexander Münchau. « Magnetic Stimulation of Human Premotor or Motor Cortex Produces Interhemispheric Facilitation through Distinct Pathways ». *The Journal of Physiology* 572, n° Pt 3 (1 mai 2006): 857 - 68. doi:10.1113/jphysiol.2006.104901.
- Bäumer, Tobias, Ute Hidding, Wolfgang Hamel, Carsten Buhmann, Christian K E Moll, Christian Gerloff, Michael Orth, Hartwig Roman Siebner, et Alexander Münchau. « Effects of DBS, premotor rTMS, and levodopa on motor function and silent period in advanced Parkinson's disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24, n° 5 (15 avril 2009): 672-76. doi:10.1002/mds.22417.
- Beloozerova, I N, et M G Sirota. « The role of the motor cortex in the control of vigour of locomotor movements in the cat ». *The Journal of Physiology* 461 (février 1993): 27-46.
- Benninger, D H, B D Berman, E Houdayer, N Pal, D A Luckenbaugh, L Schneider, S Miranda, et M Hallett. « Intermittent Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Parkinson Disease ». *Neurology* 76, n° 7 (15 février 2011): 601-9.

- doi:10.1212/WNL.0b013e31820ce6bb.
- Bestmann, Sven, Orlando Swayne, Felix Blankenburg, Christian C Ruff, Patrick Haggard, Nikolaus Weiskopf, Oliver Josephs, Jon Driver, John C Rothwell, et Nick S Ward. « Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 18, n° 6 (juin 2008): 1281-91. doi:10.1093/cercor/bhm159.
- Bland, B. H. « The Physiology and Pharmacology of Hippocampal Formation Theta Rhythms ». *Progress in Neurobiology* 26, n° 1 (1986): 1-54.
- Bloem, Bastiaan R, Yvette A M Grimbergen, J Gert van Dijk, et Marten Munneke. « The “posture second” strategy: a review of wrong priorities in Parkinson’s disease ». *Journal of the Neurological Sciences* 248, n° 1-2 (25 octobre 2006): 196-204. doi:10.1016/j.jns.2006.05.010.
- Bouisset, S, et M Zattara. « Biomechanical study of the programming of anticipatory postural adjustments associated with voluntary movement ». *Journal of Biomechanics* 20, n° 8 (1987): 735-42.
- Bradshaw, J M. « Higher cortical deficits influence attentional processing in dementia with Lewy bodies, relative to patients with dementia of the Alzheimer’s type and controls ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77, n° 10 (juin 2006): 1129-35. doi:10.1136/jnnp.2006.090183.
- Breniere, Y, et M C Do. « When and how does steady state gait movement induced from upright posture begin? ». *Journal of Biomechanics* 19, n° 12 (1986): 1035-40.
- BROADBENT, D E. « A mechanical model for human attention and immediate memory ». *Psychological Review* 64, n° 3 (mai 1957): 205-15.
- Buhmann, C, A Gorsler, T Bäumer, U Hidding, C Demiralay, K Hinkelmann, C Weiller, H R Siebner, et A Münchau. « Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson’s disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 127, n° Pt 12 (décembre 2004): 2732-46. doi:10.1093/brain/awh321.
- Burleigh-Jacobs, A, F B Horak, J G Nutt, et J A Obeso. « Step initiation in Parkinson’s disease: influence of levodopa and external sensory triggers ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 12, n° 2 (mars 1997): 206-15. doi:10.1002/mds.870120211.
- Buzsáki, György. « Theta Oscillations in the Hippocampus ». *Neuron* 33, n° 3 (31 janvier 2002): 325-40.
- Candy, J. M., R. H. Perry, E. K. Perry, D. Irving, G. Blessed, A. F. Fairbairn, et B. E. Tomlinson. « Pathological Changes in the Nucleus of Meynert in Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases ». *Journal of the Neurological Sciences* 59, n° 2 (mai 1983): 277-89.
- Cárdenas-Morales, Lizbeth, Lukas J. Volz, Jochen Michely, Anne K. Rehme, Eva-Maria Pool, Charlotte Nettekoven, Simon B. Eickhoff, Gereon R. Fink, et Christian Grefkes. « Network Connectivity and Individual Responses to Brain Stimulation in the Human Motor System ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 24, n° 7 (juillet 2014): 1697-1707. doi:10.1093/cercor/bht023.
- Caux-Dedeystère, A., P. Derambure, et H. Devanne. « Late Cortical Disinhibition in Relaxed versus Active Hand Muscles ». *Neuroscience* 298 (9 juillet 2015): 52-62. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.04.018.
- Chee, Rachel, Anna Murphy, Mary Danoudis, Nellie Georgiou-Karistianis, et Robert Iansek. « Gait freezing in Parkinson’s disease and the stride length sequence effect

- interaction ». *Brain* 132, n° 8 (2009): 2151-60. doi:10.1093/brain/awp053.
- Chung, Sung Wook, Nigel C. Rogasch, Kate E. Hoy, et Paul B. Fitzgerald. « Measuring Brain Stimulation Induced Changes in Cortical Properties Using TMS-EEG ». *Brain Stimulation*, 17 juillet 2015. doi:10.1016/j.brs.2015.07.029.
- Colebatch, James G. « Bereitschaftspotential and movement-related potentials: origin, significance, and application in disorders of human movement ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22, n° 5 (15 avril 2007): 601-10. doi:10.1002/mds.21323.
- Collingridge, Graham L. « The Induction of N-Methyl-D-Aspartate Receptor-Dependent Long-Term Potentiation ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 358, n° 1432 (29 avril 2003): 635 - 41. doi:10.1098/rstb.2002.1241.
- Collomb-Clerc, A., et M.-L. Welter. « Effects of Deep Brain Stimulation on Balance and Gait in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Neurophysiological Review ». *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, 26 août 2015. doi:10.1016/j.neucli.2015.07.001.
- Corbetta, Maurizio, et Gordon L Shulman. « Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain ». *Nature Reviews. Neuroscience* 3, n° 3 (mars 2002): 201-15. doi:10.1038/nrn755.
- Courchesne, E, S A Hillyard, et R Galambos. « Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 39, n° 2 (août 1975): 131-43.
- Cowie, Dorothy, Patricia Limousin, Amy Peters, et Brian L Day. « Insights into the neural control of locomotion from walking through doorways in Parkinson's disease ». *Neuropsychologia* 48, n° 9 (juillet 2010): 2750 - 57. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.022.
- Coxon, James P., Annouchka Van Impe, Nicole Wenderoth, et Stephan P. Swinnen. « Aging and Inhibitory Control of Action: Cortico-Subthalamic Connection Strength Predicts Stopping Performance ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 32, n° 24 (13 juin 2012): 8401 - 12. doi:10.1523/JNEUROSCI.6360-11.2012.
- Daskalakis, Zafiris J., Bruce K. Christensen, Paul B. Fitzgerald, Lailoma Roshan, et Robert Chen. « The Mechanisms of Interhemispheric Inhibition in the Human Motor Cortex ». *The Journal of Physiology* 543, n° Pt 1 (15 août 2002): 317-26.
- Davies, C. H., S. J. Starkey, M. F. Pozza, et G. L. Collingridge. « GABA Autoreceptors Regulate the Induction of LTP ». *Nature* 349, n° 6310 (14 février 1991): 609-11. doi:10.1038/349609a0.
- Davis, M, D S Gendelman, M D Tischler, et P M Gendelman. « A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2, n° 6 (juin 1982): 791-805.
- DeLong, Mahlon R., et Thomas Wichmann. « Circuits and Circuit Disorders of the Basal Ganglia ». *Archives of Neurology* 64, n° 1 (janvier 2007): 20 - 24. doi:10.1001/archneur.64.1.20.
- Delval, A., K. Dujardin, C. Tard, H. Devanne, S. Willart, J.-L. Bourriez, P. Derambure, et L. Defebvre. « Anticipatory Postural Adjustments during Step Initiation: Elicitation by Auditory Stimulation of Differing Intensities ». *Neuroscience* 219 (6 septembre 2012): 166-74. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.05.032.

- Devanne, H, B A Lavoie, et C Capaday. « Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway ». *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale* 114, n° 2 (avril 1997): 329-38.
- Dietz, V. « Spinal Cord Pattern Generators for Locomotion ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114, n° 8 (août 2003): 1379-89.
- Dietz, Volker, Roland Müller, et Gery Colombo. « Locomotor Activity in Spinal Man: Significance of Afferent Input from Joint and Load Receptors ». *Brain: A Journal of Neurology* 125, n° Pt 12 (décembre 2002): 2626-34.
- Di Lazzaro, V., A. Oliviero, F. Pilato, E. Saturno, M. Dileone, P. Mazzone, A. Insola, P. A. Tonali, et J. C. Rothwell. « The Physiological Basis of Transcranial Motor Cortex Stimulation in Conscious Humans ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 115, n° 2 (février 2004): 255-66.
- Domellöf, M. E., U. Ekman, L. Forsgren, et E. Elgh. « Cognitive Function in the Early Phase of Parkinson's Disease, a Five-Year Follow-Up ». *Acta Neurologica Scandinavica*, 3 février 2015. doi:10.1111/ane.12375.
- Drew, T. « Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs ». *Journal of Neurophysiology* 70, n° 1 (juillet 1993): 179-99.
- Dubois, B., et Bernard Pillon. « Cognitive deficits in Parkinson's disease ». *Journal of Neurology* 244, n° 1 (novembre 1996): 2-8. doi:10.1007/PL00007725.
- Dubois, B, A Slachevsky, I Litvan, et B Pillon. « The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside ». *Neurology* 55, n° 11 (12 décembre 2000): 1621-26.
- Dujardin, Kathy, Céline Tard, Alain Duhamel, Arnaud Delval, Caroline Moreau, David Devos, et Luc Defebvre. « The pattern of attentional deficits in Parkinson's disease ». *Parkinsonism & related disorders*, 26 novembre 2012. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.11.001.
- Dujardin, K., Jean François Degreef, Pascal Rogelet, L. Defebvre, et Alain Destee. « Impairment of the supervisory attentional system in early untreated patients with Parkinson's disease ». *Journal of Neurology* 246, n° 9 (septembre 1999): 783-88. doi:10.1007/s004150050455.
- Duque, Julie, Ludovica Labruna, Christian Cazes, et Richard B. Ivry. « Dissociating the Influence of Response Selection and Task Anticipation on Corticospinal Suppression during Response Preparation ». *Neuropsychologia*, 12 août 2014. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.08.006.
- Elahi, Behzad, Behrad Elahi, et Robert Chen. « Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 24, n° 3 (15 février 2009): 357-63. doi:10.1002/mds.22364.
- Fan, Jin, Jennie Byrne, Michael S. Worden, Kevin G. Guise, Bruce D. McCandliss, John Fossella, et Michael I. Posner. « The Relation of Brain Oscillations to Attentional Networks ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 27, n° 23 (6 juin 2007): 6197-6206. doi:10.1523/JNEUROSCI.1833-07.2007.
- Ferraye, M U, B Debû, V Fraix, L Goetz, C Ardouin, J Yelnik, C Henry-Lagrange, et al. « Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease ». *Brain: a journal of neurology* 133, n° Pt 1 (janvier 2010): 205-

14. doi:10.1093/brain/awp229.
- Fling, Brett W, Rajal G Cohen, Martina Mancini, Samuel D Carpenter, Damien A Fair, John G Nutt, et Fay B Horak. « Functional Reorganization of the Locomotor Network in Parkinson Patients with Freezing of Gait ». *PloS One* 9, n° 6 (2014): e100291. doi:10.1371/journal.pone.0100291.
- Frank, Michael J., Anouk Scheres, et Scott J. Sherman. « Understanding Decision-Making Deficits in Neurological Conditions: Insights from Models of Natural Action Selection ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 362, n° 1485 (29 septembre 2007): 1641 - 54. doi:10.1098/rstb.2007.2058.
- Fregni, F, D K Simon, A Wu, et A Pascual-Leone. « Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76, n° 12 (décembre 2005): 1614-23. doi:10.1136/jnnp.2005.069849.
- Georgopoulos, A P. « Arm movements in monkeys: behavior and neurophysiology ». *Journal of Comparative Physiology. A, Sensory, Neural, and Behavioral Physiology* 179, n° 5 (novembre 1996): 603-12.
- Geyer, S, K Zilles, G Luppino, et M Matelli. « Neurofilament protein distribution in the macaque monkey dorsolateral premotor cortex ». *The European Journal of Neuroscience* 12, n° 5 (mai 2000): 1554-66.
- Ghabra, M B, M Hallett, et E M Wassermann. « Simultaneous repetitive transcranial magnetic stimulation does not speed fine movement in PD ». *Neurology* 52, n° 4 (10 mars 1999): 768-70.
- Gibb, W R. « Accuracy in the clinical diagnosis of parkinsonian syndromes ». *Postgraduate Medical Journal* 64, n° 751 (mai 1988): 345-51.
- Giladi, Nir, et Alice Nieuwboer. « Understanding and treating freezing of gait in parkinsonism, proposed working definition, and setting the stage ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 2 (2008): S423-25. doi:10.1002/mds.21927.
- Giladi, N, D McMahon, S Przedborski, E Flaster, S Guillory, V Kostic, et S Fahn. « Motor blocks in Parkinson's disease ». *Neurology* 42, n° 2 (février 1992): 333-39.
- Giladi, Shabtai, Simon, Biran, Tal, et Korczyn. « Construction of freezing of gait questionnaire for patients with Parkinsonism ». *Parkinsonism & Related Disorders* 6, n° 3 (1 juillet 2000): 165-70.
- « Gilbert & George, "Existens" 1984 ». *Tate*. Consulté le 6 octobre 2015. <http://www.tate.org.uk/art/artworks/gilbert-george-existens-ar00505>.
- Godefroy, O, M Jeannerod, P Allain, et D Legall. « Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif ». *Revue Neurologique* 164 (mai 2008): S119 - 27. doi:10.1016/S0035-3787(08)73302-2.
- Goldsworthy, Mitchell R, Julia B Pitcher, et Michael C Ridding. « A Comparison of Two Different Continuous Theta Burst Stimulation Paradigms Applied to the Human Primary Motor Cortex ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 123, n° 11 (novembre 2012): 2256-63. doi:10.1016/j.clinph.2012.05.001.
- Grillner, Sten, Peter Wallén, Kazuya Saitoh, Alexander Kozlov, et Brita Robertson. « Neural Bases of Goal-Directed Locomotion in Vertebrates--an Overview ». *Brain Research Reviews* 57, n° 1 (janvier 2008): 2-12. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.06.027.

- . « Neural bases of goal-directed locomotion in vertebrates--an overview ». *Brain Research Reviews* 57, n° 1 (janvier 2008): 2 - 12. doi:10.1016/j.brainresrev.2007.06.027.
- Grillner, S, et P Wallén. « Central pattern generators for locomotion, with special reference to vertebrates ». *Annual Review of Neuroscience* 8 (1985): 233 - 61. doi:10.1146/annurev.ne.08.030185.001313.
- Groppa, Sergiu, Jan Herzog, Daniela Falk, Christian Riedel, Günther Deuschl, et Jens Volkmann. « Physiological and Anatomical Decomposition of Subthalamic Neurostimulation Effects in Essential Tremor ». *Brain: A Journal of Neurology* 137, n° Pt 1 (janvier 2014): 109-21. doi:10.1093/brain/awt304.
- Groppa, S., A. Oliviero, A. Eisen, A. Quartarone, L. G. Cohen, V. Mall, A. Kaelin-Lang, et al. « A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee ». *Clinical Neurophysiology* 123, n° 5 (mai 2012): 858 - 82. doi:10.1016/j.clinph.2012.01.010.
- Hallett, Mark. « The intrinsic and extrinsic aspects of freezing of gait ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 2 (2008): S439-43. doi:10.1002/mds.21836.
- Hallett, M, C M Epstein, A Berardelli, H Sackeim, et P Maccabee. « Topics in transcranial magnetic stimulation ». *Supplements to Clinical neurophysiology* 53 (2000): 301-11.
- Hamada, Masashi, Ritsuko Hanajima, Yasuo Terao, Noritoshi Arai, Toshiaki Furubayashi, Satomi Inomata-Terada, Akihiro Yugeta, Hideyuki Matsumoto, Yuichiro Shirota, et Yoshikazu Ugawa. « Quadro-Pulse Stimulation Is More Effective than Paired-Pulse Stimulation for Plasticity Induction of the Human Motor Cortex ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118, n° 12 (décembre 2007): 2672 - 82. doi:10.1016/j.clinph.2007.09.062.
- Hamada, Masashi, Nagako Murase, Alkomiet Hasan, Michelle Balaratnam, et John C Rothwell. « The Role of Interneuron Networks in Driving Human Motor Cortical Plasticity ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 23, n° 7 (juillet 2013): 1593-1605. doi:10.1093/cercor/bhs147.
- Hamada, Masashi, et Yoshikazu Ugawa. « Quadripulse Stimulation--a New Patterned rTMS ». *Restorative Neurology and Neuroscience* 28, n° 4 (2010): 419 - 24. doi:10.3233/RNN-2010-0564.
- Hanakawa, T, H Fukuyama, Y Katsumi, M Honda, et H Shibasaki. « Enhanced lateral premotor activity during paradoxical gait in Parkinson's disease ». *Annals of Neurology* 45, n° 3 (mars 1999): 329-36.
- Hanakawa, T, Y Katsumi, H Fukuyama, M Honda, T Hayashi, J Kimura, et H Shibasaki. « Mechanisms underlying gait disturbance in Parkinson's disease: a single photon emission computed tomography study ». *Brain: A Journal of Neurology* 122 (Pt 7) (juillet 1999): 1271-82.
- Hausdorff, Jeffrey M., et Aron S. Buchman. « What Links Gait Speed and MCI with Dementia? A Fresh Look at the Association between Motor and Cognitive Function ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 68, n° 4 (avril 2013): 409-11. doi:10.1093/gerona/glt002.
- Herrmann, C S, et R T Knight. « Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 25, n° 6 (août 2001): 465-76.
- Hinder, Mark R., Emily L. Goss, Hakuei Fujiyama, Alison J. Canty, Michael I. Garry,

- Jennifer Rodger, et Jeffery J. Summers. « Inter- and Intra-Individual Variability Following Intermittent Theta Burst Stimulation: Implications for Rehabilitation and Recovery ». *Brain Stimulation* 7, n° 3 (juin 2014): 365 - 71. doi:10.1016/j.brs.2014.01.004.
- Hsieh, Tsung-Hsun, Ying-Zu Huang, Alexander Rotenberg, Alvaro Pascual-Leone, Yung-Hsiao Chiang, Jia-Yi Wang, et Jia-Jin J. Chen. « Functional Dopaminergic Neurons in Substantia Nigra Are Required for Transcranial Magnetic Stimulation-Induced Motor Plasticity ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 25, n° 7 (juillet 2015): 1806-14. doi:10.1093/cercor/bht421.
- Huang, Ming-Xiong, Roland R Lee, Gregory A Miller, Robert J Thoma, Faith M Hanlon, Kim M Paulson, Kimberly Martin, et al. « A parietal-frontal network studied by somatosensory oddball MEG responses, and its cross-modal consistency ». *NeuroImage* 28, n° 1 (15 octobre 2005): 99 - 114. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.05.036.
- Huang, Ying-Zu, Mark J Edwards, Elisabeth Rounis, Kailash P Bhatia, et John C Rothwell. « Theta burst stimulation of the human motor cortex ». *Neuron* 45, n° 2 (20 janvier 2005): 201-6. doi:10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- Humphrey, D G, A F Kramer, et R R Stanny. « Influence of extended wakefulness on automatic and nonautomatic processing ». *Human Factors* 36, n° 4 (décembre 1994): 652-69.
- Iansek, Robert, Frances Huxham, et Jennifer McGinley. « The sequence effect and gait festination in Parkinson disease: contributors to freezing of gait? » *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 21, n° 9 (septembre 2006): 1419-24. doi:10.1002/mds.20998.
- Isingrini, M, et L Taconnat. « [Episodic memory, frontal functioning, and aging] ». *Revue Neurologique* 164 Suppl 3 (mai 2008): S91-95. doi:10.1016/S0035-3787(08)73297-1.
- Jacobs, Jesse V, et Fay B Horak. « External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot ». *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale* 179, n° 1 (mai 2007): 29-42. doi:10.1007/s00221-006-0763-5.
- Jacobs, Jesse V, John G Nutt, Patricia Carlson-Kuhta, Marilee Stephens, et Fay B Horak. « Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments ». *Experimental Neurology* 215, n° 2 (février 2009): 334 - 41. doi:10.1016/j.expneurol.2008.10.019.
- . « Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments ». *Experimental Neurology* 215, n° 2 (février 2009): 334 - 41. doi:10.1016/j.expneurol.2008.10.019.
- Jacobs, J V, J S Lou, J A Kraakevik, et F B Horak. « The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease ». *Neuroscience* 164, n° 2 (1 décembre 2009): 877-85. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.08.002.
- Jin, Yu, Bettina Olk, et Claus C Hilgetag. « Contributions of human parietal and frontal cortices to attentional control during conflict resolution: a 1-Hz offline rTMS study ». *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale* 205, n° 1 (août 2010): 131-38. doi:10.1007/s00221-010-2336-x.
- Karachi, Carine, David Grabli, Frédéric A Bernard, Dominique Tandé, Nicolas Wattiez, Hayat Belaid, Eric Bardinnet, et al. « Cholinergic mesencephalic neurons are involved

- in gait and postural disorders in Parkinson disease ». *The Journal of Clinical Investigation* 120, n° 8 (2 août 2010): 2745-54. doi:10.1172/JCI42642.
- Kleshchevnikov, A. M. « Synaptic Plasticity in the Hippocampus during Afferent Activation Reproducing the Pattern of the Theta Rhythm (theta Plasticity) ». *Neuroscience and Behavioral Physiology* 29, n° 2 (avril 1999): 185-96.
- Koch, Giacomo, Michele Franca, Miguel Fernandez Del Olmo, Binith Cheeran, Rosemary Milton, Maria Alvarez Saucó, et John C. Rothwell. « Time Course of Functional Connectivity between Dorsal Premotor and Contralateral Motor Cortex during Movement Selection ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 26, n° 28 (12 juillet 2006): 7452 - 59. doi:10.1523/JNEUROSCI.1158-06.2006.
- Kolev, V, J Yordanova, M Schürmann, et E Başar. « Increased frontal phase-locking of event-related alpha oscillations during task processing ». *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology* 39, n° 2-3 (janvier 2001): 159-65.
- Kühn, Andrea A., David Williams, Andreas Kupsch, Patricia Limousin, Marwan Hariz, Gerd-Helge Schneider, Kielan Yarrow, et Peter Brown. « Event-Related Beta Desynchronization in Human Subthalamic Nucleus Correlates with Motor Performance ». *Brain: A Journal of Neurology* 127, n° Pt 4 (avril 2004): 735-46. doi:10.1093/brain/awh106.
- Kuypers, H G, et D G Lawrence. « Cortical projections to the red nucleus and the brain stem in the Rhesus monkey ». *Brain Research* 4, n° 2 (mars 1967): 151-88.
- la Fougère, Christian, Andreas Zwergal, Axel Rominger, Stefan Förster, Gunther Fesl, Marianne Dieterich, Thomas Brandt, Michael Strupp, Peter Bartenstein, et Klaus Jahn. « Real versus imagined locomotion: a [18F]-FDG PET-fMRI comparison ». *NeuroImage* 50, n° 4 (1 mai 2010): 1589-98. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.12.060.
- Larson, J., D. Wong, et G. Lynch. « Patterned Stimulation at the Theta Frequency Is Optimal for the Induction of Hippocampal Long-Term Potentiation ». *Brain Research* 368, n° 2 (19 mars 1986): 347-50.
- Lebold, Chad A, et Q J Almeida. « An evaluation of mechanisms underlying the influence of step cues on gait in Parkinson's disease ». *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 18, n° 6 (juin 2011): 798-802. doi:10.1016/j.jocn.2010.07.151.
- Lee, D. « Effects of exogenous and endogenous attention on visually guided hand movements ». *Brain Research. Cognitive Brain Research* 8, n° 2 (16 juillet 1999): 143-56.
- Lefaucheur, J-P, N André-Obadia, E Poulet, H Devanne, E Haffen, A Londero, B Cretin, et al. « [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): Safety and therapeutic indications] ». *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 41, n° 5 - 6 (décembre 2011): 221 - 95. doi:10.1016/j.neucli.2011.10.062.
- Lefaucheur, J. -P., N. André-Obadia, E. Poulet, H. Devanne, E. Haffen, A. Londero, B. Cretin, et al. « Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques ». *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 41, n° 5 - 6 (décembre 2011): 221-95. doi:10.1016/j.neucli.2011.10.062.
- Lewis, Simon J.G., et Roger A. Barker. « A pathophysiological model of freezing of gait in

- Parkinson's disease ». *Parkinsonism & Related Disorders* 15, n° 5 (juin 2009): 333-38. doi:10.1016/j.parkreldis.2008.08.006.
- Liang, Christine L., Beau M. Ances, Joanna E. Perthen, Farshad Moradi, Joy Liao, Giedrius T. Buracas, Susan R. Hopkins, et Richard B. Buxton. « Luminance Contrast of a Visual Stimulus Modulates the BOLD Response More than the Cerebral Blood Flow Response in the Human Brain ». *NeuroImage* 64 (1 janvier 2013): 104 - 11. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.08.077.
- Lin, Yin-Chou, Wen-Chuin Hsu, Chih-Kuan Wu, Wei-Han Chang, Katie Pei-Hsuan Wu, et Alice M. K. Wong. « Comparison of Motor Performance of Upper and Lower Extremities in Dual-Task Tests in Patients with Mild Alzheimer's Dementia ». *Aging Clinical and Experimental Research*, 4 septembre 2015. doi:10.1007/s40520-015-0441-1.
- Lundin-Olsson, Lillemor, Lars Nyberg, et Yngve Gustafson. « "Stops walking when talking" as a predictor of falls in elderly people ». *The Lancet* 349, n° 9052 (1 mars 1997): 617. doi:10.1016/S0140-6736(97)24009-2.
- Lyoo, Chul Hyung, Sargo Aalto, Juha O Rinne, Ki Ook Lee, Seung Hun Oh, Jin Woo Chang, et Myung Sik Lee. « Different cerebral cortical areas influence the effect of subthalamic nucleus stimulation on parkinsonian motor deficits and freezing of gait ». *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* 22, n° 15 (15 novembre 2007): 2176-82. doi:10.1002/mds.21609.
- Macht, Michael, Yvonne Kaussner, Jens Carsten Möller, Karin Stiasny-Kolster, Karla Maria Eggert, Hans-Peter Krüger, et Heiner Ellgring. « Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 22, n° 7 (15 mai 2007): 953-56. doi:10.1002/mds.21458.
- MacKinnon, Colum D, Dennis Bissig, Julie Chiusano, Emily Miller, Laura Rudnick, Candice Jager, Yunhui Zhang, Marie-Laure Mille, et Mark W Rogers. « Preparation of anticipatory postural adjustments prior to stepping ». *Journal of Neurophysiology* 97, n° 6 (juin 2007): 4368-79. doi:10.1152/jn.01136.2006.
- Magistris, M. R., K. M. Rösler, A. Truffert, et J. P. Myers. « Transcranial Stimulation Excites Virtually All Motor Neurons Supplying the Target Muscle. A Demonstration and a Method Improving the Study of Motor Evoked Potentials ». *Brain: A Journal of Neurology* 121 (Pt 3) (mars 1998): 437-50.
- Maillet, Audrey, Stéphane Thobois, Valérie Fraix, Jérôme Redouté, Didier Le Bars, Franck Lavenne, Philippe Derost, et al. « Neural Substrates of Levodopa-Responsive Gait Disorders and Freezing in Advanced Parkinson's Disease: A Kinesthetic Imagery Approach ». *Human Brain Mapping* 36, n° 3 (mars 2015): 959 - 80. doi:10.1002/hbm.22679.
- Maki, Brian E, et William E McIlroy. « Control of rapid limb movements for balance recovery: age-related changes and implications for fall prevention ». *Age and Ageing* 35 Suppl 2 (septembre 2006): ii12-18. doi:10.1093/ageing/afl078.
- Malcolm, Matt P., et Roger J. Paxton. « HIGH FREQUENCY REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION EFFECTS ON MOTOR INTRACORTICAL NEUROPHYSIOLOGY: A SHAM-CONTROLLED INVESTIGATION ». *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, 16 juillet 2015. doi:10.1097/WNP.000000000000203.
- Malenka, R. C., et R. A. Nicoll. « Long-Term Potentiation--a Decade of Progress? » *Science*

- (New York, N.Y.) 285, n° 5435 (17 septembre 1999): 1870-74.
- MALING, H M, et G H ACHESON. « Righting and other postural activity in low-decerebrate and in spinal cats after d-amphetamine ». *Journal of Neurophysiology* 9 (septembre 1946): 379-86.
- Marinelli, Lucio, Arnaldo Piccardo, Laura Mori, Silvia Morbelli, Nicola Girtler, Antonio Castaldi, Agnese Picco, et al. « Orbitofrontal 18F-DOPA Uptake and Movement Preparation in Parkinson's Disease, Orbitofrontal 18F-DOPA Uptake and Movement Preparation in Parkinson's Disease ». *Parkinson's Disease, Parkinson's Disease* 2015, 2015 (11 juin 2015): e180940. doi:10.1155/2015/180940, 10.1155/2015/180940.
- Marple-Horvat, D E, A J Amos, D M Armstrong, et J M Criado. « Changes in the discharge patterns of cat motor cortex neurones during unexpected perturbations of on-going locomotion ». *The Journal of Physiology* 462 (mars 1993): 87-113.
- Massion, J. « Movement, posture and equilibrium: interaction and coordination ». *Progress in Neurobiology* 38, n° 1 (1992): 35-56.
- Matsumura, M., A. Nambu, Y. Yamaji, K. Watanabe, H. Imai, M. Inase, H. Tokuno, et M. Takada. « Organization of Somatic Motor Inputs from the Frontal Lobe to the Pedunculopontine Tegmental Nucleus in the Macaque Monkey ». *Neuroscience* 98, n° 1 (2000): 97-110.
- Mochizuki, Hitoshi, Ying-Zu Huang, et John C Rothwell. « Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex ». *The Journal of Physiology* 561, n° 1 (15 novembre 2004): 331 - 38. doi:10.1113/jphysiol.2004.072843.
- Monchi, Oury, Michael Petrides, Julien Doyon, Ronald B Postuma, Keith Worsley, et Alain Dagher. « Neural bases of set-shifting deficits in Parkinson's disease ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 24, n° 3 (21 janvier 2004): 702-10. doi:10.1523/JNEUROSCI.4860-03.2004.
- Moradi, Farshad, Giedrius T. Buračas, et Richard B. Buxton. « Attention Strongly Increases Oxygen Metabolic Response to Stimulus in Primary Visual Cortex ». *NeuroImage* 59, n° 1 (2 janvier 2012): 601-7. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.07.078.
- Moradi, Farshad, et Richard B. Buxton. « Adaptation of Cerebral Oxygen Metabolism and Blood Flow and Modulation of Neurovascular Coupling with Prolonged Stimulation in Human Visual Cortex ». *NeuroImage* 82 (15 novembre 2013): 182 - 89. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.05.110.
- Moreau, C, L Defebvre, S Bleuse, J L Blatt, A Duhamel, B R Bloem, A Destée, et P Krystkowiak. « Externally provoked freezing of gait in open runways in advanced Parkinson's disease results from motor and mental collapse ». *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)* 115, n° 10 (octobre 2008): 1431 - 36. doi:10.1007/s00702-008-0099-3.
- Morris, M E, R Ianssek, T A Matyas, et J J Summers. « Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms ». *Brain: A Journal of Neurology* 119 (Pt 2) (avril 1996): 551-68.
- . « The pathogenesis of gait hypokinesia in Parkinson's disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 117 (Pt 5) (octobre 1994): 1169-81.
- Müller, Martijn L.T.M., et Nicolaas I. Bohnen. « Cholinergic Dysfunction in Parkinson's Disease ». *Current neurology and neuroscience reports* 13, n° 9 (septembre 2013): 377. doi:10.1007/s11910-013-0377-9.

- Naismith, Sharon L, James M Shine, et Simon J G Lewis. « The specific contributions of set-shifting to freezing of gait in Parkinson's disease ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25, n° 8 (15 juin 2010): 1000 - 1004. doi:10.1002/mds.23005.
- Nakamura, T., K. Meguro, et H. Sasaki. « Relationship between Falls and Stride Length Variability in Senile Dementia of the Alzheimer Type ». *Gerontology* 42, n° 2 (1996): 108-13.
- Nandi, Dipankar, Tipu Z Aziz, Nir Giladi, Jonathan Winter, et John F Stein. « Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunclopontine nucleus ». *Brain: A Journal of Neurology* 125, n° Pt 11 (novembre 2002): 2418-30.
- Nandi, Dipankar, Xuguang Liu, Jonathan L Winter, Tipu Z Aziz, et John F Stein. « Deep brain stimulation of the pedunclopontine region in the normal non-human primate ». *Journal of Clinical Neuroscience: Official Journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 9, n° 2 (mars 2002): 170-74. doi:10.1054/jocn.2001.0943.
- Nettekoven, Charlotte, Lukas J. Volz, Martha Kutscha, Eva-Maria Pool, Anne K. Rehme, Simon B. Eickhoff, Gereon R. Fink, et Christian Grefkes. « Dose-Dependent Effects of Theta Burst rTMS on Cortical Excitability and Resting-State Connectivity of the Human Motor System ». *The Journal of Neuroscience* 34, n° 20 (14 mai 2014): 6849-59. doi:10.1523/JNEUROSCI.4993-13.2014.
- Nettekoven, Charlotte, Lukas J. Volz, Martha Leimbach, Eva-Maria Pool, Anne K. Rehme, Simon B. Eickhoff, Gereon R. Fink, et Christian Grefkes. « Inter-individual variability in cortical excitability and motor network connectivity following multiple blocks of rTMS ». *NeuroImage* 118 (septembre 2015): 209 - 18. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.06.004.
- Neva, Jason L., Michael Vesia, Amaya M. Singh, et W. Richard Staines. « Bilateral Primary Motor Cortex Circuitry Is Modulated due to Theta Burst Stimulation to Left Dorsal Premotor Cortex and Bimanual Training ». *Brain Research*, 29 mai 2015. doi:10.1016/j.brainres.2015.05.028.
- Nieuwboer, A, P Feys, W de Weerdt, et R Dom. « Is using a cue the clue to the treatment of freezing in Parkinson's disease? » *Physiotherapy Research International: The Journal for Researchers and Clinicians in Physical Therapy* 2, n° 3 (1997): 125-32; discussion 133-34.
- Nieuwboer, A, G Kwakkel, L Rochester, D Jones, E van Wegen, A M Willems, F Chavret, V Hetherington, K Baker, et I Lim. « Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 78, n° 2 (février 2007): 134 - 40. doi:10.1136/jnnp.200X.097923.
- Nieuwboer, Alice, et Nir Giladi. « Characterizing Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Models of an Episodic Phenomenon ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 28, n° 11 (15 septembre 2013): 1509 - 19. doi:10.1002/mds.25683.
- Nutt, John G, Bastiaan R Bloem, Nir Giladi, Mark Hallett, Fay B Horak, et Alice Nieuwboer. « Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon ». *Lancet Neurology* 10, n° 8 (août 2011): 734-44. doi:10.1016/S1474-4422(11)70143-0.
- Okada, Yohei, Takahiko Fukumoto, Katsuhiko Takatori, Koji Nagino, et Koichi Hiraoka. « Variable Initial Swing Side and Prolonged Double Limb Support Represent

- Abnormalities of the First Three Steps of Gait Initiation in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait ». *Frontiers in Neurology* 2 (2011): 85. doi:10.3389/fneur.2011.00085.
- Orlovskii, G. *Neuronal control of locomotion: from mollusc to man*. New York: Oxford University Press, 1999.
- O'Shea, Jacinta, Heidi Johansen-Berg, Danielle Trief, Silke Göbel, et Matthew F S Rushworth. « Functionally specific reorganization in human premotor cortex ». *Neuron* 54, n° 3 (3 mai 2007): 479-90. doi:10.1016/j.neuron.2007.04.021.
- Owen, A M, M James, P N Leigh, B A Summers, C D Marsden, N P Quinn, K W Lange, et T W Robbins. « Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 115 (Pt 6) (décembre 1992): 1727-51.
- Pahapill, P A, et A M Lozano. « The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease ». *Brain: A Journal of Neurology* 123 (Pt 9) (septembre 2000): 1767-83.
- Pascual-Leone, A, J Valls-Solé, J P Brasil-Neto, A Cammarota, J Grafman, et M Hallett. « Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation ». *Neurology* 44, n° 5 (mai 1994): 892-98.
- Pascual-Leone, A, J Valls-Solé, E M Wassermann, et M Hallett. « Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex ». *Brain: a journal of neurology* 117 (Pt 4) (août 1994): 847-58.
- Pelosin, Elisa, Laura Avanzino, Marco Bove, Paola Stramesi, Alice Nieuwboer, et Giovanni Abbruzzese. « Action observation improves freezing of gait in patients with Parkinson's disease ». *Neurorehabilitation and Neural Repair* 24, n° 8 (octobre 2010): 746-52. doi:10.1177/1545968310368685.
- Piallat, B, S Chabardès, N Torres, V Fraix, L Goetz, E Seigneuret, E Bardinet, et al. « Gait is associated with an increase in tonic firing of the sub-cuneiform nucleus neurons ». *Neuroscience* 158, n° 4 (18 février 2009): 1201 - 5. doi:10.1016/j.neuroscience.2008.10.046.
- Playford, E D, I H Jenkins, R E Passingham, J Nutt, R S Frackowiak, et D J Brooks. « Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: a positron emission tomography study ». *Annals of Neurology* 32, n° 2 (août 1992): 151-61. doi:10.1002/ana.410320206.
- Plotnik, Meir, Nir Giladi, et Jeffrey M Hausdorff. « Is Freezing of Gait in Parkinson's Disease a Result of Multiple Gait Impairments? Implications for Treatment ». *Parkinson's Disease* 2012 (2012): 459321. doi:10.1155/2012/459321.
- Polich, John, et Marco D Comerchero. « P3a from visual stimuli: typicality, task, and topography ». *Brain Topography* 15, n° 3 (2003): 141-52.
- Posner, M I, C R Snyder, et B J Davidson. « Attention and the detection of signals ». *Journal of Experimental Psychology* 109, n° 2 (juin 1980): 160-74.
- Raz, Amir, et Jason Buhle. « Typologies of attentional networks ». *Nature Reviews. Neuroscience* 7, n° 5 (mai 2006): 367-79. doi:10.1038/nrn1903.
- Reese, N. B., E. Garcia-Rill, et R. D. Skinner. « The Pedunculopontine Nucleus--Auditory Input, Arousal and Pathophysiology ». *Progress in Neurobiology* 47, n° 2 (octobre 1995): 105-33.
- Rocchi, Laura, Patricia Carlson-Kuhta, Lorenzo Chiari, Kim J Burchiel, Penelope Hogarth, et Fay B Horak. « Effects of Deep Brain Stimulation in the Subthalamic Nucleus or Globus Pallidus Internus on Step Initiation in Parkinson Disease: Laboratory Investigation ». *Journal of Neurosurgery* 117, n° 6 (décembre 2012): 1141 - 49.

- doi:10.3171/2012.8.JNS112006.
- Rolland, Anne-Sophie, Carine Karachi, Marie-Paule Muriel, Etienne C Hirsch, et Chantal François. « Internal pallidum and substantia nigra control different parts of the mesopontine reticular formation in primate ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 26, n° 9 (1 août 2011): 1648 - 56. doi:10.1002/mds.23705.
- Rosenkranz, Karin, et John C. Rothwell. « Spatial Attention Affects Sensorimotor Reorganisation in Human Motor Cortex ». *Experimental Brain Research* 170, n° 1 (mars 2006): 97-108. doi:10.1007/s00221-005-0173-0.
- . « The Effect of Sensory Input and Attention on the Sensorimotor Organization of the Hand Area of the Human Motor Cortex ». *The Journal of Physiology* 561, n° Pt 1 (15 novembre 2004): 307-20. doi:10.1113/jphysiol.2004.069328.
- Rossi, Simone, Mark Hallett, Paolo M Rossini, Alvaro Pascual-Leone, et Safety of TMS Consensus Group. « Safety, Ethical Considerations, and Application Guidelines for the Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Practice and Research ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120, n° 12 (décembre 2009): 2008 - 39. doi:10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- Rothwell, John C. « Using transcranial magnetic stimulation methods to probe connectivity between motor areas of the brain ». *Human Movement Science, EWOMS 2009: The European Workshop on Movement Science*, 30, n° 5 (octobre 2011): 906 - 15. doi:10.1016/j.humov.2010.07.007.
- Samuel, M, A O Ceballos-Baumann, J Blin, T Uema, H Boecker, R E Passingham, et D J Brooks. « Evidence for lateral premotor and parietal overactivity in Parkinson's disease during sequential and bimanual movements. A PET study ». *Brain: A Journal of Neurology* 120 (Pt 6) (juin 1997): 963-76.
- Sanger, T. D., D. Tarsy, et A. Pascual-Leone. « Abnormalities of Spatial and Temporal Sensory Discrimination in Writer's Cramp ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 16, n° 1 (janvier 2001): 94-99.
- Schell, G R, et P L Strick. « The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 4, n° 2 (février 1984): 539-60.
- Schluter, N D, M F Rushworth, R E Passingham, et K R Mills. « Temporary Interference in Human Lateral Premotor Cortex Suggests Dominance for the Selection of Movements. A Study Using Transcranial Magnetic Stimulation ». *Brain: A Journal of Neurology* 121 (Pt 5) (mai 1998): 785-99.
- Schmahmann, J D, et D N Pandya. « Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey ». *The Journal of Comparative Neurology* 289, n° 1 (1 novembre 1989): 53 - 73. doi:10.1002/cne.902890105.
- Schweder, Patrick M, Peter C Hansen, Alex L Green, Gerardine Quaghebeur, John Stein, et Tipu Z Aziz. « Connectivity of the pedunclopontine nucleus in parkinsonian freezing of gait ». *Neuroreport* 21, n° 14 (6 octobre 2010): 914 - 16. doi:10.1097/WNR.0b013e32833ce5f1.
- Shallice, T, et P Burgess. « The domain of supervisory processes and temporal organization of behaviour ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 351, n° 1346 (29 octobre 1996): 1405-11; discussion 1411-12.

- doi:10.1098/rstb.1996.0124.
- Sheridan, Pamela L., Judi Solomont, Neil Kowall, et Jeffrey M. Hausdorff. « Influence of Executive Function on Locomotor Function: Divided Attention Increases Gait Variability in Alzheimer's Disease ». *Journal of the American Geriatrics Society* 51, n° 11 (novembre 2003): 1633-37.
- Shimamoto, H, K Takasaki, M Shigemori, T Imaizumi, M Ayabe, et H Shoji. « Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease ». *Journal of Neurology* 248 Suppl 3 (septembre 2001): III48-52.
- Shine, James M, Elie Matar, Philip B Ward, Samuel J Bolitho, Moran Gilat, Mark Pearson, Sharon L Naismith, et Simon J G Lewis. « Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease ». *Brain: a journal of neurology*, 12 mars 2013. doi:10.1093/brain/awt049.
- Shine, James M, Elie Matar, Philip B Ward, Michael J Frank, Ahmed A Moustafa, Mark Pearson, Sharon L Naismith, et Simon J G Lewis. « Freezing of Gait in Parkinson's Disease Is Associated with Functional Decoupling between the Cognitive Control Network and the Basal Ganglia ». *Brain: A Journal of Neurology*, 18 octobre 2013. doi:10.1093/brain/awt272.
- Shine, James M, Philip B Ward, Sharon L Naismith, Mark Pearson, et Simon J G Lewis. « Utilising functional MRI (fMRI) to explore the freezing phenomenon in Parkinson's disease ». *Journal of clinical neuroscience: official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 18, n° 6 (juin 2011): 807-10. doi:10.1016/j.jocn.2011.02.003.
- Shine, J M, S L Naismith, et S J G Lewis. « The differential yet concurrent contributions of motor, cognitive and affective disturbance to freezing of gait in Parkinson's disease ». *Clinical neurology and neurosurgery*, 23 juillet 2012. doi:10.1016/j.clineuro.2012.06.027.
- Shine, J M, S L Naismith, N C Palavra, S J G Lewis, S T Moore, V Dilda, et T R Morris. « Attentional set-shifting deficits correlate with the severity of freezing of gait in Parkinson's disease ». *Parkinsonism & related disorders*, 17 août 2012. doi:10.1016/j.parkreldis.2012.07.015.
- Siebert, Sandy, Maria Herrojo Ruiz, Christof Brücke, Julius Huebl, Gerd-Helge Schneider, Markus Ullsperger, et Andrea A. Kühn. « Error Signals in the Subthalamic Nucleus Are Related to Post-Error Slowing in Patients with Parkinson's Disease ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 60 (novembre 2014): 103-20. doi:10.1016/j.cortex.2013.12.008.
- Snijders, Anke H, Inge Leunissen, Maaike Bakker, Sebastiaan Overeem, Rick C Helmich, Bastiaan R Bloem, et Ivan Toni. « Gait-Related Cerebral Alterations in Patients with Parkinson's Disease with Freezing of Gait ». *Brain: A Journal of Neurology* 134, n° Pt 1 (janvier 2011): 59-72. doi:10.1093/brain/awq324.
- Snijders, Anke H, Maarten J Nijkrake, Maaike Bakker, Marten Munneke, Carina Wind, et Bastiaan R Bloem. « Clinimetrics of freezing of gait ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23 Suppl 2 (2008): S468 - 74. doi:10.1002/mds.22144.
- Spildooren, Joke, Sarah Vercruyse, Kaat Desloovere, Wim Vandenberghe, Eric Kerckhofs, et Alice Nieuwboer. « Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 25, n° 15 (15 novembre 2010): 2563-70. doi:10.1002/mds.23327.

- Stefani, Alessandro, Andres M Lozano, Antonella Peppe, Paolo Stanzione, Salvatore Galati, Domenicantonio Tropepi, Mariangela Pierantozzi, Livia Brusa, Eugenio Scarnati, et Paolo Mazzone. « Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease ». *Brain: a journal of neurology* 130, n° Pt 6 (juin 2007): 1596-1607. doi:10.1093/brain/awl346.
- Stein, J F, et M Glickstein. « Role of the cerebellum in visual guidance of movement ». *Physiological Reviews* 72, n° 4 (octobre 1992): 967-1017.
- Stokes, Mark G., Christopher D. Chambers, Ian C. Gould, Therese English, Elizabeth McNaught, Odette McDonald, et Jason B. Mattingley. « Distance-Adjusted Motor Threshold for Transcranial Magnetic Stimulation ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118, n° 7 (juillet 2007): 1617-25. doi:10.1016/j.clinph.2007.04.004.
- Stroop, J. R. « Studies of interference in serial verbal reactions. » *Journal of Experimental Psychology* 18, n° 6 (1935): 643-62. doi:10.1037/h0054651.
- Suppa, A, M Bologna, F Gilio, C Lorenzano, J C Rothwell, et A Berardelli. « Preconditioning Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of Premotor Cortex Can Reduce but Not Enhance Short-Term Facilitation of Primary Motor Cortex ». *Journal of Neurophysiology* 99, n° 2 (février 2008): 564-70. doi:10.1152/jn.00753.2007.
- Swann, Nicole, Nitin Tandon, Ryan Canolty, Timothy M. Ellmore, Linda K. McEvoy, Stephen Dreyer, Michael DiSano, et Adam R. Aron. « Intracranial EEG Reveals a Time- and Frequency-Specific Role for the Right Inferior Frontal Gyrus and Primary Motor Cortex in Stopping Initiated Responses ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29, n° 40 (7 octobre 2009): 12675-85. doi:10.1523/JNEUROSCI.3359-09.2009.
- Tan, T, Q J Almeida, et F Rahimi. « Proprioceptive deficits in Parkinson's disease patients with freezing of gait ». *Neuroscience*, 1 juillet 2011. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.06.071.
- Tard, C., A. Delval, D. Devos, R. Lopes, P. Lenfant, K. Dujardin, C. Hossein-Foucher, et al. « Brain Metabolic Abnormalities during Gait with Freezing in Parkinson's Disease ». *Neuroscience* 307 (1 septembre 2015): 281 - 301. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.08.063.
- Tard, C, K Dujardin, J-L Bourriez, P Derambure, L Defebvre, et A Delval. « Stimulus-Driven Attention Modulates the Release of Anticipatory Postural Adjustments during Step Initiation ». *Neuroscience* 247C (17 mai 2013): 25 - 34. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.05.015.
- Tard, Céline, Arnaud Delval, Alain Duhamel, Caroline Moreau, David Devos, Luc Defebvre, et Kathy Dujardin. « Specific Attentional Disorders and Freezing of Gait in Parkinson's Disease ». *Journal of Parkinson's Disease*, 16 avril 2015. doi:10.3233/JPD-140498.
- Tard, Céline, Kathy Dujardin, Jean-Louis Bourriez, Alain Destée, Philippe Derambure, Luc Defebvre, et Arnaud Delval. « Attention Modulates Step Initiation Postural Adjustments in Parkinson Freezers ». *Parkinsonism & Related Disorders*, 25 décembre 2013. doi:10.1016/j.parkreldis.2013.11.016.
- Tard, Céline, Kathy Dujardin, Amandine Girard, Marion Debaughrien, Philippe Derambure, Luc Defebvre, et Arnaud Delval. « How Does Visuospatial Attention Modulate Motor Preparation during Gait Initiation? » *Experimental Brain Research*, 10 septembre 2015. doi:10.1007/s00221-015-4436-0.

- Tattersall, Timothy L., Peter G. Stratton, Terry J. Coyne, Raymond Cook, Paul Silberstein, Peter A. Silburn, François Windels, et Pankaj Sah. « Imagined Gait Modulates Neuronal Network Dynamics in the Human Pedunculopontine Nucleus ». *Nature Neuroscience* 17, n° 3 (mars 2014): 449-54. doi:10.1038/nn.3642.
- Thevathasan, Wesley, Michael H Cole, Cara L Graepel, Jonathan A Hyam, Ned Jenkinson, John-Stuart Brittain, Terry J Coyne, et al. « A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation ». *Brain: a journal of neurology* 135, n° Pt 5 (mai 2012): 1446-54. doi:10.1093/brain/aws039.
- Thevathasan, Wesley, Terry J Coyne, Jonathan A Hyam, Graham Kerr, Ned Jenkinson, Tipu Z Aziz, et Peter A Silburn. « Pedunculopontine nucleus stimulation improves gait freezing in Parkinson disease ». *Neurosurgery* 69, n° 6 (décembre 2011): 1248-53; discussion 1254. doi:10.1227/NEU.0b013e31822b6f71.
- Tomlinson, Claire L., Smitaa Patel, Charmaine Meek, Clare P. Herd, Carl E. Clarke, Rebecca Stowe, Laila Shah, et al. « Physiotherapy Intervention in Parkinson's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 345 (2012): e5004.
- Tranulis, C., B. Guéguen, A. Pham-Scottez, M. N. Vacheron, G. Cabelguen, A. Costantini, G. Valero, et A. Galinovski. « Motor Threshold in Transcranial Magnetic Stimulation: Comparison of Three Estimation Methods ». *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 36, n° 1 (février 2006): 1-7. doi:10.1016/j.neucli.2006.01.005.
- Traub, M M, J C Rothwell, et C D Marsden. « Anticipatory postural reflexes in Parkinson's disease and other akinetic-rigid syndromes and in cerebellar ataxia ». *Brain: A Journal of Neurology* 103, n° 2 (juin 1980): 393-412.
- Ullsperger, Markus, Adrian G. Fischer, Roland Nigbur, et Tanja Endrass. « Neural Mechanisms and Temporal Dynamics of Performance Monitoring ». *Trends in Cognitive Sciences* 18, n° 5 (mai 2014): 259-67. doi:10.1016/j.tics.2014.02.009.
- Valls-Solé, Josep, Markus Kofler, Hatice Kumru, Juan Manuel Castellote, et Maria Teresa Sanegre. « Startle-induced reaction time shortening is not modified by prepulse inhibition ». *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale* 165, n° 4 (septembre 2005): 541-48. doi:10.1007/s00221-005-2332-8.
- Vandenbossche, J., N. Deroost, E. Soetens, P. Zeischka, J. Spildooren, S. Vercruysse, A. Nieuwboer, et E. Kerckhofs. « Conflict and freezing of gait in Parkinson's disease: support for a response control deficit ». *Neuroscience* 206 (29 mars 2012): 144-54. doi:10.1016/j.neuroscience.2011.12.048.
- Vandenbossche, Jochen, Natacha Deroost, Eric Soetens, Joke Spildooren, Sarah Vercruysse, Alice Nieuwboer, et Eric Kerckhofs. « Freezing of Gait in Parkinson Disease Is Associated with Impaired Conflict Resolution ». *Neurorehabilitation and Neural Repair* 25, n° 8 (octobre 2011): 765-73. doi:10.1177/1545968311403493.
- van de Ruit, Mark, et Michael J. Grey. « The TMS Map Scales with Increased Stimulation Intensity and Muscle Activation ». *Brain Topography*, 4 septembre 2015. doi:10.1007/s10548-015-0447-1.
- Van Zomeren A.H. and Brouwer W.H. *Clinical neuropsychology of attention*. Oxford University Press, Oxford., 1994.
- Verstynen, Timothy, Kevin Jarbo, Sudhir Pathak, et Walter Schneider. « In vivo mapping of microstructural somatotopies in the human corticospinal pathways ». *Journal of Neurophysiology* 105, n° 1 (janvier 2011): 336-46. doi:10.1152/jn.00698.2010.

- Vidailhet, M, F Stocchi, J C Rothwell, P D Thompson, B L Day, D J Brooks, et C D Marsden. « The Bereitschaftspotential preceding simple foot movement and initiation of gait in Parkinson's disease ». *Neurology* 43, n° 9 (septembre 1993): 1784-88.
- Whitehouse, P. J., J. C. Hedreen, C. L. White, et D. L. Price. « Basal Forebrain Neurons in the Dementia of Parkinson Disease ». *Annals of Neurology* 13, n° 3 (mars 1983): 243-48. doi:10.1002/ana.410130304.
- Wischnewski, Miles, et Dennis J. L. G. Schutter. « Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans ». *Brain Stimulation* 8, n° 4 (août 2015): 685-92. doi:10.1016/j.brs.2015.03.004.
- Wise, S P, D Boussaoud, P B Johnson, et R Caminiti. « Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations ». *Annual Review of Neuroscience* 20 (1997): 25-42. doi:10.1146/annurev.neuro.20.1.25.
- Y. Brenière, et M. C. Do. *Journal de biophysique et de biomecanique*. Vol. 11,4,161-67. [Montrouge, France?]: Gauthier-Villars, 1987.
- Yogev, Galit, Nir Giladi, Chava Peretz, Shmuel Springer, Ely S Simon, et Jeffrey M Hausdorff. « Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? » *The European Journal of Neuroscience* 22, n° 5 (septembre 2005): 1248-56. doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04298.x.
- Yogev-Seligmann, Galit, Jeffrey M Hausdorff, et Nir Giladi. « The role of executive function and attention in gait ». *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society* 23, n° 3 (15 février 2008): 329 - 42; quiz 472. doi:10.1002/mds.21720.
- Zattara, M, et S Bouisset. « [Chronometric study of a posturo-kinetic program associated with voluntary movement] ». *Journal De Physiologie* 81, n° 1 (1986): 14-16.