



HAL
open science

Troubles du contrôle postural dans la Maladie de Parkinson. Apport de l'étude des saccades oculaires et implication de la région locomotrice mésencéphalique, à l'interface entre contrôle moteur automatique, volontaire et vigilance

Claire Ewencyk

► **To cite this version:**

Claire Ewencyk. Troubles du contrôle postural dans la Maladie de Parkinson. Apport de l'étude des saccades oculaires et implication de la région locomotrice mésencéphalique, à l'interface entre contrôle moteur automatique, volontaire et vigilance. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2016. Français. NNT : 2016PA066246 . tel-01439166

HAL Id: tel-01439166

<https://theses.hal.science/tel-01439166>

Submitted on 18 Jan 2017

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

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

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale Cerveau-Cognition-Comportement ED3C

UMR S 1127, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225/ Directeur : Pr A. Brice

Equipe « mouvements anormaux et ganglions de la base : physiopathologie et thérapeutique expérimentale », Pr M. Vidailhet et S. Lehericy

Troubles du contrôle postural dans la Maladie de Parkinson

*Apport de l'étude des saccades oculaires et implication de la
région locomotrice mésencéphalique, à l'interface entre
contrôle moteur automatique, volontaire et vigilance*

Par Claire EWENCZYK

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par le Pr Marie VIDAILHET

Co-dirigée par le Dr Marie-Laure WELTER

Présentée et soutenue publiquement le 29 septembre 2016, devant un jury composé de :

M. le Pr. Éric PAUTAS	Président
M. le Pr. Dominique GUEHL	Rapporteur
M. le Pr. Luc DEFEBVRE	Rapporteur
M. le Pr. Manh-Cuong DO	Examineur
Mme le Dr. Marie-Laure WELTER	Co-directeur
Mme le Pr. Marie VIDAILHET	Directeur
Mr le Dr. David GRABLI	Invité



A mon cher amour, Olivier Rosenwald

A Noé et Ethel, mes enfants extraordinaires

A Evelyne et Daniel, Raphaël et Ingrid, Benjamin-Samuel, les piliers de ma vie

A ma mémé Laure qui ne me quitte jamais

Remerciements

Je remercie le Pr. Éric Pautas d'avoir accepté de présider ce jury, ainsi que le Pr. Dominique Guehl et le Pr. Luc Defebvre d'avoir accepté de consacrer du temps pour juger ce travail. Je souhaite remercier le Pr. Manh-Cuong Do pour ses conseils sur l'analyse neurophysiologique de la marche, et d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Je remercie également...

Sophie Rivaud, qui me mit le pied à l'étrier des mouvements oculaires et des statistiques. Tu fus un soutien indispensable !

Bertrand Gaynard, pour ses précieux conseils, son expertise inestimable de neuroanatomiste.

Cécile Galléa ! J'ai appris de ta rigueur scientifique, admiré ta capacité de travail. Merci pour tes encouragements permanents, et pour la qualité de ton travail en imagerie fonctionnelle. Je remercie aussi Maïa, qui, du haut de ses quelques semaines, a très gentiment participé à nos réunions.

Salma Mesmoudi, avec qui j'ai fait un bond quantique dans l'univers des statistiques. Ce ne fut pas toujours simple, mais j'en retire une grande richesse. Je te remercie pour ta rigueur, ta patience et ta gentillesse.

La Fondation pour la Recherche Médicale, pour m'avoir permis de réaliser ce travail.

L'équipe du Centre d'Investigation Clinique (Jean-Christophe Corvol, Christine Rémy), qui fut d'une grande efficacité pour la logistique de ce protocole complexe, ainsi que Cécile Gaudebout qui fut une attachée de recherche clinique hors-pair.

David Grabli, pour ton soutien, ton amitié, et pour avoir accepté l'invitation à participer au jury.

Marie-Laure Welter, pour avoir co-dirigé ce travail, ton expertise et tes conseils concernant l'analyse neurophysiologique de la marche. Merci pour ton soutien. Je suis heureuse d'être aujourd'hui à la ligne d'arrivée, à tes côtés.

Marie Vidailhet, d'abord de m'avoir d'abord inspirée comme clinicienne, puis guidée de la fin de mon internat, au clinicat, jusqu'à cette thèse. Tu fus en permanence attentive au bon déroulement de mon parcours.

Ceux et celles qui ont aidé, soutenu, relu, traduit, conseillé, compati, en bref vécu avec moi cette période de travail intense et souvent de doute, Delphine Héron, Alexandra Durr, Alexis Brice, Hélène Ewencyk, Marylin Ewencyk, Marie-Lorraine Monin, Cécile Hubsch, Adèle Demain, Pierre Pouget, Clarisse Longo dos Santos, Amine El-Hélou, Adrien Caron, Elodie Hainque, Marianne, Jean-Claude, Valérie et Didier Rosenwald...

Olivier, tu as pallié à mes absences, tu m'as encouragée sans faillir, jusqu'à relire ce manuscrit ! Il était bien légitime que tu y mettes une petite touche personnelle...



Sommaire

REMERCIEMENTS	2
SOMMAIRE	4
TABLE DES ABREVIATIONS	7
AVANT-PROPOS	9
PARTIE 1 : CADRE THEORIQUE	11
I. NEUROPHYSIOLOGIE DE LA MARCHÉ ET DU CONTRÔLE POSTURAL	11
A. Principes généraux	11
• Définitions	11
• Le contrôle postural, une compétence motrice complexe	11
• Des contrôles volontaires et automatiques : vue d'ensemble	12
○ Des contrôles automatiques à l'étage médullaire	12
○ Points de jonction entre motricité volontaire et automatique	13
B. Bases neurales du contrôle postural et de la locomotion	14
• La région locomotrice mésencéphalique	14
○ Localisation et cytochimie.....	14
○ Réseaux anatomiques	15
○ La MLR est un modulateur de tonus et de locomotion	19
○ Autres fonctions motrices chez l'homme	22
• La MLR est sous la dépendance des ganglions de la base	23
• Contribution des aires corticales au contrôle postural.....	25
○ Modèle fonctionnel de réseaux posturaux impliquant le cortex	25
○ Arguments comportementaux de l'implication du cortex.....	26
○ Aires corticales impliquées.....	27
C. Les troubles du contrôle postural dans la maladie de Parkinson	30
• Des symptômes invalidants responsables de morbi-mortalité.	30
• Le modèle lésionnel de Braak : les corps de Lewy	31
• Conséquences fonctionnelles et cliniques de la dénervation dopaminergique..	33
○ Neurophysiologie des ganglions de la bases.....	33
○ Déplétion dopaminergique et anomalies oscillatoires	34
○ La mystérieuse influence des stimuli externes	35
• Atteinte du système cholinergique, corrélats cliniques.....	36
○ La dysfonction cholinergique cérébrale.....	36
○ PPN et contrôle postural	37
D. Initiation de la marche et méthodes d'analyse clinique du contrôle postural	40

•	Initiation de la marche	40
○	Les phases de l'initiation de la marche	40
○	Chez les sujets parkinsoniens	43
•	Méthodes d'analyse cliniques du contrôle postural	43
II.	SACCADES OCULAIRES	45
A.	<i>Principes généraux</i>	45
B.	<i>Saccades visuellement guidées et antisaccades</i>	46
C.	<i>Bases neurales du contrôle saccadique.....</i>	48
•	La voie visuelle rétino-tectale et la voie rétino-géniculo-corticale.....	48
•	Principales régions pré-oculomotrices du tronc cérébral.....	49
○	Le générateur de saccades.....	49
○	Le colliculus supérieur	50
○	La MLR	51
•	Ganglions de la base et saccades volontaires	54
•	Aires corticales oculomotrices	55
○	Aires oculomotrices spécifiques.....	55
○	Aires corticales non spécifiques au contrôle oculomoteur.....	57
D.	<i>Troubles du contrôle saccadique chez la personne âgée et dans la MP.....</i>	58
•	Chez la personne âgée	58
•	Dans la maladie de Parkinson	59
III.	SYNTHESE ET OBJECTIFS	61
PARTIE 2 :	TRAVAIL EXPERIMENTAL	63
I.	ARTICLE 1 : GAZE, GAIT AND POSTURAL CONTROL IN PARKINSON'S DISEASE	63
A.	<i>Article 1.....</i>	64
II.	ARTICLE 2 : PEDUNCULOPONTINE NETWORK DYSFUNCTION IN PARKINSON'S DISEASE WITH POSTURAL CONTROL AND SLEEP DISORDERS.....	66
A.	<i>Introduction, objectifs et méthodes</i>	66
B.	<i>Article 2.....</i>	67
PARTIE 3 :	DISCUSSION GENERALE	69
I.	RAPPELS DES PRINCIPAUX RESULTATS	69
II.	SUBSTRATS NEUROPHYSIOLOGIQUES ET NEUROANATOMIQUES DES ASPECTS VOLITIONNELS DES TROUBLES DU CONTROLE POSTURAL DANS LA MP	70
A.	<i>Allongement de la durée de l'APA, du stand-walk-sit time et trouble d'initiation motrice</i>	70
•	L'allongement de la durée de l'APA sous traitement reflète un processus non dopaminergique	70
•	Apport de l'étude des antisaccades	72
B.	<i>La dysfonction du réseau SMA-PPN et préSMA-PPN</i>	73

III. RELATIONS ENTRE INSTABILITE POSTURALE, TROUBLES DU SOMMEIL/VIGILANCE ET TROUBLES DYSEXECUTIFS	74
A. <i>Instabilité posturale et troubles du sommeil.....</i>	74
B. <i>Instabilité posturale et troubles dysexécutifs.....</i>	74
IV. DYSFONCTION DU PPN DANS LA MP ET FONCTIONS CHEZ L’HOMME SAIN: VERS UNE COMPREHENSION INTEGREE	76
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	79
BIBLIOGRAPHIE.....	83
ANNEXES	101
I. REMARQUES STATISTIQUES	101
A. <i>Pour mieux comprendre la PCA et le bootstrap</i>	101
• La PCA.....	101
• Le bootstrap	102
B. <i>Application à nos données cliniques et neurophysiologiques</i>	102
• Données étudiées.....	102
• Interprétation des résultats	103
○ Paramètres expliquant le mieux les patients avec instabilité posturale	103
○ Résultats complémentaires sur les autres paramètres	104
II. NOTES SUR L’ANALYSE DE L’INITIATION DU PAS EN PLATEFORME DE FORCE	105
A. <i>Création d’un algorithme de positionnement automatique des marqueurs.</i>	105
B. <i>Marche normale ou marche rapide ?.....</i>	106
C. <i>Freinage vertical du centre de gravité ?.....</i>	106
III. AUTRES TRAVAUX.....	108
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	111

Table des abréviations

Certaines abréviations sont utilisées en langue anglaise, en raison de leur usage courant.

APA	Ajustements posturaux anticipatoires	
CN	Cuneiform Nucleus	Noyau cunéiforme
CPG	Central Pattern Generator	Générateur central de patron
FEF	Frontal Eye Field	Aire oculomotrice frontale
GPI	Globus pallidus interne	
MLR	Mesencephalic Locomotor Region	Région locomotrice mésencéphalique
MP	Maladie de Parkinson	
PCA	Principal component analysis	Analyse en composante principale
PEF	Parietal Eye Field	Aire oculomotrice pariétale
PPN	Pedunculopontine Nucleus	Noyau pédonculopontin
RBD	REM-sleep behavior disorders	Troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal
SC	Superior colliculus	Colliculus supérieur
SEF	Supplementary Eye Field	Aire oculomotrice supplémentaire
SNc	Substance noire pars compacta	
SNr	Substance noire pars reticulata	
STN	Subthalamic nucleus	Noyau sous-thalamique

Avant-propos

Aujourd'hui, les traitements symptomatiques de la triade motrice de la Maladie de Parkinson (MP), rigidité/akinésie/tremblement, sont nombreux et efficaces. Ce champ de la médecine a vécu deux révolutions, avec la dopathérapie et avec la stimulation cérébrale profonde des noyaux sous-thalamiques.

Toutefois à durée d'évolution égale, certains patients parkinsoniens ont un phénotype plus sévère, marqué par la présence de troubles axiaux (instabilité posturale et difficultés de marche notamment freezing) qui sont la principale source d'invalidité et d'altération de la qualité de vie (Muslimovic *et al.*, 2008). A ce jour, il n'existe pas de traitement efficace de l'instabilité posturale dans la MP. Mieux en comprendre les mécanismes, les substrats anatomo-fonctionnels, découvrir des biomarqueurs physiologiques ou d'imagerie qui permettraient d'en suivre l'évolution voire d'en prédire l'apparition, font partie des grands enjeux thérapeutiques actuels dans la MP.

L'étude des saccades oculaires pourrait apporter un éclairage sur les troubles du contrôle postural dans la MP. Les saccades oculaires sont une tâche motrice pure, affranchie d'interférences somnethésiques, vestibulaires, émotionnelles. Leur quantification est robuste et reproductible. Certains paradigmes, comme les antisaccades, permettent de moduler la contrainte volitionnelle et ainsi d'étudier finement les processus de sélection/initiation du mouvement. Les structures et réseaux des saccades, largement explorés et élucidés chez le primate, présentent d'importantes homologues avec les réseaux du contrôle postural. Enfin, des altérations des saccades sont présentes dans la MP et prédominent sur les saccades volitionnelles. Dans la MP, on peut supposer qu'une altération du contrôle des saccades oculaires soit associée à un trouble du contrôle postural, notamment pour les ajustements nécessitant une participation cognitive plus importante (initiation, gestion d'obstacles). Toutefois, cette question n'a jamais été encore abordée, et pourrait apporter un éclairage nouveau sur le trouble du contrôle postural dans la maladie de Parkinson.

Les troubles du contrôle postural s'associent à un cortège de symptômes non moteurs, l'ensemble formant un phénotype particulièrement sévère de MP, avec : des troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal (REM-sleep behaviour disorder ou RDB) (Videnovic *et al.*, 2013), des troubles cognitifs (Verbaan *et al.*, 2007; Kelly *et al.*, 2015), et des symptômes anxio-dépressifs (Hassan *et al.*, 2014). Cette association se vérifie de façon

transitive si l'on prend la porte d'entrée des RBD : la présence de RBD est associée à un phénotype « non trémorique de MP » (Romenets *et al.*, 2012), avec plus de chutes (Postuma *et al.*, 2008; Sixel-Doring *et al.*, 2011), de freezing de la marche (Romenets *et al.*, 2012), de troubles cognitifs (Vendette *et al.*, 2007) et de dépression (Romenets *et al.*, 2012). Une meilleure compréhension des troubles du contrôle postural dans la MP passe par une meilleure compréhension de ces co-occurrences.

L'objectif principal de ce travail est de préciser les corrélats neurophysiologiques et anatomo-fonctionnels de l'instabilité posturale dans la MP dans ses aspects volitionnels, en confrontant pour la première fois l'analyse du contrôle postural au paradigme des antisaccades, tout en contrôlant les aspects cognitifs et émotionnels. L'objectif secondaire est de mieux comprendre le substrat des co-occurrences entre troubles du contrôle postural et RBD. Notre parti pris sera de rechercher un point de convergence entre les différents réseaux impliqués dans la posture/locomotion, l'oculomotricité, le sommeil/vigilance. L'analyse des données de la littérature nous amènera à nous concentrer sur la région locomotrice mésencéphalique, qui se situe à l'interface de ces différents réseaux.

Dans une première partie, nous ferons un état des lieux des connaissances sur le contrôle postural et les saccades oculaires chez l'animal, l'homme sain et nous verrons comment ces fonctions sont altérées dans la MP. L'accent sera mis sur les réseaux impliqués dans le contrôle moteur volontaire. Les réseaux de la vigilance et du sommeil seront plus brièvement évoqués au sein de la première partie, et dans le travail expérimental. Nous montrerons comment la région locomotrice mésencéphalique s'intègre dans les trois réseaux contrôle postural/oculomotricité/sommeil-vigilance. Nous détaillerons les méthodes utilisées dans ce travail, en particulier l'étude de l'initiation du pas en plateforme de force. Dans une seconde partie, nous exposerons nos travaux expérimentaux, qui confrontent une analyse clinique et neurophysiologique multimodale (contrôle postural/locomotion, saccades réflexes/volitionnelles, sommeil/vigilance) à différents réseaux fonctionnels de la région locomotrice mésencéphalique.

Dans ce travail, j'ai été responsable de l'inclusion des malades et des témoins, de leur examen clinique, de l'analyse neurophysiologique sur plateforme de force. En collaboration avec les chercheurs responsables des enregistrements des mouvements oculaires (S. Rivaud, B. Gaymard), et de l'IRM fonctionnelle (C. Galléa), j'ai réalisé l'analyse et la synthèse de l'ensemble des résultats.

PARTIE 1 : CADRE THEORIQUE

I. NEUROPHYSIOLOGIE DE LA MARCHE ET DU CONTROLE POSTURAL

A. Principes généraux

- **Définitions**

Le maintien d'une posture stable est une fonction motrice vitale, nécessaire pour tenir debout, se déplacer, et fournir un support pour les mouvements volontaires des membres, de la tête et du tronc. L'orientation posturale correspond à l'alignement actif du tronc et de la tête en fonction de la gravité, des surfaces de support, de l'environnement visuel et des références internes (maintien de la station debout). **L'équilibre postural (contrôle ou adaptation posturale)**, correspond à la coordination de différentes stratégies qui ont pour but de stabiliser le centre de masse en réponse à des perturbations de l'équilibre, **soit exogènes** (provenant de l'environnement extérieur) **ou endogènes** (ou volitionnels, initiées par soi-même lors des mouvements).

- **Le contrôle postural, une compétence motrice complexe**

L'information qui provient des systèmes somatosensoriels, vestibulaires et visuels est intégrée, aboutissant à une représentation interne du corps dans l'espace environnant. Chaque afférence est traitée avec un poids relatif, qui dépendra contexte environnemental (ex : surface instable, faible éclairage) et des expériences antérieures où l'on a appris à modifier ces poids pour compenser les afférences défaillantes. La demande cognitive (volition, attention, orientation spatiale, mémoire visuo-spatiale, flexibilité mentale) nécessaire au contrôle postural dépend de la complexité de la tâche posturale et de la capacité intrinsèque du système postural du sujet, notamment neuromusculaire périphérique et squelettique. On comprend donc que le contrôle postural puisse être affecté par tout dommage impliquant les organes sensoriels périphériques, les voies motrices, musculo-squelettiques, les différents niveaux d'intégration centrale et de rétrocontrôle, et que l'efficacité du contrôle postural ne puisse être quantifiée par une mesure unique mais par un ensemble de mesures qui permette d'en avoir une vision intégrée.

- **Des contrôles volontaires et automatiques : vue d'ensemble**

La locomotion est un comportement volontaire dirigé vers un but. Les aspects volontaires du contrôle postural sont encore mal connus. En raison des aspects stéréotypés des ajustements posturaux et du cycle locomoteur, le contrôle postural a longtemps été considéré comme automatique, reposant sur des mécanismes issus du tronc cérébral et de la moelle épinière. Pour autant, les réponses posturales aux perturbations externes surviennent plus rapidement que le mouvement volontaire le plus rapide, mais plus tardivement que les réflexes médullaires (Chan *et al.*, 1979; Diener *et al.*, 1984; Ackermann *et al.*, 1991; Jacobs and Horak, 2007a).

Ainsi, comparativement à la motricité fine, le contrôle postural a deux grandes spécificités : i/ il associe un phénomène volitionnel (comportement volontaire) à une réponse motrice stéréotypée, ii/ il pourrait reposer sur des circuits de commande supra spinaux particuliers impliquant des structures corticales de haut niveau, et des structures du tronc cérébral et de la moelle épinière.

- **Des contrôles automatiques à l'étage médullaire**

Au cours de la marche stabilisée, l'activation musculaire des membres inférieurs (et supérieurs) suit un patron d'activité fléchisseurs/extenseurs, en un rythme organisé. Ces activités réciproques sont contrôlées par deux systèmes d'interneurones spinaux: le centre générateur de patron ou *Central Pattern Generator* (CPG) qui génère l'activité rythmique, et le second réseau d'interneurones activant alternativement les motoneurones fléchisseurs ou extenseurs. Cette activité est coordonnée avec le côté controlatéral. Les rythmes et patterns sont transmis aux structures supra spinales par les tractus ascendants, et modulés en retour via les tractus réticulospinaux (Grillner, 1981). Des systèmes modulateurs provenant du tronc cérébral sont impliqués chez la plupart des vertébrés, comme le système raphé spinal sérotoninergique (Ghosh and Pearse, 2014) et le système noradrénergique coeruleospinal. Ces deux systèmes sont excitateurs de tonus musculaire et favorisent un mode optimal de fonctionnement des CPG.

Les motoneurones spinaux sont sous le contrôle de deux autres systèmes d'adaptation posturale automatique. Le réflexe musculaire myotatique, qui permet la contraction réflexe d'un muscle lors de son propre étirement par un arc réflexe court médullaire, est un maillon essentiel du maintien postural. Les noyaux vestibulaires contrôlent automatiquement le tonus et les ajustements posturaux de la tête, du cou, du rachis et des racines des membres inférieurs

en réaction à des déplacements de la tête (système vestibulaire, visuel) et du corps (afférences somesthésiques) dans l'environnement extérieur (voies vestibulo-spinales et réticulo-spinales).

○ **Points de jonction entre motricité volontaire et automatique**

Les réseaux des CPG doivent être activés par des centres de commandes supra-spinaux ou « régions locomotrices », dont la stimulation chez l'animal permet d'induire la locomotion et moduler le tonus musculaire. La région locomotrice mésencéphalique (MLR), la région locomotrice diencephalique et la région locomotrice cérébelleuse, régulent le niveau d'activité des CPG spinaux via les neurones réticulo-spinaux.

La MLR reçoit des afférences sensorielles vestibulaires, somesthésiques, visuelles, est interconnectée avec les ganglions de la base, le cervelet, reçoit des afférences du cortex moteur primaire, prémoteur et moteur supplémentaire. **La MLR est donc à l'interface entre les réseaux de la motricité volontaire et automatique** (Takakusaki, 2013; Takakusaki et al., 2015).

Dans ce travail, nous étudierons particulièrement les structures et réseaux supra spinaux impliqués dans les aspects volontaires du contrôle postural. Nous partirons de la MLR, pour remonter jusqu'au cortex (Figure 1).

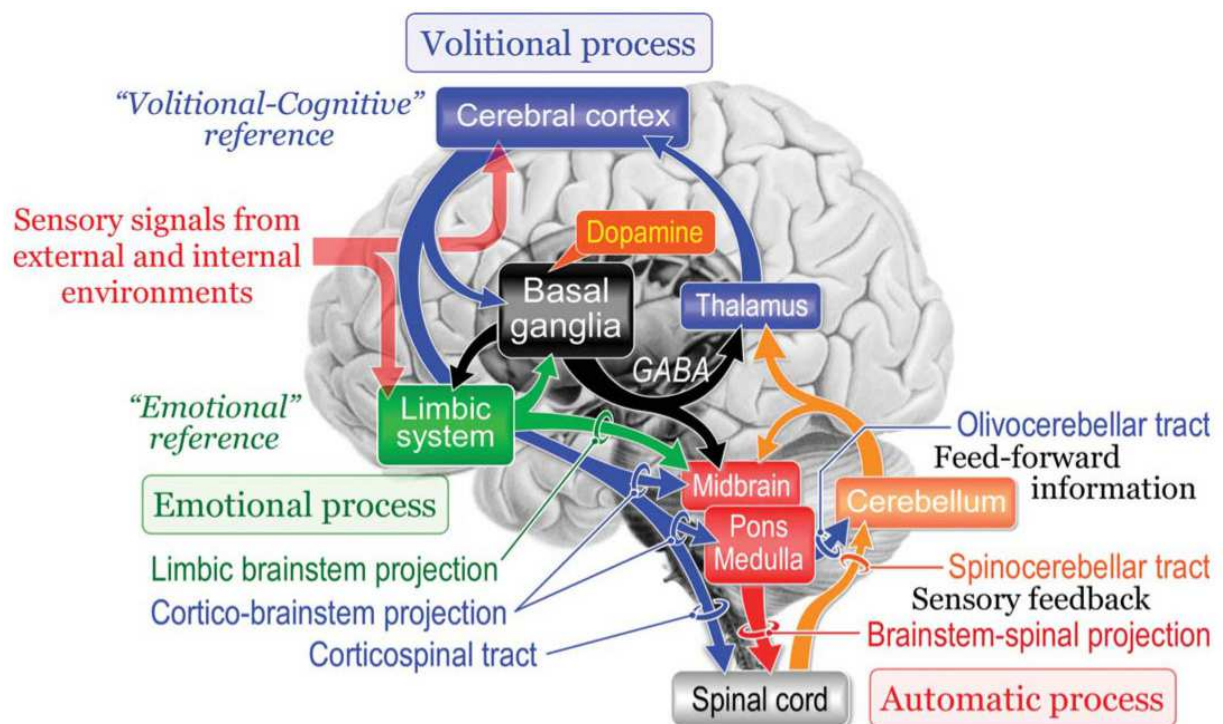


Figure 1 : Schématisation des systèmes moteurs impliqués dans le contrôle de la marche
Aspects automatiques, volitionnels et émotionnels (Takakusaki, 2013).

B. Bases neurales du contrôle postural et de la locomotion

- **La région locomotrice mésencéphalique**

- **Localisation et cytochimie**

La région locomotrice mésencéphalique contient le noyau cunéiforme ou *Cuneiform Nucleus* (CN) et le noyau pédonculopontin ou *Pedunculopontine Nucleus* (PPN). Le PPN est situé dans la portion ventrolatérale de la rétículo mésencéphalique caudale (au niveau colliculaire inférieur). Le CN est accolé dorsalement au PPN et s'étend rostralement jusqu'au niveau colliculaire supérieur. Les neurones du PPN et CN appartiennent à la formation rétículo mésencéphalique, et ces structures n'ont pas de limite nette.

Le PPN est une structure hétérogène au niveau cellulaire, moléculaire (propriétés de membrane) et électrophysiologique (propriétés de décharge *in vivo*). Cette hétérogénéité sous-tend vraisemblablement les multiples fonctions dans lesquelles le PPN est impliqué. Les trois principales populations neuronales sont les neurones cholinergiques, GABAergiques et glutamatergiques, avec des sous-populations de neurones marqués par des calcium-binding proteins (Martinez-Gonzalez *et al.*, 2012) et des neuropeptides (substance P, peptide atrial natriurétique, orexine) (Darwinkel *et al.*, 2014). Il existe un gradient rostro-caudal avec une plus grande densité en **neurones GABA dans la partie rostrale**, et une plus grande densité de neurones **cholinergiques et glutamatergiques dans la partie caudale**. Les neurones cholinergiques du PPN sont aussi appelés « groupe Ch5 » et constituent l'extension rostrale de la colonne cholinergique mésopontine, qui inclut le noyau latérodorsal tegmental (LDTg, groupe Ch6). Originellement divisé en *pars dissipata* et *pars compacta* sur la base de la densité des neurones cholinergiques qui étaient considérés comme les plus représentés, la division rostro-caudale, qui tient compte de la diversité cellulaire et qui est congruente avec les études anatomo-fonctionnelles, est aujourd'hui la plus utilisée. Ainsi, la *pars dissipata* s'étend sur toute l'extension rostro-caudale, tandis que la *pars compacta* est localisée dans la partie la plus caudale (Mena-Segovia *et al.*, 2009; Benarroch, 2013).

Le noyau cunéiforme contient principalement des neurones GABAergiques et nitrinergiques (Pose *et al.*, 2000). Certains atlas humains différencient le noyau cunéiforme et subcunéiforme à sa partie ventrale, mais les limites de ces sous-structures ne sont pas claires et cette différenciation n'est pas utilisée dans la plupart des études animales (Olzewski J, 1954).

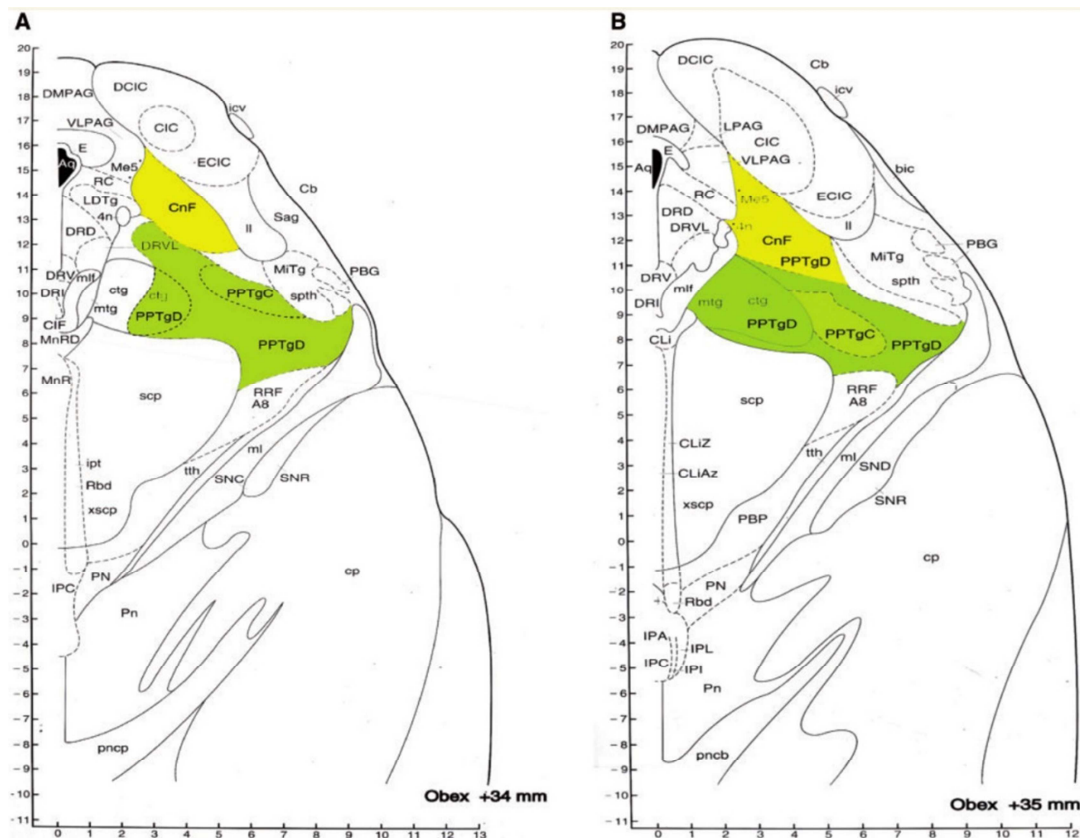


Figure 2 : Localisation du PPN et du CN chez l'homme, niveau colliculaire inférieur
 PPTgC : PPN pars compacta, PPTgD : PPN pars dissipata, CnF : Cuneiform Nucleus. (A) 34 mm et (B) 35 mm rostral par rapport à l'Obex (base du bulbe rachidien). Le PPN est délimité médialement par les fibres du pédoncule cérébelleux supérieur et sa décussation (scp), latéralement par le lemnisque médian (ml). Le cunéiforme est accolé dorsalement au PPN. Rostralement il entre en contact avec la substance noire et son pole caudal est adjacent au locus coeruleus (Alam et al., 2011, repris de l'atlas du tronc cérébral de Paxinos, 1995).

○ Réseaux anatomiques

Connectivité du PPN

Les connaissances de la connectivité anatomique du PPN proviennent essentiellement d'études chez le rat et le chat. Elles sont particulièrement abondantes en ce qui concerne les connexions avec les ganglions de la base. **Le PPN appartient au réseau somato-moteur (qui sera plus détaillé ici), mais également à d'autres réseaux notamment le réseau visuel et saccadique, le réseau de la vigilance, et le réseau limbique.** Des revues extensives sont disponibles dans (Pahapill and Lozano, 2000; Alam et al., 2011).

Connexions sous-corticales et projections descendantes

Le PPN est connecté à tous les ganglions de la base, de façon majoritairement ipsilatérale. Le PPN rostral pourrait être impliqué dans le réseau moteur par ses connexions réciproques principalement GABAergiques à la substance noire reticulata et au globus pallidus interne. Le

PPN rostral est également connecté à l'hypothalamus. Le PPN caudal envoie des projections glutamatergiques au noyau sous-thalamique, et des projections principalement cholinergiques aux noyaux intralaminaires du thalamus (centromédian/parafasciculaire), ainsi qu'à tous les autres noyaux thalamiques.

Le PPN est également interconnecté avec les structures dopaminergiques : le PPN (principalement non cholinergique) reçoit des projections de la substance noire pars compacta (SNc) (Rolland *et al.*, 2009), projette en retour vers la SNc et l'aire tegmentale ventrale et module la libération de dopamine (Mena-Segovia *et al.*, 2008b; Hong and Hikosaka, 2014). Il existe interdépendance entre le PPN cholinergique et la substance noire compacte, la destruction sélective de l'un provoquant la dégénérescence de l'autre (Gomez-Gallego *et al.*, 2007; Karachi *et al.*, 2010; Bensaid *et al.*, 2016).

Les noyaux profonds du cervelet projettent sur le PPN chez le singe (Hazrati and Parent, 1992). Enfin, les principales projections descendantes sont la formation réticulée pontique et médioventrale du bulbe (noyaux giganto-cellulaires), à l'origine des neurones réticulospinaux directement impliqués dans le contrôle du CPG. Les projections directes PPN - moelle épinière sont rares chez le singe (Rolland *et al.*, 2011).

Connexions corticales

Le PPN des primates et des humains reçoit des afférences ipsilatérales directes du cortex moteur, avec une grande convergence des afférences des aires motrices primaire, de l'aire motrice supplémentaire (SMA), de la pré-SMA, de l'aire prémotrice ventrale et dorsale. Cette connexion se fait essentiellement dans le sens cortex-PPN (Matsumura *et al.*, 2000; Aravamuthan *et al.*, 2007; Aravamuthan *et al.*, 2009).

PPN et autres réseaux

- *réseaux de la vigilance et de l'architecture du sommeil* (connexion aux noyaux thalamiques intra laminaires centromédian et parafasciculaire, noyaux du raphé, locus coeruleus/subcoeruleus, cortex cingulaire et préfrontal médial, nucleus basalis de Meynert). Le PPN est un puissant inducteur d'éveil et de sommeil paradoxal (SP), en lien avec le locus subcoeruleus qui est responsable de l'atonie musculaire pendant le SP (Cid-Pellitero and Garzon, 2011, revue; Urbano *et al.*, 2012; Garcia-Lorenzo *et al.*, 2013; Garcia-Rill *et al.*, 2015).
- *réseaux limbiques* (connexion à l'amygdale, hypothalamus latéral, zona incerta, noyau accumbens). Il existe trois types de « systèmes moteurs émotionnels »

(appétitif, défensif primaire, exploratoire) qui convergent tous vers le tegmentum mésopontin. L'activation des systèmes hypothalamiques limbiques élicite une augmentation de la vigilance et des réponses stéréotypées (augmentation du tonus musculaire, locomotion), qui s'accompagnent de réponses sympathiques. Les neurones orexinergiques de l'hypothalamus latéral projettent sur certains neurones glutamatergiques du PPN, dont les lésions peuvent induire une cataplexie chez le rat (Sherman *et al.*, 2015).

Enfin le PPN participe à l'intégration des stimuli sensoriels. Ces réseaux sont encore relativement peu connus :

- *réseau visuel et saccadique* : régulation précoce du signal visuel par des projections vers le noyau géniculé thalamique, le colliculus supérieur, connexions avec le frontal eye field-FEF. Cet aspect est détaillé plus loin dans la partie « PPN et contrôle saccadique », page 51.
- *réseau vestibulaire* : le PPN est interconnecté aux noyaux vestibulaires et aux noyaux profonds du cervelet (Horowitz *et al.*, 2005), et participe à l'intégration des stimuli vestibulaires (Aravamuthan and Angelaki, 2012; Yousif *et al.*, 2016).
- *réseau auditif* : le PPN cholinergique est connecté au colliculus inférieur (voie auditive ascendante), au thalamus auditif, et reçoit des projections directes du cortex auditif chez le cochon (Schofield, 2010). Le PPN est directement impliqué dans la plasticité auditive du thalamus auditif et du cortex auditif primaire (Luo *et al.*, 2011; Luo and Yan, 2013, modèles murins).

Les connexions du PPN sont à la fois nombreuses à l'échelle de la structure (Figure 3), mais également à l'échelle cellulaire. Ainsi, un même neurone cholinergique du PPN peut projeter sur de multiples cibles via des collatérales (Mena-Segovia *et al.*, 2008a).

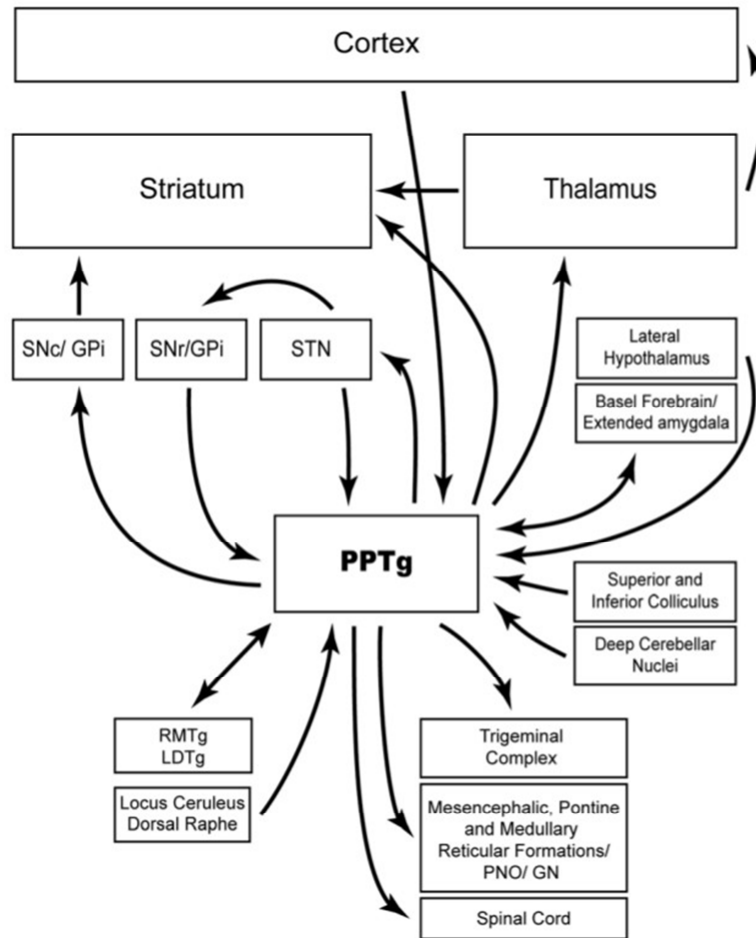


Figure 3 : Vision schématique des réseaux du PPN

Réseaux moteurs, oculomoteurs, limbiques, et de la vigilance. PPTg = pedunculopontine tegmental nucleus. La partie rostrale est interconnectée avec les ganglions de la base (SNr/GPi, STN, SNc). La partie caudale (ex compacta) a des projections cholinergiques et glutamatergiques très étendues, ascendantes et descendantes (formation réticulée mésencéphalique, pontique, médullaire, moelle épinière) (Gut and Winn, 2016).

Connectivité du noyau cunéiforme

Elle a été moins décrite que celles du PPN. Une projection de la SNr mais aussi à un moindre degré de l'entopedonculaire sur le CN a été rapportée chez le rat, le chat (Garcia-Rill *et al.*, 1981; Jackson and Crossman, 1983). Chez le singe le GPi projette essentiellement sur le PPN tandis que la SNr projette à la fois sur le PPN et le CN. Le CN a des projections descendantes vers la formation réticulée ponto-médullaire principalement ipsilatérale (Rolland *et al.*, 2011), reçoit une innervation dopaminergique (Rolland *et al.*, 2009) et des afférences de l'hypothalamus médial (système moteur émotionnel défensif). Le CN participe aussi au réseau oculomoteur, par des connexions directes avec le supplementary eye field-SEF (Huerta and Kaas, 1990). Par sa partie rostrale, le CN est connecté avec le colliculus supérieur, la formation réticulaire pontine paramédiane-Paramedian Pontine Reticular

Formation (PPRF) (Cohen and Buttner-Ennever, 1984; Wang *et al.*, 2010) et les neurones omnipause (Wang *et al.*, 2013).

- **La MLR est un modulateur de tonus et de locomotion**

Chez le chat

La MLR est une région fondamentale pour le contrôle de la posture et de la locomotion. Chez le chat décérébré curarisé, en locomotion fictive spontanée, les neurones du PPN sont préférentiellement activés de façon tonique (décharge continue) en lien avec l'initiation ou la terminaison de la marche : soit pendant la marche (de l'initiation à la terminaison) ou au contraire pendant les phases de repos (de la terminaison à l'initiation d'un nouveau cycle). Les neurones du CN sont préférentiellement activés par l'activité cyclique de la locomotion sous la forme d'une activation neuronale phasique rythmique (Figure 4)(Garcia-Rill and Skinner, 1988).

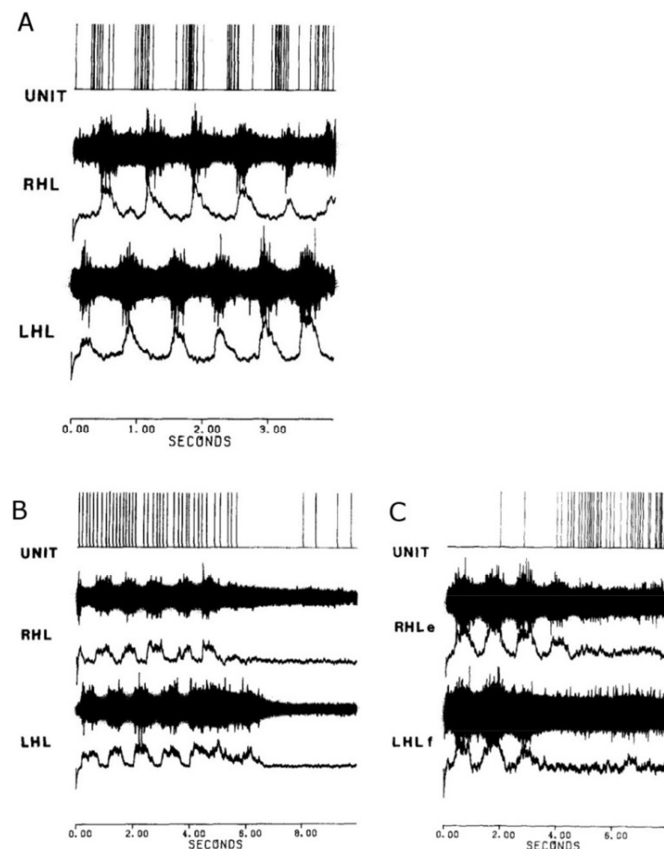


Figure 4 : Enregistrements neuronaux de la MLR du chat en locomotion fictive spontanée

A : Neurone ayant une activité phasique à la même fréquence que le cycle locomoteur. B : Neurones ayant une activité tonique pendant la locomotion ou (C) en dehors des périodes de locomotion. Haut : potentiel d'action neuronal. RHL = Right Hindlimb (patte arrière droite), LHL = Left Hindlimb (patte arrière gauche), avec l'enregistrement neuronal périphérique direct (courbes noires pleines) et son intégration (courbe en dessous) (Garcia-Rill and Skinner, 1988).

Chez le chat décérébré non anesthésié, l'activation électrique ou chimique des neurones cholinergiques du PPN ventral provoque une suppression du tonus musculaire, l'activation des neurones non cholinergiques du CN dorsal provoque une augmentation du tonus musculaire, et l'activation des neurones du PPN dorsal et du CN ventral génère un rythme locomoteur (Figure 5). **Il existerait ainsi une organisation topographique fonctionnelle dans le tegmentum mesopontin : les neurones cholinergiques du PPN sont impliqués dans l'initiation et la terminaison de la marche en activant un système inhibiteur de tonus musculaire. Le CN apparait activateur de tonus musculaire et de rythme locomoteur** (Takakusaki *et al.*, 2003; Takakusaki *et al.*, 2004; Takakusaki *et al.*, 2011; Takakusaki *et al.*, 2015, revue).

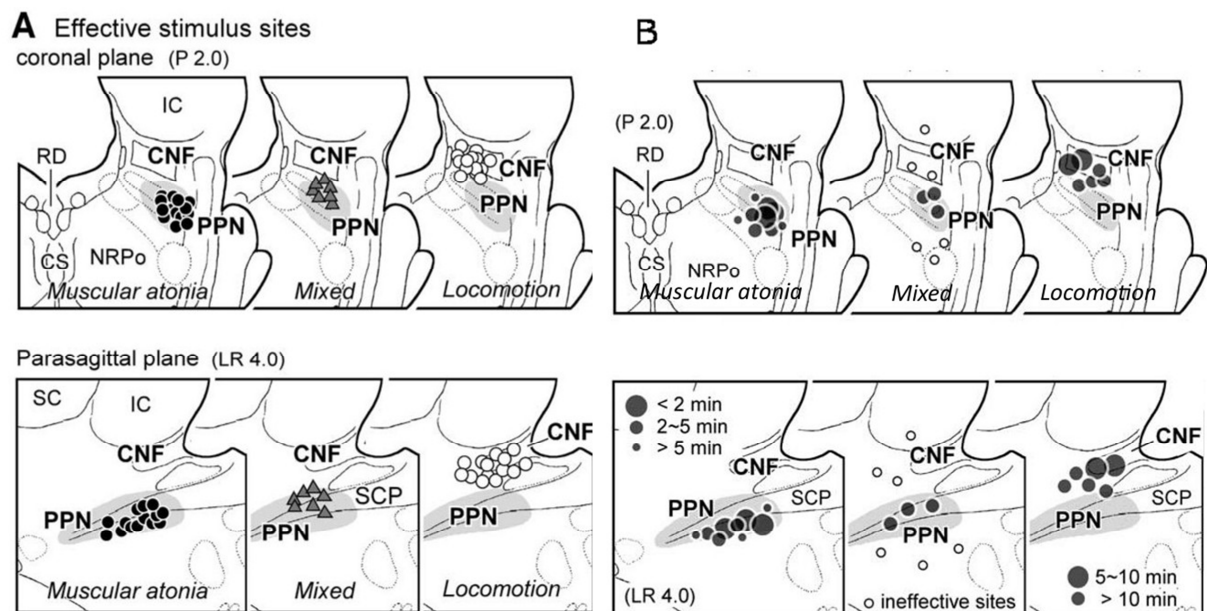


Figure 5 : Stimulation électrique du tegmentum mésopontin

A- Sur un plan coronal (haut) et parasagittal (bas), la stimulation du PPN ventral évoque une atonie musculaire (gauche), la stimulation du CN évoque la locomotion (droite), chez 14 animaux. Un effet mixte est obtenu dans la zone intermédiaire chez 7 animaux (centre). B- L'inhibition du tonus GABA par la bicuculline reproduit les mêmes effets que l'activation électrique (cf. A) et chimique (non représentée) (Takakusaki *et al.*, 2003).

Chez le primate

Chez le singe, une lésion pure des neurones cholinergique du PPN induit des troubles de la marche et de la posture, dont une rigidité axiale et une rigidité des membres inférieurs, non améliorées par les traitements dopaminergiques (Karachi *et al.*, 2010).

Récemment, l'activité de la MLR a été enregistrée lors de la marche bipède chez le singe. Pendant la marche, des neurones avaient une activité phasique, au même rythme que les cycles locomoteurs. D'autres neurones avaient une activité tonique, soit augmentée, soit

diminuée. Une minorité de neurones (neurones phasiques) avaient une activité modifiée par les mouvements passifs de flexion/extension des membres inférieurs. Les neurones activés par la locomotion étaient disséminés dans la partie caudale de la MLR au niveau de la jonction ponto-mésencéphalique avec une proportion relativement plus importante de neurones phasiques dans la partie ventrale et de neurones toniques dans la partie dorsale (Figure 6).

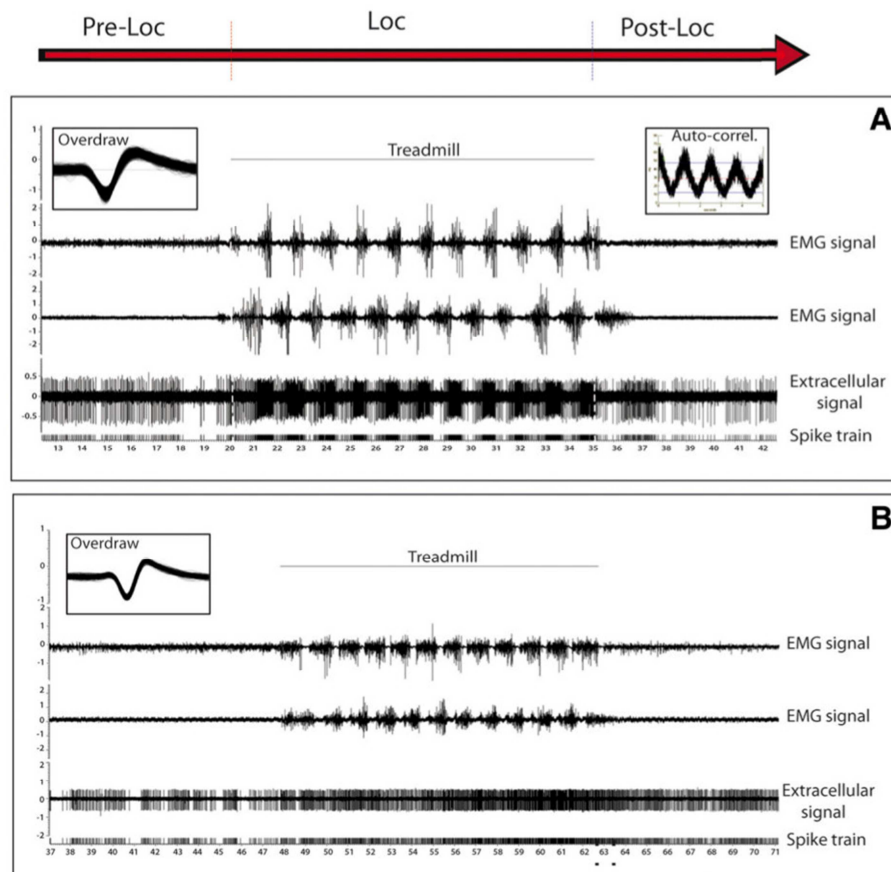


Figure 6 : Réponse neuronale enregistrée dans la MLR du singe lors de la locomotion
Exemple de réponse neuronale phasique (A) et tonique (B). Première et deuxième lignes : enregistrement musculaire quadricipital gauche et droit. Troisième et quatrième ligne : enregistrement neuronal extracellulaire et d'un neurone isolé (Spike train). Encart gauche : forme de décharge du neurone. Encart droit : corrélation entre les oscillations du neurone phasique et le cycle de locomotion (Goetz et al., 2016).

En synthèse, s'il existe quelques différences inter-espèces, ces études chez le chat et le singe se rejoignent sur quelques points. Certaines neurones de la MLR (plutôt les neurones du cunéiforme) ont une activité phasique et apparaissent plus impliqués dans l'activité locomotrice cyclique. D'autres neurones de la MLR (plutôt le PPN) ont une activité tonique, apparaissent plus impliqués dans le contrôle du tonus musculaire, et sont modulés par l'initiation et la terminaison de la marche.

Chez l'homme

Chez l'homme, l'activité de la MLR peut être évaluée *in vivo* indirectement au moyen d'imagerie fonctionnelle. Elle peut aussi être évaluée directement par l'enregistrement du PPN *in situ* chez les patients parkinsoniens, dans le cadre de protocoles de neurostimulation ayant pour but d'améliorer les troubles de l'équilibre et de la marche (Golestanirad *et al.*, 2016, méta-analyse). Bien qu'il s'agisse d'une condition pathologique, les enregistrements du PPN chez les sujets parkinsoniens permettent **d'extrapoler** la physiopathologie de cette structure chez le sujet sain. Il s'agit d'enregistrement intra-neuronaux au bloc opératoire (pas mimés, marche imaginaire), ou d'enregistrement de champs de potentiels locaux dans diverses situations plus écologiques, telles que la position debout, la marche « sur place » ou la marche réelle. Toutefois, ces différentes études ne permettent pas de discerner finement les effets sur la locomotion, le contrôle postural ou le tonus musculaire.

Marche réelle

En champs de potentiels locaux, la MLR est modulée par une tâche de marche sur place ou de marche réelle (Thevathasan *et al.*, 2012b; Fraix *et al.*, 2013), en lien pour partie avec la réception d'influx proprioceptifs: les neurones du noyau cunéiforme dans sa partie caudale (« noyau sub-cunéiforme ») sont activés lors de pas mimés (Piallat *et al.*, 2009) et l'activité des neurones du PPN est modulée par la manipulation passive des membres inférieurs (Tattersall *et al.*, 2014).

Marche imaginaire

Chez le sujet sain, en IRM fonctionnelle, la MLR est activée durant des paradigmes de marche imaginaire (Jahn *et al.*, 2008; Karachi *et al.*, 2010; Karachi *et al.*, 2012). Cela a pu être confirmé par l'enregistrement intra-neuronal chez le sujet parkinsonien implanté (Tattersall *et al.*, 2014). Cette modulation par la marche imaginaire est comparable à la modulation obtenue lors d'une tâche d'imagination visuelle d'un objet mouvant (Lau *et al.*, 2015), suggérant que **le PPN est impliqué dans la représentation mentale kinesthésique et visuelle du mouvement.**

○ **Autres fonctions motrices chez l'homme**

PPN et mouvement volontaire non locomoteur

La MLR est impliquée dans le contrôle du mouvement volontaire, en lien avec le cortex et le système dopaminergique. Lors de tâche d'extension du poignet ou dorsiflexion de la cheville,

le mouvement volontaire (en oppositions aux manœuvres passives) est précédé d'une modulation de l'activité du PPN, elle-même précédée d'un potentiel cortical de préparation au mouvement dans la région sensori-motrice et la SMA. La dopamine augmente les interactions entre le PPN et le cortex sensorimoteur et la SMA, avant et pendant le mouvement volontaire (Androulidakis *et al.*, 2008; Tsang *et al.*, 2010).

PPN et anticipation motrice

La stimulation du PPN diminue le temps de réaction d'une tâche manuelle déclenchée suite à un signal visuel simple. Le PPN restaure le « start-react »¹ chez les sujets parkinsoniens, pour un mouvement du membre supérieur ou lors de l'initiation de la marche. Par extrapolation chez le sujet sain, ces résultats suggèrent que le PPN facilite l'anticipation motrice et/ou la libération réflexe de réponses motrices pré-préprogrammées suite à la présentation d'un stimulus externe (Thevathasan *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2011; Nonnekes *et al.*, 2014).

- **La MLR est sous la dépendance des ganglions de la base**

Le système inhibiteur de tonus dépendant du PPN (Figure 7), et le système locomoteur dépendant du CN (Figure 8) sont sous le contrôle d'un tonus inhibiteur GABA provenant de la SNr, avec une organisation fonctionnelle des projections nigro-tegmentales.

¹ Déclenchement anticipé d'une action lorsqu'un stimulus acoustique précède le signal impératif de départ

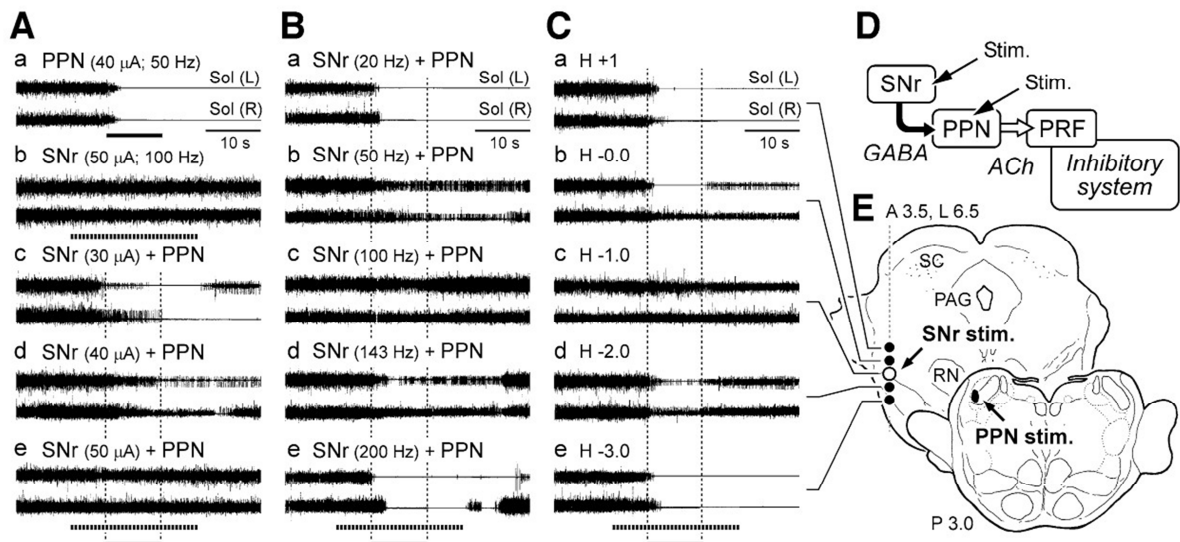


Figure 7 : Effet de la stimulation de la SNr sur le tonus musculaire

Etude de différentes intensités (A), fréquences (B), et sites (C) de stimulation de la SNr en association à la stimulation du PPN. A- La stimulation du PPN inhibe le tonus musculaire (a) et la stimulation de la SNr augmente le tonus (b). La stimulation de la SNr diminue l'inhibition induite par le PPN. Cet effet est maximal avec une intensité de de 50 μ A (A, e), une fréquence de 100 Hz (B,c) et lorsque le site de stimulation est dorsolatéral (C,c). D- schéma simplifié du protocole. E- sites de stimulation de la SNr et du PPN (Takakusaki et al., 2003).

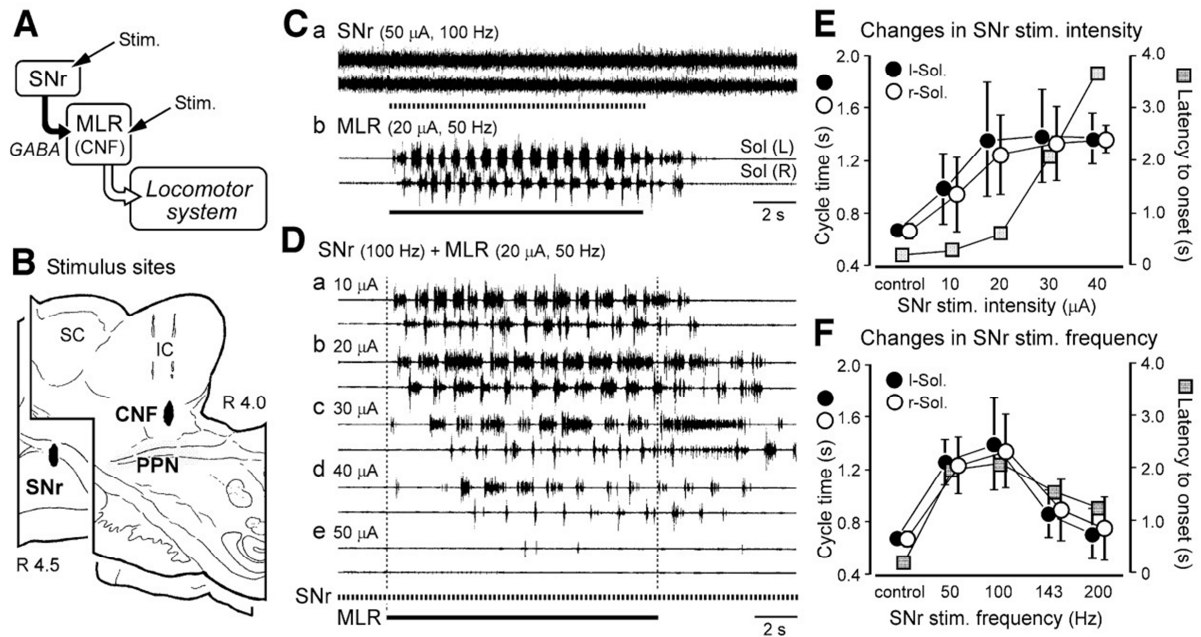


Figure 8 : Effet de la stimulation de la SNr sur la locomotion

A- Schéma simplifié du protocole B-sites de stimulation de la SNr et du CN. C- La stimulation de la SNr augmente le tonus musculaire et la stimulation du CN induit la locomotion. D- la stimulation de la SNr diminue la locomotion (allongement des cycles, retard au démarrage) induits par la stimulation du CN. Cet effet est maximal à une intensité de 50 μ A (D,e) et une fréquence de 100 Hz (F) (Takakusaki et al., 2003).

La Figure 9 résume les principaux réseaux qui contrôlent la voie activatrice de tonus et génératrice de rythme locomoteur (dépendante du CN), et la voie inhibitrice de tonus (dépendante du PPN).

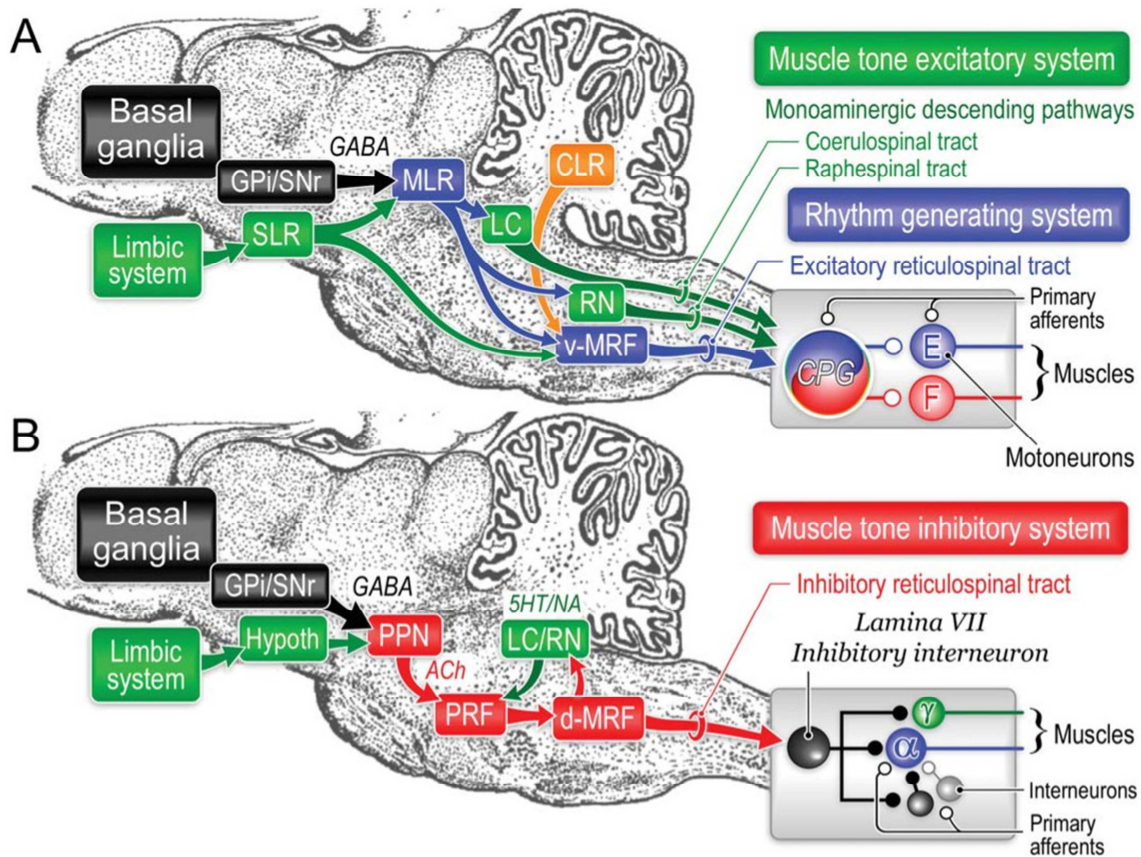


Figure 9 : Contrôle du PPN et du CN par les ganglions de la base chez le chat

A- voies activatrices du tonus musculaire et génératrices de rythme locomoteur. Le système générateur de rythme (CPG) est activé par le CN (appelé ici MLR) via le tractus réticulo-spinal provenant de la formation réticulée ventro-médiale (v-MRF). Le CPG est également stimulé par les autres centres locomoteurs, la SLR (Subthalamic Locomotor Region), et la CLR (Cerebellar Locomotor Region). Les voies excitatrices monoaminergiques coeruléo-spinales et sérotoninergiques sont représentées. B- Voies inhibitrices de tonus musculaire. Le système inhibiteur de tonus est activé par les neurones cholinergiques du PPN via la formation réticulée pontique et la formation réticulée dorso-médiale (d-MRF). Les ganglions de la base et le système limbique projettent tous deux sur la voie activatrice de tonus et de rythme locomoteur dépendant du CN, et sur la voie inhibitrice de tonus dépendant des neurones cholinergiques du PPN (Takakusaki, 2013).

- **Contribution des aires corticales au contrôle postural**

- **Modèle fonctionnel de réseaux posturaux impliquant le cortex**

Il est suggéré que le cortex participe aux réponses posturales de longue latence et tardives, en opposition aux réponses précoces liées aux réflexes purement médullaires, par le biais de deux boucles, l'une impliquant le cervelet, et l'autre impliquant les ganglions de la base. Le cervelet participe à la régulation des amplitudes et de la coordination des réponses posturales,

en fonction du mouvement en cours et de la connaissance des expériences antérieures. Les ganglions de la base, en position intermédiaire entre le cortex et le tronc cérébral, participent à la présélection, l'optimisation et l'automatisation des réponses posturales en fonction du contexte. Enfin, il est possible que le cortex contribue au contrôle postural par des connexions directes avec la MLR. L'implication de ces connexions dans les ajustements posturaux n'a toutefois jamais été directement vérifiée (Figure 10) (Jacobs and Horak, 2007a).

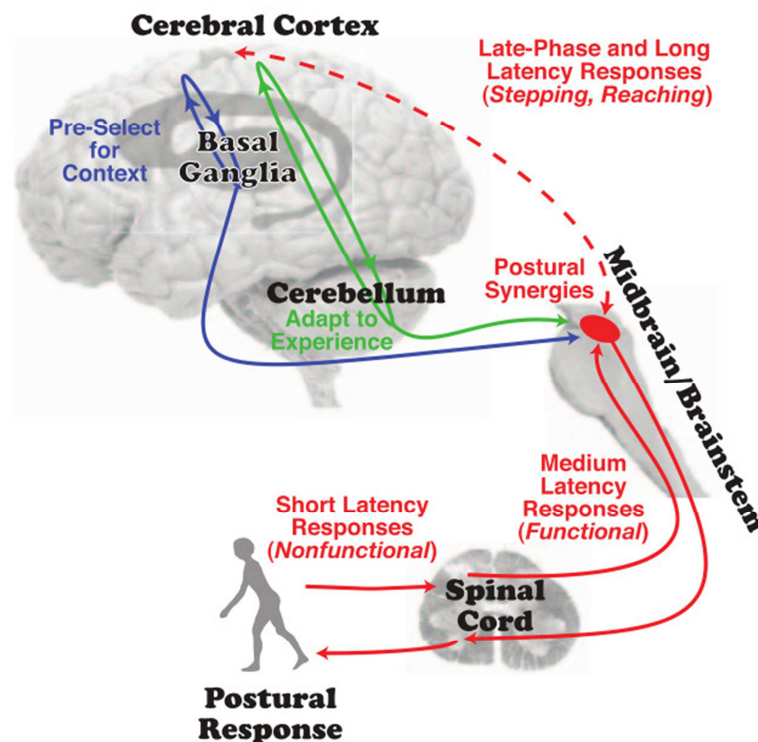


Figure 10 : Boucles impliquant le cortex dans le contrôle postural

Figure issue de (Jacobs and Horak, 2007a).

○ **Arguments comportementaux de l'implication du cortex**

Des lésions purement corticales chez l'homme et l'animal provoquent des anomalies du contrôle postural.

Les réponses posturales impliquent l'activation de synergies musculaires de l'ensemble du corps, sont dépendantes du contexte, sont flexibles et adaptables. Elles sont modifiées par des interactions cognitives-motrices complexes, notamment par : 1) la présence d'une tâche cognitive concomitante (double-tâche) et de troubles cognitifs, et ce dans de multiples pathologies neurologiques (Hauer *et al.*, 2003; Kose *et al.*, 2005; Kalron, 2016), 2) l'anticipation (Horak *et al.*, 1989; Ackermann *et al.*, 1991; Maki and Whitelaw, 1993) 3) l'intention (Burleigh *et al.*, 1994; Burleigh and Horak, 1996b; Jacobs and Horak, 2007b), 4)

l'adaptation en fonction des modifications du contexte extérieur (Horak and Nashner, 1986; Zettel *et al.*, 2002a, b), 5) l'anxiété (Carpenter *et al.*, 2004b). Toutes ces conditions participeraient à une prédétermination centrale globale (théorie du « central set »), qui correspond à un état d'activation de réseaux « préparés » à recevoir un stimulus ou initier un mouvement (Prochazka, 1989).

Cette interférence cognitive-motrice a un impact important sur la marche stabilisée. Chez l'homme normal, jeune ou âgé, la réalisation d'une tâche cognitive pendant la locomotion (ex : calcul mental, fluence verbale) provoque une diminution de la vitesse de marche (Yogev *et al.*, 2005; Hausdorff *et al.*, 2008) et une augmentation de sa variabilité, les sujets priorisant naturellement la tâche cognitive (Yogev-Seligmann *et al.*, 2012).

- **Aires corticales impliquées**

Etudes neurophysiologiques

Planification

Brièvement, les cellules du cortex pariétal postérieur du chat (Posterior Parietal Cortex-PPC) déchargent avant et pendant les modifications visuellement guidées de la marche. Il est suggéré que ces modifications reflètent la computation de données visuelles et temporelles, permettant d'estimer la position des membres et du corps relativement à l'obstacle (taille, forme, localisation) et ainsi de planifier le mouvement (Beloozerova and Sirota, 2003; Drew and Marigold, 2015). Le cortex vestibulaire, dans la région pariéto-insulaire, renseigne sur la direction du mouvement du corps (Angelaki *et al.*, 2011) et participe à l'élaboration du schéma corporel. Chez le primate, il est suggéré que l'intégration visuo-vestibulaire a lieu dans le cortex ventral intrapariétal et temporal supérieur dorsal médial (Fetsch *et al.*, 2010).

Exécution

Le cortex moteur primaire est impliqué dans l'exécution de la marche. Chez le chat, les cellules du cortex moteur déchargent principalement pendant le franchissement de l'obstacle. Chez le chat, l'aire motrice primaire est identiquement activée, lors d'une activité de « *reaching* » ou lors de modifications volontaires de la marche (Yakovenko and Drew, 2015). Chez l'homme, dans une étude d'initiation de la marche, l'excitabilité du cortex moteur primaire (en stimulation magnétique transcrânienne) augmente après le signal impératif de démarrage et avant le déclenchement des APA, suggérant que les voies cortico-motrices sont impliquées dans le déclenchement volontaire des APA (MacKinnon *et al.*, 2007).

Anticipation et initiation

Les mécanismes par lesquels le cortex contribue à l'anticipation et à l'initiation du programme postural sont encore mal connus. L'aire motrice supplémentaire (SMA) et le cortex prémoteur ont d'importantes fonctions dans la préparation et l'initiation du mouvement. Leur localisation est illustrée dans la (Figure 11). La SMA et le cortex prémoteur ont un rôle de transformation sensorimotrice et visuo-motrice. La SMA contribuerait plus à la génération des mouvements auto-initiés. Elles ont une organisation somatotopique précise, sont connectées à l'aire motrice primaire et au lobe pariétal, et participent aux tractus corticospinal. Les aires motrices plus antérieures, comme la pré-SMA et la SEF, reçoivent des informations cognitives complexes provenant du cortex préfrontal, liées à la planification, à la motivation et au déroulement temporel du programme moteur (Shima *et al.*, 1996; Tanji and Shima, 1996; Shima and Tanji, 2000; Rizzolatti and Luppino, 2001; Tanji, 2001; Nachev *et al.*, 2008).

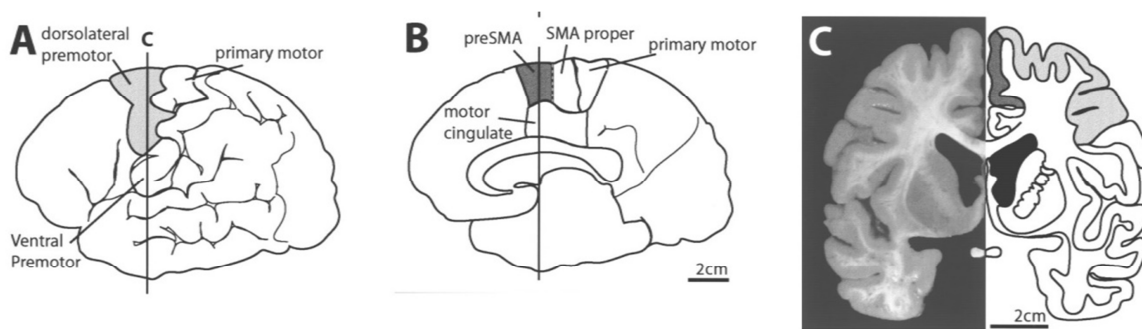


Figure 11 : Anatomie du cortex prémoteur et moteur supplémentaire

Vue latérale (A), parasagittale (B), et coronale (C). (A) Le cortex prémoteur, situé sur la convexité, est divisé en cortex prémoteur dorsolatéral et ventrolatéral. B, C : la SMA et la pré-SMA se situent sur la surface mésiale du lobe frontal, rostralement au cortex moteur primaire. SMA = aire motrice supplémentaire (MacDonald and Halliday, 2002).

L'implication de la SMA dans le contrôle postural a été suggérée chez l'homme, dans les étapes d'anticipation et d'initiation du programme postural.

Lorsqu'une perturbation posturale est précédée d'un avertissement préalable, on observe un potentiel EEG négatif en regard des régions sensorimotrices et des aires motrices supplémentaires survenant 1 à 2 secondes avant le mouvement volontaire. Ce potentiel cortical correspond à une activité liée à l'**anticipation** du mouvement (Figure 12) (Jacobs *et al.*, 2008). La stimulation transcrânienne répétitive (TMS-transcranial magnetic stimulation) de la SMA module la phase **d'initiation** de la marche, en modifiant la durée des **ajustements posturaux anticipatoires-APA** (Figure 13) (Jacobs *et al.*, 2009a).

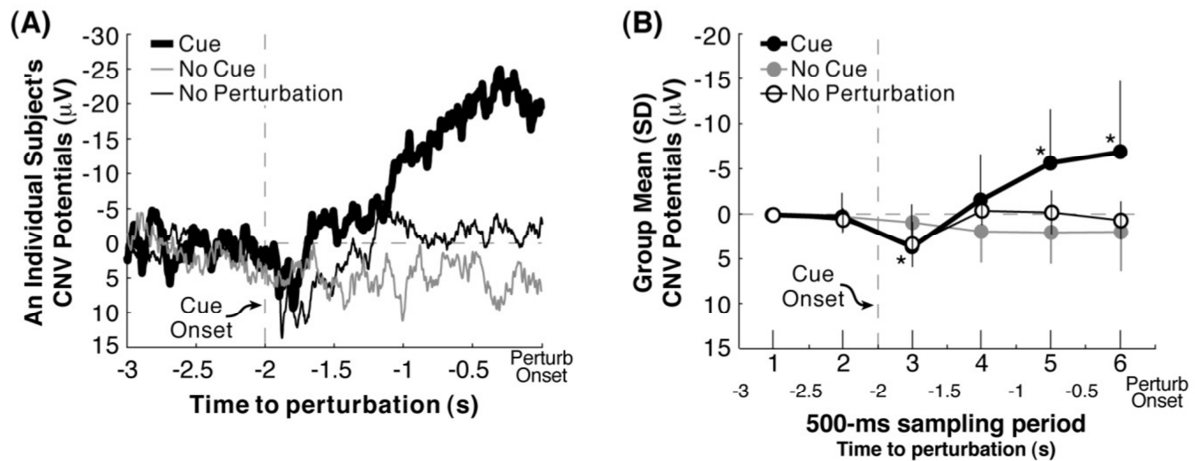


Figure 12. Modulation de l'activité corticale avant une perturbation posturale anticipée

A : Exemple d'enregistrements EEG chez trois sujets, sans perturbation posturale, avec perturbation posturale sans et avec avertissement. B : Moyennes des activités corticales (aires sensori-motrices et aires motrices supplémentaires) dans les trois sous-groupes. La déflexion négative (orientée vers le haut par convention) survient quelques millisecondes après la présentation de l'indice visuel. On note l'absence de modification d'activité corticale chez les sujets non avertis (Jacobs et al., 2008).

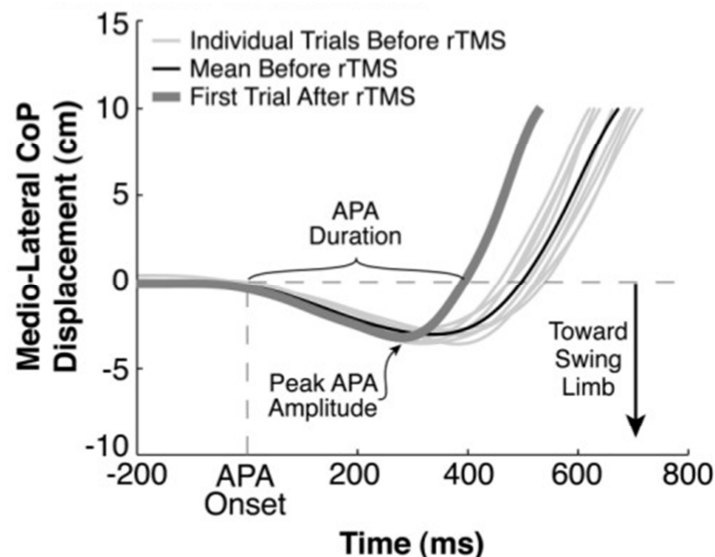


Figure 13 : Effet de la rTMS de la SMA sur les APA

La durée de l'APA est diminuée par la rTMS (trait gris épais), son amplitude n'est pas modifiée. CoP = center of pressure, rTMS = repetitive transcranial magnetic stimulation (Jacobs et al., 2009a).

Etudes d'imagerie fonctionnelle

Les études d'imagerie fonctionnelle chez l'homme donnent une vision globale des réseaux de la posture/locomotion. L'imagerie fonctionnelle par SPECT (single photon emission computerised tomography), PET (positron emission tomography), ou fNIRS (functional near infrared spectroscopy) permet d'investiguer les réseaux mis en œuvre dans des tâches réelles. L'IRM fonctionnelle d'activation investigate les réseaux mis en œuvre dans la représentation mentale de la marche, en comparaison à l'imagerie mentale d'un objet en mouvement.

De multiples régions corticales ont été isolées: cortex prémoteur, sensorimoteur primaire, dorsolatéral préfrontal, SMA, gyrus cingulaire antérieur, gyrus fusiforme et lingual, précuneus et cuneus, cortex pariétal supérieur et visuel. Ces aires sont activées en association aux ganglions de la base, au thalamus, à la MLR et au cervelet, selon des intensités qui varient en fonction de la tâche locomotrice utilisée (réelle ou imaginée, se tenir debout avec ou sans perturbation externe, se balancer, marcher, courir) (Collomb-Clerc and Welter, 2015, revue). Notons qu'en fNIRS, les régions les plus impliquées dans les tâches de marche « complexe » sur terrains variés, étaient la SMA, le cortex prémoteur et préfrontal (Perrey, 2014, revue).

A ce jour, aucune étude d'imagerie n'a confronté ces différents réseaux à une analyse neurophysiologique des ajustements posturaux anticipatoires, pour étudier plus précisément les aires impliquées dans l'initiation du pas.

C. Les troubles du contrôle postural dans la maladie de Parkinson

- **Des symptômes invalidants responsables de morbi-mortalité.**

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie fréquente, caractérisée en premier lieu par une dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire, responsable de la « triade motrice » tremblement de repos, rigidité extrapyramidale et akinésie. Ces symptômes sont améliorés par les traitements dopaminergiques et la stimulation fonctionnelle des noyaux sous-thalamiques.

L'instabilité posturale est un symptôme cardinal de la MP, responsable de chutes, de comorbidité et d'une altération de la qualité de vie (Ashburn *et al.*, 2008; Muslimovic *et al.*, 2008; Gazibara *et al.*, 2014). 46% des patients en moyenne chutent dans les 3 mois après le début du suivi prospectif (Pickering *et al.*, 2007), le meilleur prédicteur étant la présence d'au moins deux chutes dans l'année précédente. Les chutes sont la principale cause d'hospitalisation et de rééducation longue, et représentent un coût important de santé publique. Elles sont provoquées par l'instabilité posturale, les troubles de la marche (en particulier le freezing), les troubles à l'orthostatisme, un trouble central de l'intégration proprioceptive du schéma corporel, et sont associées à la diminution des ressources attentionnelles (Grimbergen *et al.*, 2004).

L'impact clinique et socio-économique des troubles du contrôle postural est dû à l'insuffisance de traitements efficaces, ces symptômes étant partiellement améliorés par les traitements dopaminergiques (Bloem *et al.*, 1996; Frank *et al.*, 2000; Carpenter *et al.*, 2004a; Visser *et al.*, 2006). La neurostimulation des noyaux sous-thalamiques n'améliore pas les symptômes moteurs dopa-résistants (Fasano *et al.*, 2010; Castrioto *et al.*, 2011, revue; Rizzone *et al.*, 2014; Collomb-Clerc and Welter, 2015, revue; Fasano *et al.*, 2015), voire aggrave les troubles de l'initiation du pas et les réponses compensatrices suite à une perturbation externe (Rocchi *et al.*, 2012; St George *et al.*, 2015).

Les troubles de l'initiation du pas sont particulièrement invalidants et fréquents dans la MP. Ceux-ci peuvent se manifester par une hésitation au démarrage, un freezing (pieds collés au sol), ou une instabilité posturale (retro/anté/latéropulsion). Ils peuvent également survenir lors de tours ou de changements de direction soudains.

Dans cette partie, nous allons résumer les anomalies neuropathologiques et neuro-fonctionnelles qui caractérisent la MP, à l'origine des symptômes moteurs « dopa-sensibles », des symptômes moteurs résistants tels que les troubles du contrôle postural, et des symptômes non moteurs tels que les troubles du sommeil/vigilance. **Nous verrons comment les troubles du contrôle postural, symptôme majeur de la MP, résultent de l'anomalie conjointe de deux systèmes neuro-fonctionnels interdépendants : le système dopaminergique et le système cholinergique.**

- **Le modèle lésionnel de Braak : les corps de Lewy**

La Maladie de Parkinson touche le système nerveux central, périphérique et entérique. Elle est caractérisée sur le plan neuropathologique par la formation continue d'inclusions sphériques somatiques ou « Corps de Lewy » (CL) dont le constituant primaire est l' α -synucléine. Les inclusions peuvent également être présentes dans les axones et les dendrites. L' α -synucléine est une protéine principalement neuronale. Elle est produite dans le corps cellulaire, distribuée dans le compartiment axonal, et réside dans les terminaisons présynaptiques où elle contribuerait à la neurotransmission et à l'homéostasie synaptiques. A l'état normal, l' α -synucléine existe à l'état monomérique et tetramérique. A l'état pathologique, elle subit un changement conformationnel qui induit un processus d'agrégation et la formation de CL. Les CL se développent uniquement dans des neurones ayant des caractéristiques morphologiques particulières : cellules ayant un axone très long, fin, peu ou non myélinisé. **Ainsi, cette pathologie ne touche pas seulement les neurones**

dopaminergiques de la substance noire (Figure 14), mais touche également des neurones glutamatergiques, noradrénergiques, sérotoninergiques, histamatergiques, cholinergiques (Del Tredici and Braak, 2016, revue).

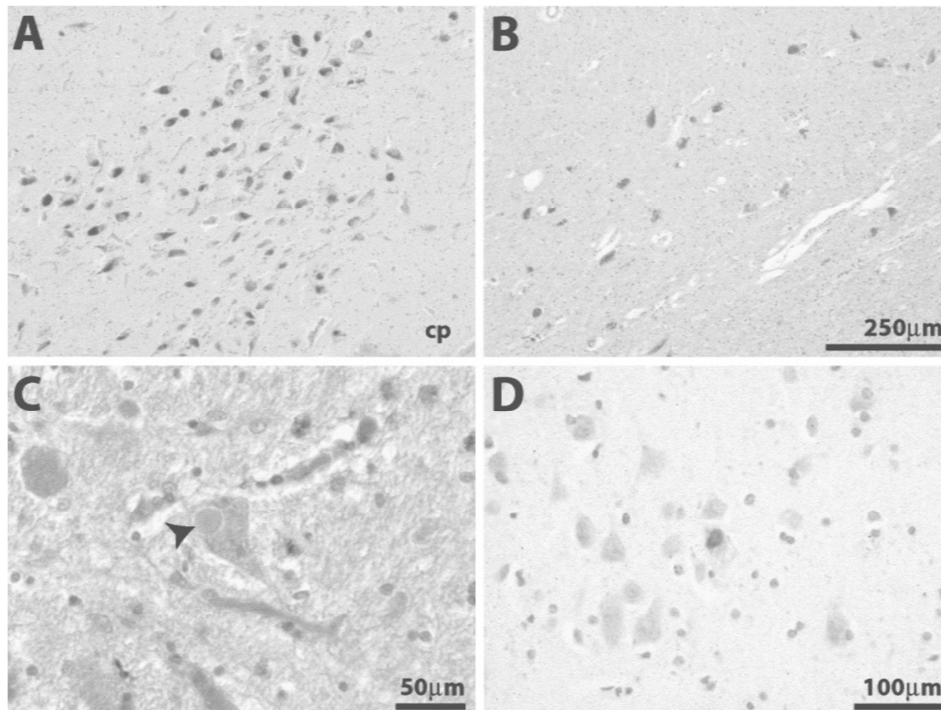


Figure 14 : Dégénérescence de la substance noire compacte

A : Substance noire compacte d'un sujet sain. B : Substance noire compacte d'un sujet parkinsonien. Diminution du nombre de neurones pigmentés de la substance noire par rapport au sujet sain. C : Inclusion d'un corps de Lewy. D : Cortex prémoteur dorsolatéral d'un sujet parkinsonien, présentant de rares inclusions de corps de Lewy (photomicrographies)(MacDonald and Halliday, 2002).

Selon le modèle proposé par Braak, l'extension des CL est corrélée au degré de sévérité clinique de la maladie, et suit un chemin ascendant (bulbe olfactif/système entérique-tronc cérébral-cortex). Les CL se développent initialement dans le bulbe olfactif, le noyau dorsal moteur du nerf vague, le système nerveux entérique, les noyaux inférieurs du Raphé, le locus coeruleus, et les centres bulbaires et médullaires somato- et viscéro-régulateurs. Cela correspond au stade 1 et 2, asymptomatique puis prodromal avec hyposmie, signes dysautonomiques, troubles du sommeil et de l'humeur. La phase symptomatique débute au stade 3, avec atteinte de la substance noire compacte (Figure 14-B, C) et du PPN, et apparition des premiers symptômes moteurs de la triade parkinsonienne. Le cortex est atteint à partir du stade 4, avec une progression centripète, de sa périphérie au sillon central : cortex temporal trans-entorhinal, entorhinal et hippocampe (stade 4), aires associatives sensitives et préfrontales de haut niveau (stade 5), aires associatives sensitivomotrices de premiers ordre (cortex prémoteur) et cortex sensitivomoteur primaire (stade 6). Les troubles cognitifs et les

chutes, apparaissent à partir du stade 5 et la démence au stade 6 (Figure 15) (Braak *et al.*, 2003; Goedert *et al.*, 2013; Del Tredici and Braak, 2016).

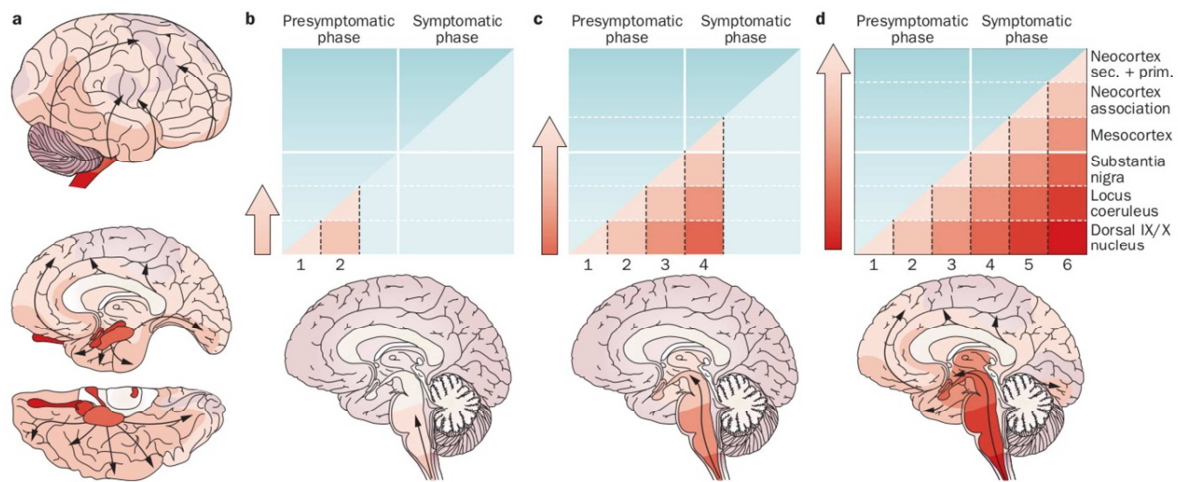


Figure 15 : Représentation schématique des stades neuropathologiques de la MP

a : progression rostro-caudale et corticale centripète du processus pathologique. Les différents niveaux de rouge représentent la sévérité croissante de la pathologie. *b* : stades 1-2 présymptomatiques, *c* : stades 3-4 (symptômes moteurs), *d* : stades 5-6 (troubles cognitifs) (Goedert *et al.*, 2013).

- **Conséquences fonctionnelles et cliniques de la dénervation dopaminergique**

- **Neurophysiologie des ganglions de la bases**

Les interactions entre le cortex frontal et les ganglions de la base ont été décrites comme des boucles parallèles : circuit sensori-moteur et oculomoteur, cognitif et préfrontal (Alexander *et al.*, 1986). Les boucles motrices et oculomotrices (cortex prémoteur/moteur-striatum dorsolatéral) sont impliquées dans la planification de l'action et de son exécution. Les boucles cognitives (cortex préfrontal dorsolatéral- striatum central) sont impliquées dans la représentation cognitive contextuelle, et les boucles limbiques (cortex frontal rostral-striatum ventral) sont impliquées dans l'apprentissage par renforcement, et les aspects motivationnels de la prise de décision. Il existe des zones de recouvrement importantes entre ces boucles au niveau des ganglions de la base (Haber *et al.*, 2006; Draganski *et al.*, 2008; Averbek *et al.*, 2014). **Par ce schéma organisationnel à la fois parallèle et convergent, les ganglions de la base jouent un rôle pivot dans l'apprentissage, l'exécution de comportements routiniers, la sélection de l'action et son adaptation au contexte cognitif et émotionnel** (Hikosaka *et al.*, 1999; Haber, 2003; Graybiel, 2005).

○ **Déplétion dopaminergique et anomalies oscillatoires**

Au moment du diagnostic de MP, la déplétion dopaminergique est déjà de l'ordre de 70%. En l'absence de traitement dopaminergique, il existe une hyper-synchronisation pathologique entre le GPi et le STN et une hyperactivité du STN. Les oscillations des structures de sortie (GPi et SNr) sont anormalement lentes avec une augmentation du tonus GABAergique. Ce tonus GABA inhibe le thalamus, résultant en une activité du cortex moteur hyper synchronisée dans la fréquence bêta, qui retourne ensuite au striatum. Ces anomalies oscillatoires sont responsables de la triade motrice parkinsonienne : bradykinésie (diminution de l'amplitude des mouvements au fur et à mesure de leur exécution), rigidité et tremblement de repos. En particulier, il est suggéré que l'akinésie parkinsonienne (diminution de la quantité des mouvements spontanés, augmentation du délai de mise en œuvre du mouvement) soit liée à une dysfonction de la SMA et des aires prémotrices, impliquées dans la production des mouvements auto-générés et des mouvements routiniers (Jahanshahi *et al.*, 1995; Touge *et al.*, 1995). Le traitement par la lévodopa ou la stimulation des noyaux sous-thalamiques diminue l'hyper-synchronisation et restaure une activité corticale dynamique (i-e reliée à la tâche) (Figure 16, Figure 17) (Brown, 2003; Brittain and Brown, 2014; Cagnan *et al.*, 2015).

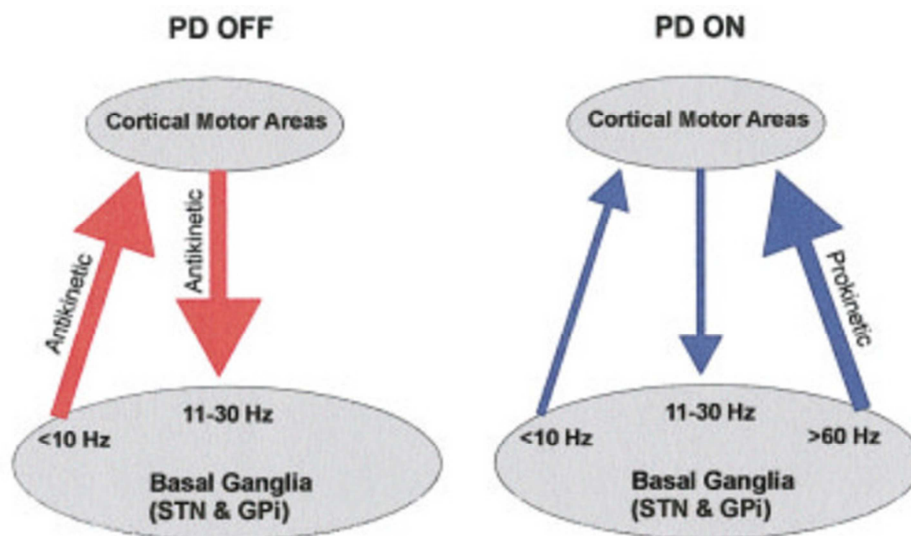


Figure 16 : Interactions oscillatoires entre le cortex moteur et les ganglions de la base

En l'absence de traitement dopaminergique (gauche), les oscillations des ganglions de la base et du cortex sont lentes (<10Hz, et 11-30 Hz respectivement) avec un effet global antikinétique. Sous lévodopa (droite), l'activité des ganglions de la base est rapide (> 60Hz) avec un effet global prokinétique. STN : noyau sous-thalamique, GPi : globus pallidus interne (Brown, 2003).

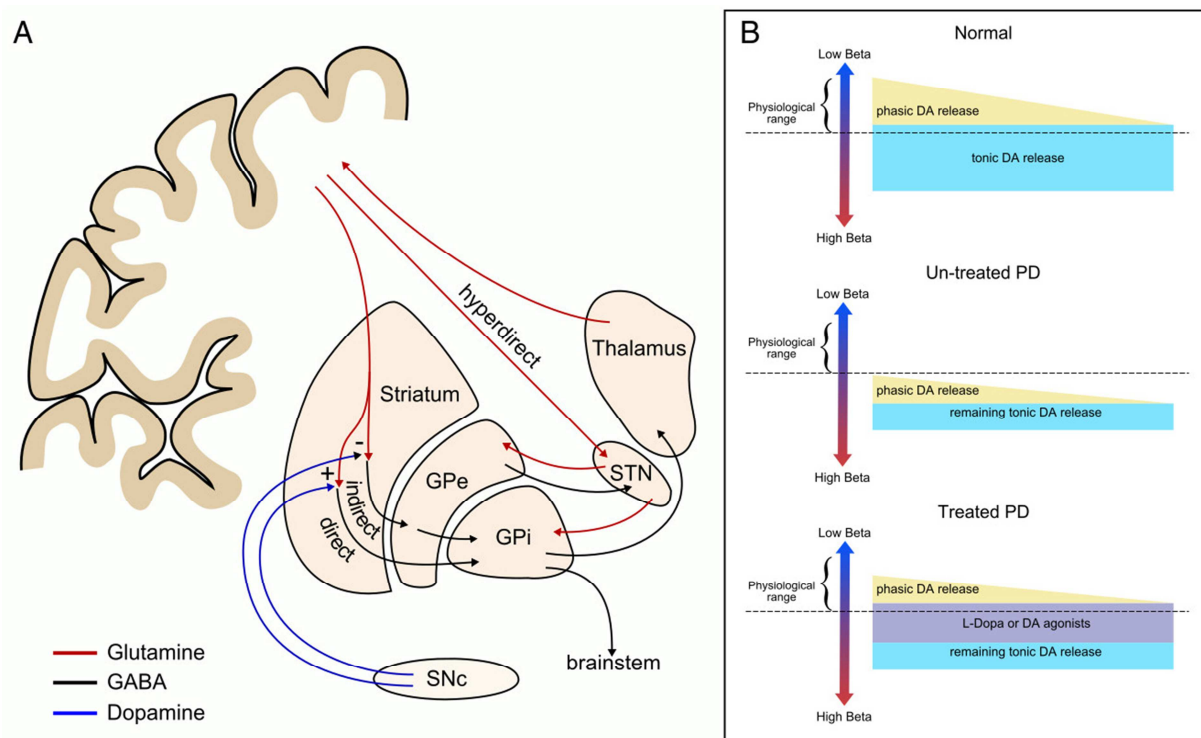


Figure 17 : Circuit des ganglions de la base et modulation par la dopamine

A : Principaux circuits reliant les ganglions de la base entre eux et le cortex. Circuit hyper-direct (cortex-STN-GPi), circuit direct (cortex-striatum-GPi) et indirect (cortex-striatum-GPe-GPi). Le GPi (avec la SNr, non représentée) est la principale voie de sortie des ganglions de la base, projetant vers le thalamus (noyaux ventral antérieur, ventral latéral et centromédian) et le PPN (ici représenté comme « brainstem »). B : représentation schématique de la relation entre l'activité dopaminergique dans les ganglions de la base, et l'activité bêta chez un sujet sain et parkinsonien. Haut : sujet normal. Milieu : sujet parkinsonien non traité, ayant une haute activité corticale bêta. Bas : sujet parkinsonien traité, restauration partielle de l'input dopaminergique et de l'activité corticale bêta (Brittain and Brown, 2014).

L'hyper-inhibition du PPN par la SNr pourrait également jouer un rôle dans la genèse des symptômes parkinsoniens, en particulier sur l'akinésie. Une lésion de la région du PPN provoque un comportement akinétique chez le singe (Munro-Davies *et al.*, 1999). La stimulation basse fréquence et le blocage des récepteurs GABA dans le PPN diminuent l'akinésie chez des singes parkinsoniens (Nandi *et al.*, 2002; Jenkinson *et al.*, 2004). L'implication du PPN dans l'akinésie chez l'homme parkinsonien n'a toutefois pas été démontrée (Moro *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2010).

○ La mystérieuse influence des stimuli externes

Dans la MP, les actions sont améliorées lorsqu'un signal extérieur sensoriel survient de façon préalable au mouvement. Ainsi, la longueur du pas (Morris *et al.*, 1996), la vitesse maximale pour atteindre un objet (Majsak *et al.*, 1998) sont améliorées voire normalisées par des stimuli visuels préalables. La « cane-laser » améliore des paramètres spatio-temporels du premier pas

(longueur, vitesse) et les oscillations posturales (McCandless *et al.*, 2016). Des résultats similaires ont été obtenus avec des stimuli externes auditifs (Georgiou *et al.*, 1993). Des stimuli cutanés, auditifs ou visuels améliorent la durée et l'amplitude des APA .

Ce phénomène existe chez le sujet sain (Delval *et al.*, 2005; MacKinnon *et al.*, 2007), et représente un moyen de compensation très important chez les sujets parkinsoniens dont le trouble princeps est l'akinésie. Le mécanisme d'amélioration par les stimuli externes est encore mal compris. Le stimulus externe remplacerait le signal d'initiation endogène, déficient chez le sujet parkinsonien. Les stimuli externes pourraient faciliter la préparation et l'initiation motrice par des circuits esquivant les ganglions de la base et l'aire motrice supplémentaire : circuit direct cortex prémoteur-STN (Sarma *et al.*, 2012), cérébello-cortical (Glickstein and Stein, 1991; Majsak *et al.*, 1998), ou impliquant le PPN (cf. « PPN et anticipation motrice », page 23) (Thevathasan *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2011).

- **Atteinte du système cholinergique, corrélats cliniques**

- **La dysfonction cholinergique cérébrale**

Alors que la dénervation dopaminergique est une condition nécessaire et suffisante au développement de la MP, seuls certains patients ont une dysfonction cholinergique cérébrale. Celle-ci peut être évaluée par des PET-scan avec traceurs métabolisés par l'acétylcholine estérase. La dysfonction cholinergique thalamique est présente chez 16 à 18% des sujets parkinsoniens non déments, et la dysfonction cholinergique corticale est présente chez environ 30% des patients non déments. **Le PPN est la principale source d'innervation cholinergique thalamique, et le nucleus basalis de Meynert est la première source d'innervation cholinergique corticale** (Figure 18). Ces structures sont touchées précocement par l' α -synucléinopathie, au stade 3 du modèle de Braak.

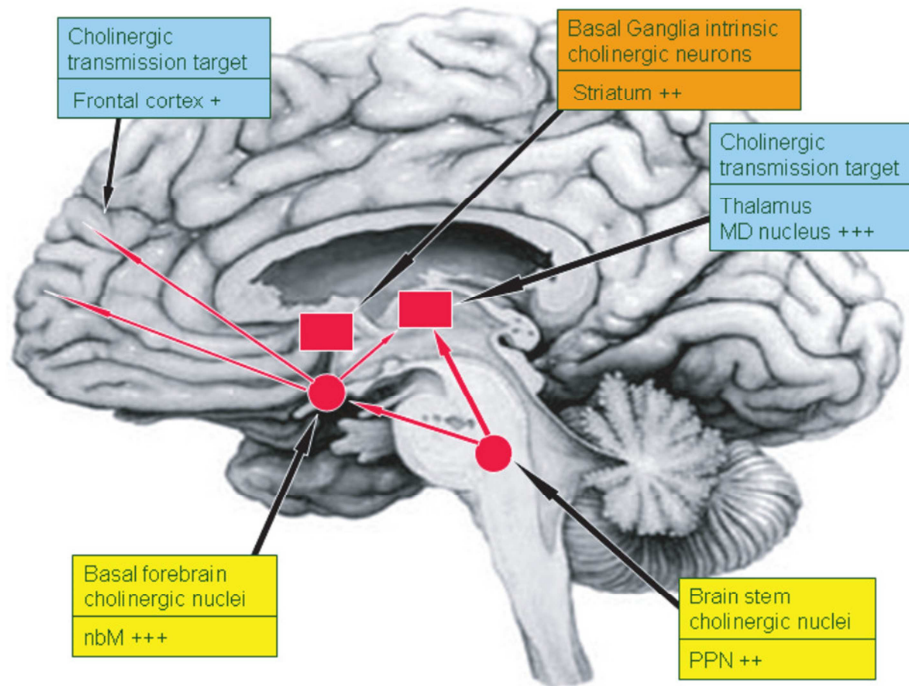


Figure 18 : Principales sources d'innervation cholinergique cérébrale

Le nucleus basalis de Meynert (nbM) est la principale source d'innervation cholinergique corticale, le PPN est la principale source d'innervation cholinergique thalamique (Warren et al., 2005).

La répartition de la dysfonction cholinergique cérébrale est déterminante quant à la présence de symptômes dopa-résistants, moteurs ou non moteurs (Muller and Bohnen, 2013, revue). Ainsi, les **chutes** sont associées à une **dysfonction cholinergique thalamique** (Bohnen and Albin, 2009; Bohnen *et al.*, 2009; Bohnen *et al.*, 2012). **Les troubles dysexécutifs, la réduction de la vitesse de marche, le freezing sont associés à une dysfonction cholinergique néocorticale** (Bohnen *et al.*, 2009; Bohnen *et al.*, 2012; Rochester *et al.*, 2012; Bohnen *et al.*, 2013; Bohnen *et al.*, 2014). Enfin, les RBD sont associés à une dysfonction cholinergique à la fois thalamique et corticale (Kotagal *et al.*, 2012).

○ **PPN et contrôle postural**

Chez le singe parkinsonien

Le singe parkinsonien (administration intramusculaire de 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-MPTP) âgé a des troubles de l'équilibre et de la posture, attribués à une perte des neurones cholinergiques du PPN (Karachi *et al.*, 2010; Grabli *et al.*, 2013). Le singe parkinsonien jeune a des troubles de la marche et de la posture dopa-résistants (flexion du tronc, rigidité de la queue, déséquilibres et chutes) lorsque l'on détruit, en plus des neurones dopaminergiques, les neurones cholinergiques du PPN (Grabli *et al.*, 2013). **Ainsi, dans ces**

modèles primates de MP, l'apparition de troubles posturaux dépend de lésions surajoutées du PPN cholinergique.

De plus, il existe une interdépendance entre les neurones dopaminergiques et les neurones cholinergiques du PPN. L'administration d'un neurotoxique dopaminergique provoque une dégénérescence des neurones cholinergiques du PPN chez le singe âgé. Inversement, les lésions du PPN aggravent la neuro-dégénérescence dopaminergique (Gomez-Gallego *et al.*, 2007; Karachi *et al.*, 2010; Grabli *et al.*, 2013; Bensaid *et al.*, 2016).

Dans la maladie de Parkinson

Les chutes sont associées à une perte des neurones cholinergiques du PPN (Hirsch *et al.*, 1987; Rinne *et al.*, 2008; Karachi *et al.*, 2010), principale source d'innervation cholinergique thalamique (Figure 19).

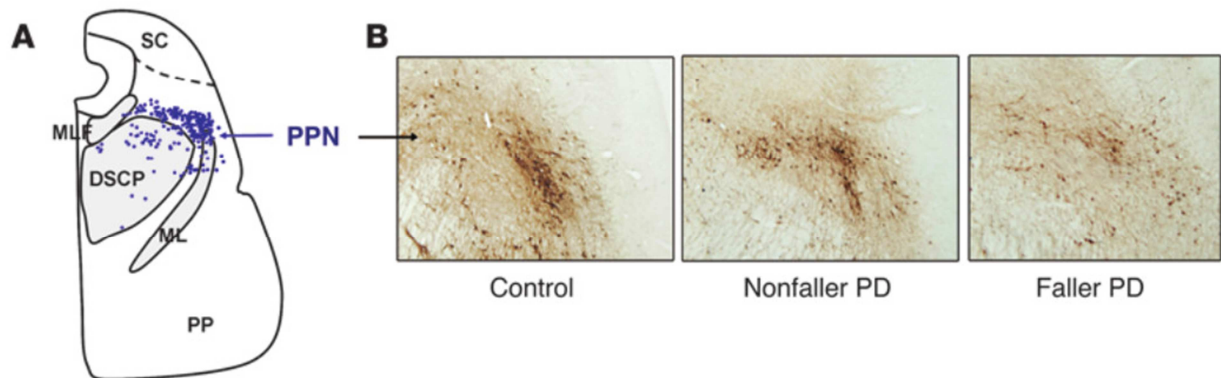


Figure 19 : Perte des neurones cholinergiques chez les patients parkinsoniens chuteurs

*A : Figure représentant les neurones cholinergiques du PPN d'un volontaire sain (points bleus). B : Section transverse illustrant la perte des neurones cholinergiques du PPN d'un sujet parkinsonien chuteur versus non chuteur et volontaire sain (marquage de l'acétylcholinestérase). La perte des neurones cholinergiques du PPN est plus marquée chez les sujets parkinsoniens chuteurs que chez les non chuteurs et les volontaires sains. MLF = faisceau longitudinal médial ; SC = colliculus supérieur (Karachi *et al.*, 2010).*

La stimulation chronique à basse fréquence du PPN diminue la fréquence des chutes non liées au freezing et le freezing. Cependant ces résultats n'ont pu être confirmés sur des paramètres objectifs contrôlés (Ferraye *et al.*, 2010; Moro *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2012a; Nosko *et al.*, 2015; Welter *et al.*, 2015). L'effet sur les troubles posturaux serait plus robuste que sur le freezing de la marche (Golestanirad *et al.*, 2016). **A l'heure actuelle, les mécanismes d'action potentiels de la stimulation du PPN sur les troubles posturaux ne sont pas élucidés.**

La dysfonction du PPN pourrait être impliquée dans la **préparation** du programme postural. Les réactions réflexes de type Start-react sont spécifiquement diminuée chez les patients avec

instabilité posturale et freezing de la marche. Ce déficit est corrigé par la stimulation du PPN². La diminution des chutes chez les patients traités par stimulation du PPN est corrélée à l'amélioration du temps de réaction induite par la stimulation. La sévérité des troubles de l'équilibre et de la marche est corrélée au temps de réaction « start-react » (Thevathasan *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2011; Nonnekes *et al.*, 2014).

La dysfonction du PPN pourrait également être impliquée dans les troubles de **l'initiation** du pas. Il a été suggéré que la stimulation du PPN améliorerait l'amplitude des ajustements anticipatoires et la durée de double appui lors de l'initiation du pas (Mazzone *et al.*, 2014; Welter *et al.*, 2015).

² Thevathasan *et al.* montre un déficit d'un temps de réaction au membre supérieur sur signal visuel simple (2010) ou lors d'un paradigme Start-react (2011) chez des patients ayant une instabilité posturale ou un freezing de la marche en ON, restauré par la stimulation du PPN (2010 et 2011). Nonnekes *et al.* montre un déficit du Start-react sur l'initiation du pas et sur un mouvement de dorsiflexion de la cheville chez les patients avec freezing de la marche en OFF.

D. Initiation de la marche et méthodes d'analyse clinique du contrôle postural

Dans la MP, l'évaluation clinique et neurophysiologique des troubles du contrôle postural est difficile. Comme nous l'avons vu, l'adaptation posturale est un phénomène complexe intégrant des aspects sensoriels multiples, cognitifs, émotionnels, environnementaux. De plus, les troubles de l'équilibre et de la marche sont souvent fluctuants. Ainsi, les résultats des différentes études chez les sujets parkinsoniens sont souvent variables, très dépendants des conditions d'analyse et du type de patients étudiés.

Nous détaillerons l'étude de l'initiation de la marche, qui est la méthode que nous utiliserons pour étudier le contrôle postural dans ses aspects volontaires. Nous ne détaillerons pas l'analyse du contrôle postural suite à une perturbation externe, la posturographie statique et dynamique, ou les modalités d'étude de l'anticipation posturale (présence/absence d'avertissement préalable à la perturbation) qui ne rentrent pas dans le champ de notre travail.

- **Initiation de la marche**

L'initiation de la marche combine la volition (décider de marcher) à une séquence stéréotypée d'ajustements posturaux, les ajustements posturaux anticipatoires (APA). Les APA induisent un déséquilibre qui permet de passer de la station debout statique en double appui, à une position instable (simple appui). Ce programme moteur est optimal: chez les jeune adultes comme chez les sujets âgés, les conditions de marche stabilisée (vitesse, fréquence et longueur du pas) sont atteintes dès la fin du premier pas, dans un temps invariant qui dépend uniquement des contraintes biomécaniques du sujet (Breniere and Do, 1986; Elble *et al.*, 1994). **Ainsi, l'initiation de la marche, par son aspect à la fois volitionnel et stéréotypé qui permet d'en faire une analyse quantitative relativement fiable, est un bon modèle d'ajustement postural volontaire.**

- **Les phases de l'initiation de la marche**

L'initiation de la marche peut être enregistrée sur une plateforme de force. La plateforme enregistre les force de réaction au sol, qui permettent de calculer les accélérations du centre de gravité (et les vitesses par intégration des accélérations), et les déplacements du centre de pression des pieds au sol. Cette analyse peut être complétée d'une étude électromyographique des muscles des jambes et d'analyses vidéographiques 3D.

En position debout, le centre de gravité (CG) (point équivalent à la masse totale du corps dans un système de référence global) est maintenu en regard du polygone de sustentation. La projection au sol du CG représente une force verticale dirigée vers le bas dont l'amplitude exprime le poids du corps. A cette force s'oppose une force verticale de réaction équivalente et dirigée vers le haut, dont le point d'application au sol est appelé centre de pression (CP). Au départ, lors de la phase posturale, le CP est situé entre les deux pieds en avant des chevilles et doit être superposé avec le CG. Cette correspondance n'est pas parfaite en raison des changements minimes de la géométrie corporelle, ou induits par les mouvements respiratoires. Pour compenser cette instabilité, il existe des ajustements posturaux dont le but est de minimiser ou d'annuler le déplacement du CG (Elble *et al.*, 1994).

Phase d'initiation : les APA

L'analyse électromyographique objective une séquence stéréotypée qui commence par une chute brutale du tonus d'au moins un des deux muscles soleus suivie d'une activation intense bilatérale du muscle tibialis anterior (produisant une dorsiflexion de la cheville et entraînant un déplacement postérieur du CP) et d'une activation controlatérale des muscles peroneus longus (ce qui entraîne un déplacement latéral du CP). Le CP se déplace suivant une séquence stéréotypée à l'intérieur de la base de sustentation, provoquant une dissociation du couple CP (vers l'arrière) - CG (vers l'avant). La gravité entraîne la chute du CG vers l'avant et du côté du pied d'appui, permettant le décollement du pied pendulaire (Breniere *et al.*, 1981; Crenna and Frigo, 1991; Elble *et al.*, 1994; Halliday *et al.*, 1998).

Phase d'exécution

Elle a lieu du lever (Foot-Off 1) au poser (Foot Contact 1) du pied oscillant initial. La chute du CG, soumise à la gravité, est activement freinée par le muscle soléaire avant le poser du pied au sol (Winter, 1995; Welter *et al.*, 2007; Chastan *et al.*, 2010)..

Phase de double-appui

Pendant cette phase, les deux pieds sont au sol et la vitesse antéropostérieure du CG atteint son maximum. Il existe une covariance entre les mouvements anticipatoires et la vitesse de marche (Breniere *et al.*, 1987).

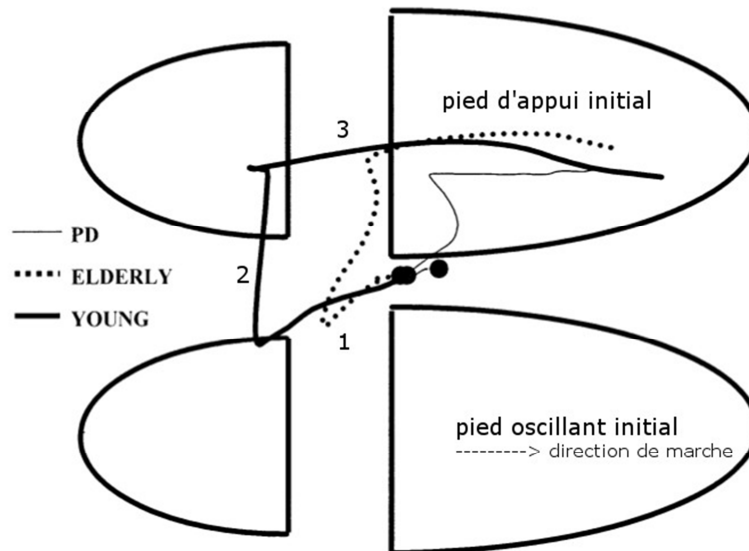


Figure 20 : APA chez un sujet jeune, un sujet âgé et un sujet parkinsonien non traité

Les lignes représentent le déplacement du centre de pression (CP). Le CP bascule en arrière et latéralement, vers le pied qui va quitter le sol (1), puis vers le pied d'appui (2), puis vers l'avant sous le pied d'appui initial (3) tandis que le pied oscillant initial décolle du sol. Le schéma global des APA est similaire pour les trois sujets, avec une nette diminution des amplitudes de déplacement du CP chez le sujet parkinsonien sans traitement (d'après Halliday et al., 1998).

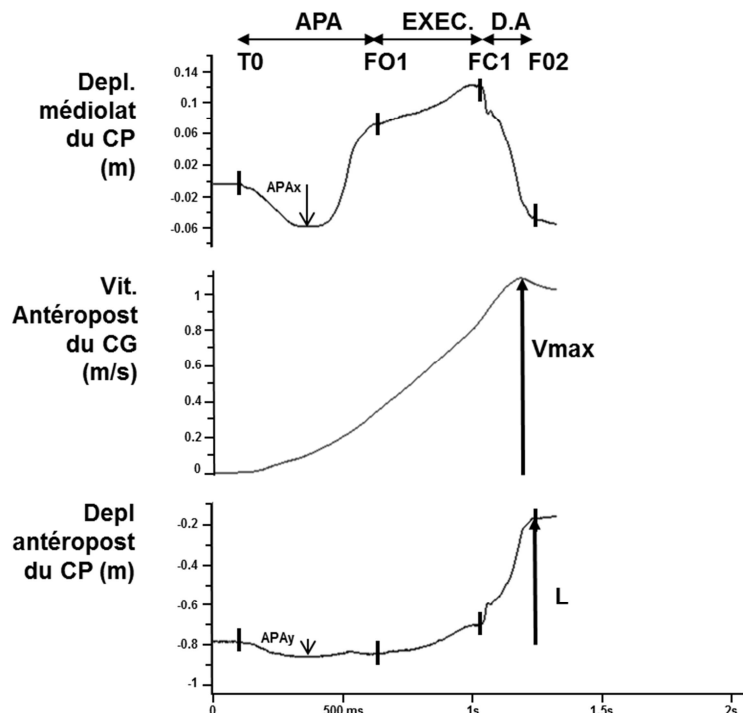


Figure 21 : APA et exécution du premier pas sur plateforme de force

APA : ajustements posturaux anticipatoires (T0-FO1) définis par leur durée, leur amplitude APAX- déplacement médiolatéral et APAY- déplacement postérieur du CP. EXEC : exécution du pas (FO1-FC1), DA : double appui. V max : vitesse maximal obtenue à la fin du premier pas. L : longueur du pas. Courbe du haut : déplacement médiolatéral du centre de pression-CP, milieu : vitesse anteropostérieure du centre de gravité-CG, bas : déplacement anteropostérieur du CP. Enregistrement de l'initiation de la marche chez un sujet sain âgé.

- **Chez les sujets parkinsoniens**

Lors d'une initiation du pas et en l'absence de traitement, l'amplitude des APA est réduite et leur durée prolongée. L'exécution du pas est également altérée avec une vitesse antéropostérieure du CG faible et un pas de petite taille.

La durée et l'amplitude des APA, la vitesse de marche et la longueur du pas sont améliorés par la lévodopa (Burleigh-Jacobs *et al.*, 1997; Rocchi *et al.*, 2006; Chastan *et al.*, 2009b; Mancini *et al.*, 2009; Rocchi *et al.*, 2012; Nocera *et al.*, 2013). La stimulation des noyaux sous-thalamiques améliore également la vitesse et la longueur du pas, mais l'effet sur les APA n'est pas univoque (Crenna *et al.*, 2006: amélioration ON vs OFF en test "aigu"; Rocchi *et al.*, 2012: dégradation à 6 mois par rapport à la période pré-opératoire; Collomb-Clerc and Welter, 2015, revue).

- **Méthodes d'analyse cliniques du contrôle postural**

De nombreux tests d'équilibre et d'adaptation posturale existent et nous ne les décrivons pas tous ici.

Le Timed Get Up and Go Test (Mathias *et al.*, 1986; Podsiadlo and Richardson, 1991) ou sa variante le Stand-walk-sit time est un test intégré permettant d'analyser l'initiation du pas, le contrôle postural auto-généré, et la marche stabilisée. Le sujet doit, de son propre chef, se lever, marcher normalement (3 mètres pour le Get Up and Go, 5 mètres pour le Stand-walk-sit time), faire un demi-tour puis revenir s'asseoir. Ici le contrôle postural est exercé sans contrainte extérieure à 5 moments distincts: se lever, initier la marche, faire le demi-tour, terminer la marche et se rasseoir. Le Timed Get Up and Go Test ou le Stand-walk-sit time sont utilisés dans la MP pour évaluer la sévérité des troubles posturaux et du freezing de la marche (Thomas *et al.*, 2004; Moreau *et al.*, 2012; Annic *et al.*, 2014; Valentino *et al.*, 2014) et ont une bonne fiabilité test-retest (Campbell *et al.*, 2003).

D'autres tests cliniques évaluent les capacités de maintien postural : habileté à maintenir l'équilibre sur différentes bases de support où lors d'une transition entre deux types de support, perception des limites de stabilité, capacité à utiliser les différentes afférences sensorielles. Le Functional reach Test est la distance maximale atteinte à longueur de bras, pieds fixés au sol (Duncan *et al.*, 1990; Duncan *et al.*, 1992). Citons aussi l'appui unipodal (Jacobs *et al.*, 2006), le test de Tinetti (Tinetti, 1986), ou l'échelle d'équilibre de Berg (Berg *et al.*, 1992).

Le test de rétroimpulsion (« pull test »), dans sa version MDS-UPDRS, est un test d'adaptation posturale suite à une perturbation externe avec avertissement préalable. Le patient, jambes normalement écartées et genoux légèrement pliés, est prévenu qu'il sera tiré vers l'arrière et qu'il doit rétablir l'équilibre en faisant un ou plusieurs pas vers l'arrière (Goetz *et al.*, 2008). Les patients avec instabilité posturale ont une réponse inadaptée, soit parce qu'ils ne font pas de pas en direction de l'opérateur pour rétablir l'équilibre, soit parce que ces pas sont inadéquats (> 2 pas).

Aujourd'hui ces différents tests et échelles s'utilisent de plus en plus dans des batteries composites. Ainsi la GABS (Gait and Balance Scale) est une des premières échelles composites. Elle comporte un interrogatoire, un examen clinique avec les scores axiaux de l'UPDRS (se lever, posture, rétroimpulsion, marche), un test d'appui unipodal, un test d'appui en tandem, le Functional reach test, le Stand-walk-sit time, des tests de provocation du freezing, et des mesures cinématiques de la marche (vitesse et cadence) (Thomas *et al.*, 2004). Depuis, de nouvelles échelles ont été développées permettant d'obtenir une meilleure fiabilité inter-opérateur et améliorer la prédiction du risque de chute (Dibble and Lange, 2006; Jacobs *et al.*, 2006; Horak *et al.*, 2009; Franchignoni *et al.*, 2010; Mak and Auyeung, 2013; Jacobs *et al.*, 2016).

II. SACCADES OCULAIRES

L'objectif principal de ce travail est de préciser les corrélats neurophysiologiques et anatomo-fonctionnels de l'instabilité posturale dans la MP dans ses aspects volitionnels. **Au préalable, il est indispensable d'identifier des paramètres cliniques ou neurophysiologiques qui reflètent un déficit des aspects volitionnels du contrôle postural, pour ensuite les confronter à des réseaux d'intérêt.** Dans cette optique, l'étude de l'initiation du pas, en particulier des APA, est pertinente, mais comment identifier les paramètres d'intérêt parmi ces variables intercorrélées ?

Confronter contrôle postural et saccades oculaires pourrait être intéressant à plusieurs titres. Les saccades oculaires étudiées en laboratoire sont un modèle paradigmatique de contrôle moteur, affranchi d'interférences somnestsiques, vestibulaires, émotionnelles. Certains paradigmes, comme les antisaccades, permettent de moduler la contrainte volitionnelle et ainsi d'étudier finement les processus de sélection/initiation du mouvement. Leur grande précision et le « répertoire moteur » limité (seulement six muscles contrôlent la position de chaque œil), rend leur quantification robuste et reproductible. Les structures et réseaux des saccades ont été largement explorés et élucidés grâce aux enregistrements intra-neuronaux chez le primate. Comme nous le verrons, il existe une homologie particulière entre les réseaux du contrôle postural et des saccades oculaires. Chez la personne âgée, les anomalies d'exploration de l'environnement sont associées à un risque accru de chute, suggérant que les saccades et le contrôle postural pourraient avoir des structures ou réseaux en commun. Enfin, des altérations des saccades visuellement guidées et volitionnelles sont présentes dans la MP. Toutefois, ces anomalies n'ont jamais été confrontées aux troubles de l'adaptation posturale des patients.

A. Principes généraux

Les saccades permettent de disposer l'image d'un objet perçu en vision périphérique sur la fovéa, une petite région de la rétine centrale où l'acuité visuelle est maximale. Quels que soit leur type, les saccades doivent être à la fois rapides, afin de limiter le flou visuel qui pourrait provenir du glissement rétinien de l'image, et précises car la fovéa représente moins d'un degré d'angle visuel. Cette combinaison de vitesse et de précision est assurée par la collaboration de structures oculomotrices situées dans le cervelet et le tronc cérébral, qui contient le générateur de saccades.

Les saccades résultent de processus décisionnels plus ou moins élaborés, allant des saccades très « réflexes » (saccade visuellement guidée, provoquée par l'apparition soudaine d'un nouvel objet dans le champ visuel périphérique) aux saccades très volontaires ou volitionnelles (ex : « antisaccade », dirigée à l'opposé d'une cible visuelle, ou « saccade guidée par la mémoire », dirigée vers l'emplacement d'un stimulus disparu). Les saccades réflexes et volitionnelles se traduisent sur le plan comportemental par des temps de réaction plus ou moins longs, et des implications variables des deux principales aires corticales oculomotrices. Ainsi, les saccades visuellement guidées dépendent plus de l'aire oculomotrice pariétale (Parietal Eye Field-PEF). Les saccades volitionnelles dépendent plus de l'aire oculomotrice frontale (Frontal Eye Field-FEF), en lien avec le SEF (Supplementary Eye Field).

Nous décrivons succinctement les paradigmes des saccades visuellement guidées et des antisaccades. Ces dernières seront notre modèle de saccades volitionnelles. Nous décrivons les bases neurales qui sous-tendent le processus saccadique (pour une description extensive, voir (Leigh, 2015)) en cherchant à établir un parallèle entre les circuits des saccades et de l'adaptation posturale. Nous verrons notamment comment la région locomotrice mésencéphalique est également impliquée dans le système saccadique. Comme pour le chapitre précédent, nous ferons un chemin « ascendant » topographique et phylogénétique, des centres du tronc cérébral les plus conservés dans l'évolution, aux régions sous-corticales et corticales de haut niveau.

B. Saccades visuellement guidées et antisaccades

L'analyse quantitative des saccades nécessite l'utilisation d'un enregistrement basé sur la vidéo (« video eye tracker »).

Saccades réflexives (« saccades visuellement guidées » ou « pro-saccades ») : un point de fixation est présenté au centre de l'écran pendant 2500-3500 ms, puis disparaît et une cible apparaît sur le côté (saccades horizontales), ou en haut/bas (saccades verticales). Les sujets déclenchent une saccade le plus vite et précisément possible vers la cible latérale puis reviennent au point de fixation centrale. Les paramètres mesurés sont la latence des saccades (temps entre l'apparition de la cible latérale et l'initiation de la saccade), le gain (ratio : amplitude de la saccade initiale/excentricité de la cible).

Antisaccades : un point de fixation central est présenté pendant 3500-5500 ms. 200 ms après son extinction (période d'attente ou « gap »), une cible apparaît à gauche ou droite pendant 1000 ms. Les sujets doivent rapidement déclencher une saccade dans la direction opposée à la cible. Les paramètres mesurés sont le pourcentage de saccades dirigées vers la cible (erreurs) et la latence des antisaccades (Figure 22 et Figure 23).

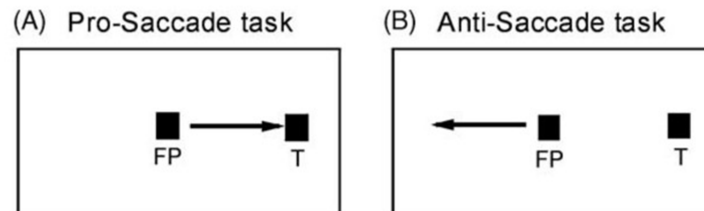


Figure 22 : Saccades visuellement guidées (pro-saccades) et antisaccades
 FP = point de fixation, T = cible (Chan et al., 2005).

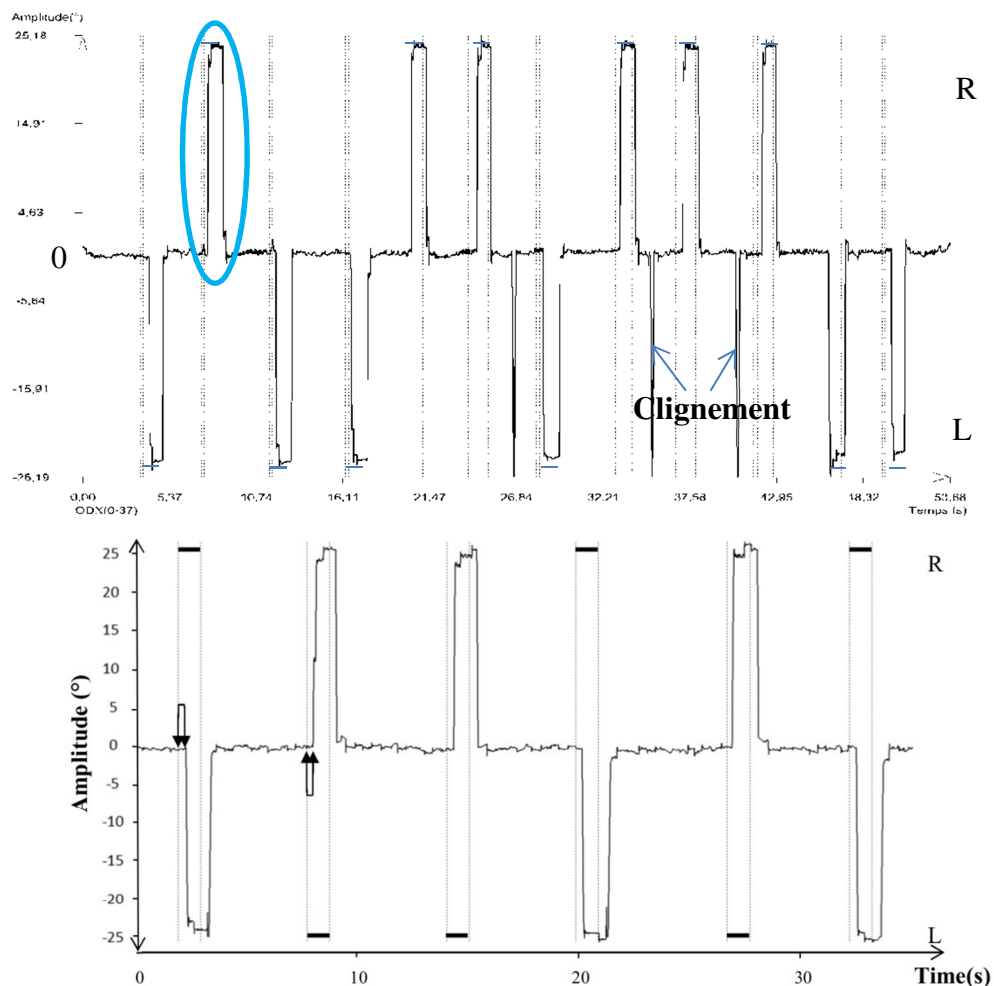


Figure 23: Enregistrements de pro-saccades d'antisaccades chez un sujet sain
 Haut : Saccade visuellement guidée horizontale. La saccade est dirigée vers la cible qui se trouve à droite ou à gauche. Bas : Antisaccade. La saccade est réalisée dans la direction opposée à la cible. Les flèches noires indiquent la latence avant l'exécution de l'antisaccade. La cible (trait horizontal) est positionnée à 25° d'excentricité (image : S. Rivaud-Péchoux).

C. Bases neurales du contrôle saccadique

Le réseau oculomoteur est composé de circuits visuels afférents, d'aires oculomotrices impliquées dans la computation de la commande saccadique, et de structures efférentes responsables de l'exécution de la saccade (Figure 24).

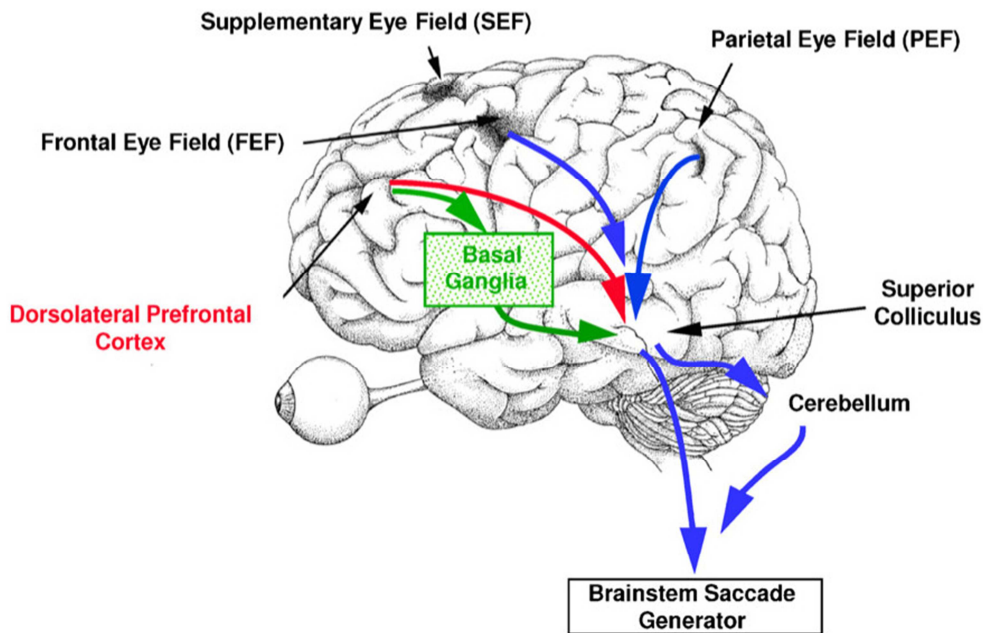


Figure 24 : Principales structures impliquées dans le contrôle des saccades

Seuls les circuits efférents sont schématiquement représentés. La couleur rouge pour l'efférence provenant du cortex préfrontal dorsolatéral signifie une influence inhibitrice (Gaymard, 2012).

- **La voie visuelle rétino-tectale et la voie rétino-géniculocorticale**

Le signal visuel perçu par la rétine est conduit jusqu'au tectum (ou colliculus supérieur chez les mammifères). C'est la voie rétino-tectale ou extra-géniculée (en référence au corps géniculé thalamique latéral), des vertébrés inférieurs et de la perception visuelle non consciente. Le tectum commande les générateurs de saccades du tronc cérébral, directement connectés aux nerfs oculomoteurs.

Chez le mammifère, cette voie joue un rôle mineur dans le contrôle saccadique, le colliculus supérieur étant sous contrôle des ganglions de la base et du cortex. Le signal visuel est conduit de la rétine jusqu'à l'aire visuelle primaire par le corps géniculé, dans le thalamus postérieur, puis adressé par la voie dorsale aux deux principales aires corticales oculomotrices, le PEF et le FEF.

- **Principales régions pré-oculomotrices du tronc cérébral**

- **Le générateur de saccades**

Schématiquement, les commandes pour les composantes horizontales et verticales des saccades proviennent de deux régions distinctes dans le tronc cérébral. Les commandes pour les mouvements horizontaux sont produites par des neurones prémoteurs dans le tegmentum pontin (zone paramédiane de la PPRF-paramedian pontine reticular formation) (Cohen and Buttner-Ennever, 1984; Wang *et al.*, 2010). Les commandes pour les mouvements verticaux proviennent de neurones prémoteurs dans le mésencéphale rostral (riMLF-rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus) (Buttner-Ennever and Buttner, 1978).

Le générateur de saccades contient deux populations principales de neurones : les neurones « omnipause » et les neurones « burst ». Les neurones omnipause déchargent pendant la fixation et sont silencieux pendant les saccades. Ils sont contrôlés par le colliculus supérieur et exercent une inhibition puissante sur les neurones burst horizontaux et verticaux. Les neurones burst sont composés de neurones excitateurs (excitatory burst neurons-EBN) qui activent les neurones oculomoteurs, et de neurones inhibiteurs (inhibitory burst neurons-IBN) qui inhibent le générateur de saccade controlatéral. Immédiatement avant une saccade, les neurones omnipause relâchent l'inhibition sur les burst neurones. Les EBN ipsilatéraux à la saccade, prêts à décharger, reçoivent un signal additionnel du colliculus supérieur puis déchargent à haute fréquence, leur activité encodant l'amplitude, la durée et la vitesse de la saccade. De façon concomitante, le générateur de saccade controlatéral est inhibé. Peu avant la fin de la saccade, une brève activation des IBN controlatéraux survient, inhibant les EBN ipsilatéraux et provoquant décélération stoppant la saccade. Cette activation controlatérale des IBN est responsable de l'amplitude de la saccade, et serait principalement sous le contrôle du cervelet (Sparks, 2002, revue).

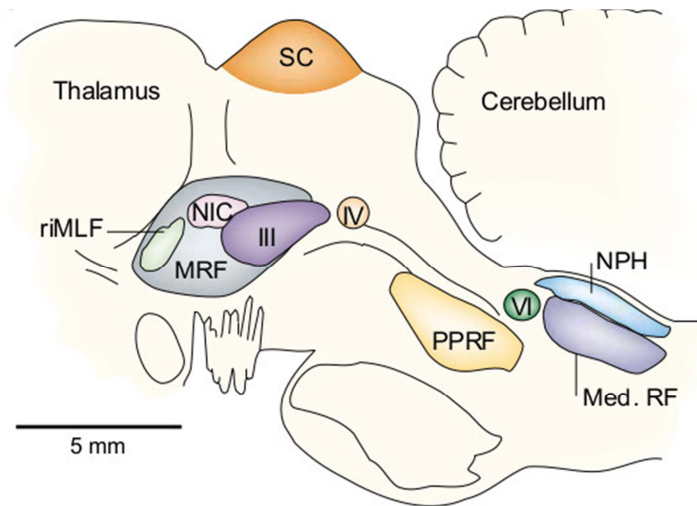


Figure 25 : Régions génératrices de saccades du tronc cérébral

Niveau pontique (saccades horizontales) : PPRF = paramedian pontine reticular formation, NPH = nucleus prepositus hypoglossi, Med. RF = medullary reticular formation; Niveau mésencéphalique rostral (saccades verticales) : riMLF = rostral interstitial nucleus of the medial longitudinal fasciculus, NIC = interstitial nucleus of Cajal, MRF = midbrain reticular formation. Noyau du nerf oculomoteur commun (III), trochléaire (IV), abducens (VI). Dessin d'un tronc cérébral de singe (Sparks, 2002).

○ Le colliculus supérieur

Le colliculus supérieur (SC-superior colliculus) est la région du tronc cérébral d'où proviennent la majorité des afférences aux générateurs de saccades. Il joue un rôle central dans l'intégration sensorimotrice liée à la production de saccades car il reçoit des afférences d'aires sensorielles et sensori-motrices et projette directement ou indirectement sur toutes les aires du tronc cérébral impliquées dans les saccades et les mouvements coordonnés de la tête et des yeux. Il fait partie de la voie finale commune aux saccades réflexes et aux saccades volontaires.

Le SC est localisé au niveau du toit du mésencéphale et présente une structure laminaire avec trois couches superficielles et quatre couches profondes, différant sur le plan anatomique et fonctionnel. Les couches superficielles sont purement visuelles et reçoivent des afférences directement de la rétine ou indirectement via le cortex visuel. Elles sont organisées en carte topographique de l'espace visuel et projettent vers les couches profondes sensori-motrices

Les couches intermédiaires et profondes jouent un rôle dans l'orientation du regard dans l'espace grâce à leur implication dans les mouvements combinés de la tête et des yeux (Corneil *et al.*, 2002a, b; Sadeh *et al.*, 2015). Elles reçoivent des afférences multi-sensorielles (auditives, visuelles, somato-sensorielles), des afférences des ganglions de la base, du tegmentum mésopontin/PPN, des aires occipitales, pariétales (PEF) et frontales (FEF)

(Komatsu and Suzuki, 1985; Wallace *et al.*, 1996; Sommer and Wurtz, 2000), et des afférences des couches superficielles du SC. Au sein de ces couches, les neurones sont organisés en carte motrice spatiale et commandent les générateurs de saccade du tronc cérébral et les interneurons de la moelle épinière cervicale (mouvements tête/yeux) (Rose *et al.*, 1991; Muto *et al.*, 1996). Le SC est également connecté à la formation réticulée mésencéphalique centrale, la région oculomotrice du cervelet via des noyaux du pont (rôle dans la précision des saccades), et projette en retour vers le FEF via les relais thalamiques (Sparks, 2002; King, 2004, revue; Sommer and Wurtz, 2004, revue). .

- **La MLR**

PPN et contrôle saccadique

Le PPN est connecté au réseau oculomoteur, et est impliqué dans l'initiation et la préparation des saccades.

Le PPN reçoit des afférences directes du FEF homolatéral (Stanton *et al.*, 1988; Matsumura *et al.*, 2000), et projette bilatéralement sur le SC. Cette projection du PPN sur le SC a été démontrée dans des études anatomiques chez le rat et le chat (Beninato and Spencer, 1986; Hall *et al.*, 1989), avec des arguments physiologiques chez le primate (Kobayashi *et al.*, 2001) : des régions ayant une activité cholinestérase ont été observées dans les couches intermédiaires du SC, génératrices de saccades (Graybiel, 1978; Ma *et al.*, 1991) et l'injection d'agonistes cholinergiques dans le SC augmente la production d'« express saccades » (saccades réactives de latence très brève) (Kobayashi *et al.*, 2001).

L'implication des neurones du PPN dans la génération des saccades a été directement étudiée. Certains neurones du PPN augmentent leur activité juste avant la production des saccades visuellement guidées, et pendant la période dite « GAP » (période d'attente entre la disparition du point de fixation central et l'apparition de la cible) (Kobayashi *et al.*, 2001; Okada and Kobayashi, 2013, 2014). Certains neurones du PPN sont activés pendant la saccades, et sont modulés par le contexte (tâche requise, récompense) (Okada and Kobayashi, 2009, 2013). Contrairement au SC, qui forme une carte rétinotopique encodant une direction et une amplitude spécifique à chaque saccade, les neurones du PPN sont activés par la génération de saccades homolatérales ou controlatérales, et pour des saccades d'amplitudes pouvant être très variables. **Okada suggère que les neurones du PPN n'encodent pas un paramètre du mouvement (amplitude, direction) mais contrôlent des paramètres**

temporels de la préparation et de l'exécution de la saccade (initiation, terminaison) en lien avec le contexte (Okada and Kobayashi, 2014).

En outre, une large proportion des neurones du PPN qui projettent sur le SC ont également des projections qui bifurquent vers le noyau géniculé thalamique, et régulent à un niveau très précoce le traitement du signal visuel par la voie de la vision consciente rétino-géniculée (Uhlrich *et al.*, 1995; Billet *et al.*, 1999). **Ainsi, les neurones du PPN sont impliqués dans la séquence temporelle des saccades, et aussi dans l'importance qui va être accordée au signal visuel (Figure 26).**

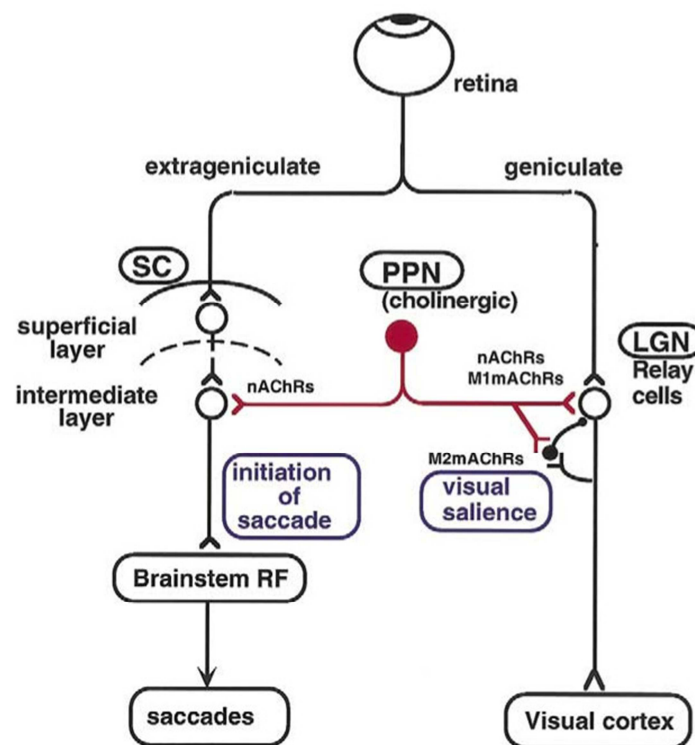


Figure 26 : Implication du PPN dans la voie visuelle extra-géniculée et la voie géniculée
 Le PPN se situe en position de régulateur précoce pour la production de saccades, et pour l'importance (« visual salience ») qui va être apportée au signal visuel. SC= Superior colliculus, LGN = lateral geniculate nucleus (Kobayashi *et al.*, 2001).

Noyau cunéiforme et contrôle saccadique : la cMRF

Le noyau cunéiforme participe au réseau oculomoteur via sa partie rostrale, la cMRF (central mesencephalic reticular formation) (Figure 28). Cette petite région est encore relativement peu connue.

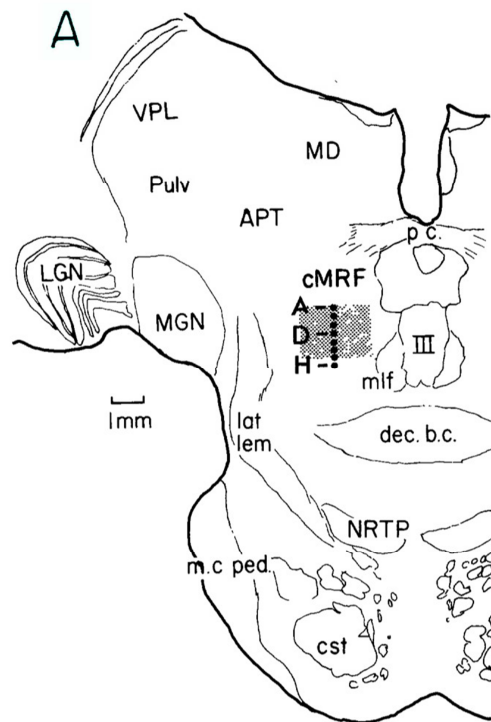


Figure 27 : Localisation de la cMRF

Représentation d'un tronc cérébral de singe. La cMRF se situe dans la partie rostrale du noyau cunéiforme. Elle fait 2 mm de large, 1.25 mm en axe dorso-ventral, et 3 mm en axe rostro-caudal. MD = medialis dorsalis, VPL = ventralis postero-lateralis, Pulv. = pulvinar, APT = area pretektalis, LGN = lateral geniculate nucleus, MGN = medial geniculate nucleus, lat. lem. = lateral lemniscus, dec. b.c. = decussation of the brachium conjunctivum, NRTP = nucleus reticularis tegmenti pontis, m.c.ped. = middle cerebellar peduncle, cst = corticospinal tract (Cohen *et al.*, 1985).

La cMRF reçoit des projections directes de la SEF (Huerta and Kaas, 1990), qui a un rôle majeur dans la planification des saccades (Schall, 1991). La cMRF est connectée réciproquement aux couches profondes et intermédiaires du SC (Cohen and Buttner-Ennever, 1984; Wang *et al.*, 2010). Elle envoie des projections à la PPRF qui génère les saccades horizontales (Cohen B., 1981), et aux neurones omnipause du nucleus raphé interpositus (Wang *et al.*, 2013).

La cMRF est impliquée dans la coordination œil-tête, et également dans le contrôle saccadique. Les neurones de la cMRF déchargent avant et pendant la plupart des saccades horizontales controlatérales, spontanées ou visuellement guidées. La stimulation de cette région induit des saccades horizontales controlatérales chez le singe et en encode la vitesse, tandis qu'une lésion induit un déficit dans le regard controlatéral (Komatsuzaki *et al.*, 1972; Cohen B., 1981; Cohen and Buttner-Ennever, 1984; Cohen *et al.*, 1985; Cohen *et al.*, 1986; Waitzman *et al.*, 1996; Cromer and Waitzman, 2007; Waitzman *et al.*, 2008).

Ainsi, comme le PPN, la cMRF est également en position de contrôle précoce dans la génération des saccades, avec toutefois une action plus directement oculomotrice et un effet moteur direct (vitesse des saccades, coordination œil-tête). La Figure 28 schématise les liens entre cMRF, SC et PPRF.

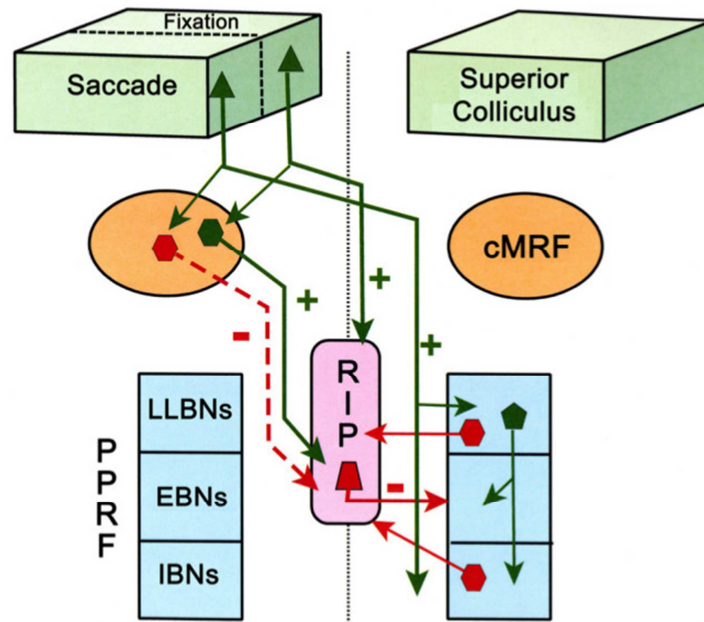


Figure 28 : Implication de la cMRF dans le contrôle des saccades

Diagramme schématisé des connexions de la cMRF avec le noyau raphe interpositus (RIP- nucleus raphe interpositus) contenant les neurones omnipause, dans un modèle de contrôle de la fixation et des saccades. Pendant la saccade, le SC active les neurones « burst » (EBN-excitateurs, IBN-inhibiteurs) de la PPRF. Les neurones de la cMRF reçoivent aussi des signaux du SC, inhibent l'activité du RIP, levant l'inhibition des EBN. Les projections inhibitrices de la PPRF contribuent également à l'inhibition du RIP. Pendant la fixation, les neurones de fixation du SC excitent les neurones omnipause du RIP et les neurones de la cMRF, qui contribuent également à la fixation. Ligne verte pleine : projection excitatrice, ligne rouge pointillée «-» : inhibition GABAergique, ligne rouge pleine «- » : inhibition glycinergique (Wang et al., 2013).

- **Ganglions de la base et saccades volontaires**

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les ganglions de la base ont deux principales voies de sortie. La sortie « ascendante » par le GPi participe au contrôle du réseau thalamo-cortical, principalement impliqué dans les mouvements volontaires segmentaires (mouvements précis des membres) (voir page 33 et Figure 17 page 35). La sortie « descendante » par la substance noire reticulata (SNr) participe au contrôle sur les centres intégrateurs plus bas situés, comme le PPN, et le colliculus supérieur, qui sont des structures intégratives majeures pour l'adaptation posturale, le contrôle du regard et l'orientation de la tête. **Nous remarquons ici qu'il y a une forte homologie entre la position de la région locomotrice mésencéphalique et du SC. Ces deux structures i/ contrôlent des générateurs**

de patterns automatiques (CPG médullaire pour le PPN, générateur de saccades pour les saccades), ii/ ont des afférences multi-sensorielles, iii/ sont sous la dépendance des ganglions de la base par la SNr et du cortex par des connexions directes.

Il existe une importante littérature sur l'implication des ganglions de la base dans les saccades volontaires chez le singe. Le striatum (putamen et noyau caudé) est situé sur la voie efférente du FEF. La SNr inhibe fortement le SC et lève ponctuellement son inhibition pour « laisser passer » le comportement désiré. Schématiquement, les ganglions de la base participent à la génération des saccades volontaires dans leurs aspects cognitifs et associatifs, i-e en fonction de la demande attentionnelle, de la mémoire de travail spatiale requise, du contexte, du but ou de la récompense. **Les ganglions de la base permettent ainsi une sélection saccadique optimale dans un environnement visuel complexe** (Vermersch *et al.*, 1999; Hikosaka *et al.*, 2000, revue; Basso and Liu, 2007; Isoda and Hikosaka, 2008; Yamamoto *et al.*, 2012; Mahamed *et al.*, 2014).

- **Aires corticales oculomotrices**

- **Aires oculomotrices spécifiques**

Le cortex oculomoteur pariétal (PEF), situé dans la partie postérieure du sulcus intra pariétal, est principalement responsable de l'attention visuo-spatiale et de la transformation du signal visuel en commande motrice (Muri *et al.*, 1996; Gaymard *et al.*, 1998; Zhang and Barash, 2000; Herweg *et al.*, 2014). Il est bilatéralement et réciproquement connecté au cortex oculomoteur frontal (FEF), localisé à la jonction entre le sulcus précentral et le sulcus frontal supérieur.

Le frontal eye field (FEF) a un rôle majeur dans la génération des saccades volontaires. Le FEF est la principale aire oculomotrice, impliquée dans la sélection de la cible, et l'initiation de la saccade. Toute lésion du FEF provoque des anomalies majeures de tous les aspects moteurs des saccades (latences, amplitudes, direction, vitesse) (Bruce and Goldberg, 1985; Thompson *et al.*, 1997; Schiller and Chou, 1998; Dias and Segraves, 1999; Everling and Munoz, 2000; Phillips and Segraves, 2010; Percheron *et al.*, 2015).

En situation naturelle, les saccades peuvent être considérées comme un continuum entre saccades « réflexives », déclenchées par l'apparition soudaine d'un objet visuel, et saccades très « volitionnelles », déclenchées par la volonté du sujet. Ce gradient correspond aux degrés de complexité variables des prises de décision (Hutton, 2008). Sur le plan comportemental,

ces différents contextes se traduiront par une variation du temps de réaction (ou latence). En effet le temps de conduction de la rétine au générateur de saccade dans le tronc cérébral est d'environ 60 millisecondes. Les saccades express (« *express saccades* ») qui résultent d'une transformation visuo-motrice immédiate avec un minimum de prise de décision, ont des latences très courtes (80-130 ms). La latence des saccades réflexes est d'environ 200 ms, et les saccades volitionnelles ont des latences supérieures à 200 ms. **Le temps additionnel est donc dû aux processus décisionnels.** Si les deux régions, PEF et FEF, sont impliquées à la fois dans la génération des saccades visuellement guidées et volitionnelles, il existe une importante littérature qui démontre l'existence d'un gradient d'implication des aires PEF et FEF. **Les saccades réflexes, visuellement guidées, dépendent plus de l'activation du PEF, et les saccades volitionnelles dépendent plus de l'activation du FEF** (Pierrot-Deseilligny *et al.*, 1991; Braun *et al.*, 1992).

Le **Supplementary Eye Field (SEF)** est une autre aire oculomotrice frontale, située sur le mur médian près du sulcus paracentral (Schlag and Schlag-Rey, 1987). Cette aire est impliquée dans le contrôle oculomoteur de haut niveau, comme la séquence temporelle (Gaymard *et al.*, 1993), la planification des saccades (Schall, 1991) et leur modulation en fonction des conflits et erreurs commises (Emeric *et al.*, 2010).

Il existe une bonne congruence entre les réseaux explorés chez le singe, et les études d'IRM fonctionnelle chez l'homme. Lorsque l'on étudie chez l'homme l'activité corticale liée aux antisaccades en comparaison aux prosaccades, le FEF, le SEF et le cortex pariétal postérieur sont systématiquement activés (Connolly *et al.*, 2005; Ford *et al.*, 2005; Dyckman *et al.*, 2007; Herweg *et al.*, 2014) (Figure 29). Lorsque l'on étudie la période de préparation aux antisaccades (« période gap »), seuls le FEF et le SEF sont activés, l'activité du FEF étant corrélée à la latence des antisaccades et prédictive du mouvement à venir (anti ou prosaccade) (Connolly *et al.*, 2005). Si l'on fait varier le degré d'excentricité de la cible lors de la tâche d'antisaccades, c'est le cortex pariétal postérieur, responsable de la computation spatiale saccadique, qui est activé (Herweg *et al.*, 2014).

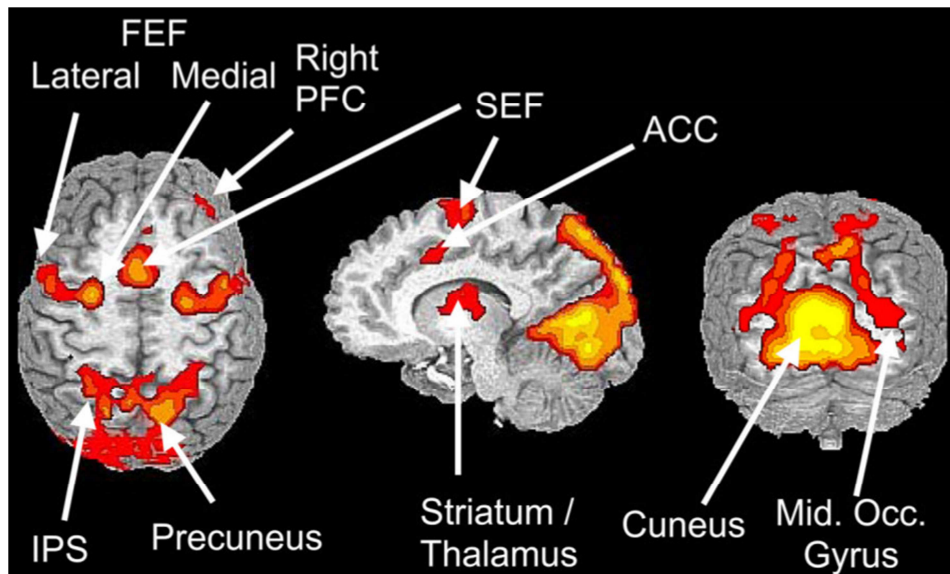


Figure 29 : Activité cérébrale liée aux antisaccades en IRM fonctionnelle

Activité liée aux antisaccades (comparée aux prosaccades). La couleur rouge indique l'augmentation du signal BOLD associée à l'exécution d'une antisaccade. PFC = prefrontal cortex ; ACC = anterior cingulate cortex ; IPS = intraparietal sulcus fonctionnelle (McDowell *et al.*, 2008).

Enfin, le SEF et le FEF sont également impliqués dans la coordination œil-tête. Des micro stimulations du FEF du primate provoquent des mouvements rapides coordonnés des yeux et de la tête chez des singes dont la tête n'est pas fixée (Chen, 2006; Elsley *et al.*, 2007; Monteon *et al.*, 2010). Le signal cortical est possiblement transmis via le SC ou des structures prémotrices dans le tronc cérébral comme le noyau cunéiforme et la cMRF (Robinson *et al.*, 1994) ou directement aux neurones réticulospinaux. Des résultats similaires ont été obtenus avec des stimulations du SEF (Chapman *et al.*, 2012).

○ **Aires corticales non spécifiques au contrôle oculomoteur**

Le cortex frontal dorsolatéral (DLPFC-dorsolateral prefrontal cortex) participe aux saccades volitionnelles, en inhibant les saccades non désirées (Ploner *et al.*, 2005). L'inhibition du DLPFC chez le singe provoque une augmentation des erreurs aux antisaccades (Condy *et al.*, 2007). Le DLPFC est aussi impliqué dans la mémoire de travail spatiale (Funahashi *et al.*, 1993a; Funahashi *et al.*, 1993b). A noter que chez l'homme, contrairement au FEF et PEF, le DLPFC n'est pas systématiquement activé lors de tâches d'antisaccades en IRM fonctionnelle (Dyckman *et al.*, 2007, non activé; Cameron *et al.*, 2012, activé; Herweg *et al.*, 2014, non activé).

La SMA et la pré-SMA ont une action sur la programmation de tous les types de mouvements volontaires (cf. « Aires corticales impliquées dans le contrôle postural, page 27). Ainsi, la SMA participe à l'organisation de la séquence temporelle oculomotrice (Isoda and Tanji,

2004) et la pré-SMA au switch entre saccades reflexes et volontaires (Hikosaka and Isoda, 2008).

D. Troubles du contrôle saccadique chez la personne âgée et dans la MP

- **Chez la personne âgée**

Le contrôle des mouvements oculaires est dynamique au cours de la vie. Il se développe et s'améliore jusqu'à l'âge de 20 ans, est globalement stationnaire jusqu'à l'âge de 30 ans, puis décline lentement. Ce phénomène s'applique aux saccades réflexes (latences), et aux antisaccades (pour les erreurs et de façon encore plus marquée pour les latences) (Munoz *et al.*, 1998; Chen and Machado, 2016). Il est suggéré que cette amélioration dans l'enfance est liée à la maturation des connexions dans le lobe frontal (Figure 30).

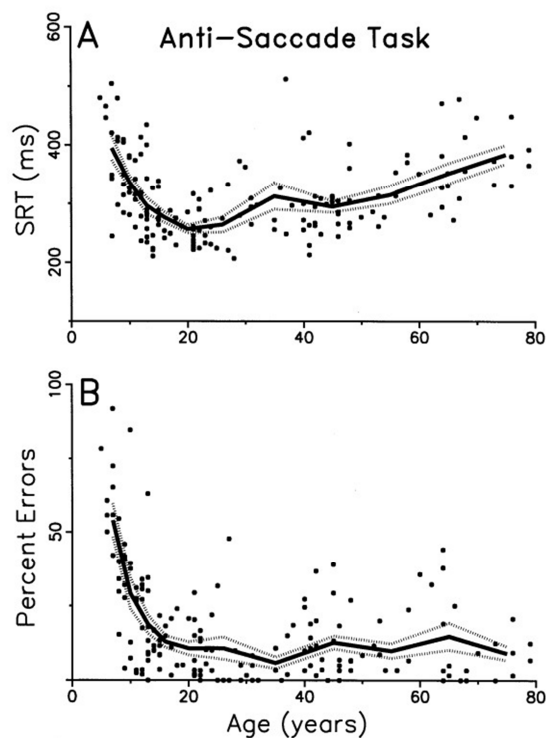


Figure 30 : Evolution des performances aux antisaccades avec l'âge

Haut : Latence des antisaccades (SRT=saccade reaction time). Bas : Pourcentage d'erreurs. La courbe en « U » est particulièrement marquée pour les latences aux antisaccades, avec un apprentissage jusqu'à 20 ans (diminution des latences), un plateau, puis une détérioration progressive (augmentation des latences) (Munoz *et al.*, 1998).

Chez la personne âgée, il existe des modifications du comportement d'exploration visuelle pendant la locomotion³ : lors de la marche en ligne droite +/- tour d'obstacle (sous-utilisation de la rétine périphérique, augmentation de la variabilité des mouvements oculaires, diminution du temps passé à fixer l'obstacle), lors de la gestion d'escaliers (augmentation du délai entre la saccade et le pas), ou lors d'un parcours complexe (transfert du regard plus rapide après chaque étape du parcours). Globalement, ces modifications de comportement visuel étaient plus marquées chez les personnes âgées à risque de chute et avec des fonctions exécutives altérées.

Il n'est toutefois pas possible de conclure que la modification du comportement visuel est responsable des anomalies locomotrices. Les temps d'initiation plus longs, ou au contraire les transferts de regard plus rapides pourraient être un mode de compensation de troubles posturaux sous-jacents et/ou de troubles cognitifs, ou bien secondaire aux troubles cognitifs (Uiga *et al.*, 2015, revue). De plus, de nombreux facteurs doivent être intégrés qui peuvent influencer sur le comportement oculomoteur (intégrations vestibulaires et proprioceptives, demandes cognitives variées, anxiété ou stress). Jusqu'ici ces études écologiques n'ont pas permis de dissocier finement ce qui revient au syndrome dyséxécutif, au trouble oculomoteur, au trouble du contrôle postural, aux anomalies de locomotion, tous ces phénomènes étant co-occurents et donc possiblement liés par des mécanismes communs.

- **Dans la maladie de Parkinson**

Les patients parkinsoniens ont des anomalies des saccades visuellement guidées (prosaccades) et des saccades volitionnelles. L'hypométrie (saccade d'amplitude inférieure à la position de la cible) est constamment retrouvée dans tous les paradigmes (Rottach *et al.*, 1996). Cette hypométrie pourrait être secondaire à l'excès d'inhibition du colliculus supérieur par la SNr (hyperactive en cas de dénervation dopaminergique). Les saccades visuellement guidées ont latences en général conservées (Mosimann *et al.*, 2005; Rivaud-Pechoux *et al.*, 2007; Anderson and MacAskill, 2013, revue), ou prolongées s'il existe des troubles cognitifs importants, comme dans la démence associée à la MP (Macaskill *et al.*, 2012).

Les saccades volitionnelles sont fréquemment reportées comme anormales. Les patients ont un défaut d'inhibition, avec une augmentation des erreurs aux antisaccades, et un défaut d'initiation avec des latence anormalement élevées (Chan *et al.*, 2005; Mosimann *et al.*, 2005; Amador *et al.*, 2006; Hertel *et al.*, 2009; Machner *et al.*, 2010; Terao *et al.*, 2011).

³ Enregistrements par des eye-tracker portatifs

Quelques études ont montré que ces anomalies des saccades volitionnelles étaient plus prononcées dans les formes avancées de MP, notamment chez des patients avec un score de Hoehn et Yahr élevé, fortement pondéré par la présence de troubles posturaux (Kitagawa et al., 1994; Terao et al., 2011). Toutefois, dans la MP, l'association potentielle entre troubles du contrôle postural et troubles oculomoteurs n'a jamais été spécifiquement étudiée.

III. SYNTHÈSE ET OBJECTIFS

Les substrats neurophysiologiques et neuroanatomiques des troubles du contrôle postural dans la MP sont encore mal connus. L'akinésie parkinsonienne est une condition nécessaire mais non suffisante pour générer des troubles du contrôle postural. Ceux-ci surviennent lorsqu'il existe des lésions surajoutées de la MLR (PPN et noyau cunéiforme). Les lésions du PPN pourraient participer aux troubles de l'initiation du programme postural via des dysfonctions de son réseau moteur sous-cortical et cortical. A ce jour, aucune étude n'a confronté les troubles de l'initiation du pas aux réseaux locomoteurs du PPN dans la maladie de Parkinson.

L'évaluation des troubles du contrôle postural est difficile dans la MP, l'adaptation posturale intégrant de multiples aspects sensoriels, moteurs, cognitifs, émotionnels. La confrontation de l'analyse du contrôle postural aux paradigmes de saccades oculaires réflexes et volitionnelles (pro- et antisaccades) pourrait permettre d'affiner nos connaissances sur les paramètres cliniques et neurophysiologiques qui reflètent le mieux les aspects volitionnels des troubles de l'adaptation posturale dans la MP. Les liens potentiels entre contrôle saccadique et oculomoteurs pourraient provenir d'une dysfonction de la MLR (PPN ou cMRF), à l'interface entre contrôle locomoteur et oculomoteur, et entre contrôle automatique et volontaire.

Par ailleurs, les troubles du contrôle postural sont fréquemment associés aux troubles du sommeil (RBD-REM-sleep behaviour disorders, vigilance). Cette co-occurrence clinique pourrait être associée à une accumulation de dysfonctions des circuits locomoteurs et de vigilance du PPN.

L'objectif principal de ce travail est de préciser les corrélats neurophysiologiques et anatomo-fonctionnels des troubles du contrôle postural dans la MP dans ses aspects volitionnels, en confrontant pour la première fois l'étude de l'initiation du pas au paradigme des antisaccades et à l'analyse du réseau locomoteur du PPN. L'objectif secondaire est de vérifier si des dysfonctions conjointes des réseaux locomoteurs et de la vigilance du PPN peuvent expliquer la co-occurrence entre troubles posturaux et RBD.

Notre travail sera expérimental sera composé de deux parties :

Article 1 : Analyse des relations entre troubles du contrôle postural (initiation du pas, tests clinique), des saccades oculaires, troubles cognitifs et émotionnels, et étude de l'implication de la MLR dans le comportement saccadique.

Article 2 : Analyse des réseaux locomoteurs et de la vigilance du PPN, et recherche de dysfonctions dans ces réseaux permettant d'expliquer les phénotypes cliniques et leur gradient de sévérité.

PARTIE 2 : TRAVAIL EXPERIMENTAL

I. ARTICLE 1 : GAZE, GAIT AND POSTURAL CONTROL IN PARKINSON'S DISEASE

Dans cette étude, nous posons l'hypothèse que certains aspects des troubles du contrôle saccadique et du contrôle postural pourraient être associés. En particulier, le paradigme des antisaccades pourrait « révéler » les paramètres qui caractérisent le mieux les troubles du contrôle postural dans leurs aspects volitionnels (initiation). Notre seconde hypothèse est que la région locomotrice mésencéphalique, via ses connexions directes avec le cortex oculomoteur, pourrait être impliquée dans cette relation saccade/adaptation posturale.

Nous avons inclus 30 sujets parkinsoniens sans et avec instabilité posturale (au pull-test), et des volontaires sains appariés en âge. Nous nous sommes focalisés sur les symptômes résiduels sous traitement dopaminergique, au maximum de l'effet du traitement après administration d'une dose supra maximale de lévodopa (dose habituelle du matin + 50 mg de lévodopa oro-dispersible).

Nous avons évalué la sévérité motrice globale par l'échelle UPDRS III. Comme ce type d'étude n'a jamais été réalisé auparavant, **nous avons choisi une approche sans a priori**, en étudiant à la fois les saccades visuellement guidées, et les antisaccades. De même, nous avons étudié le contrôle postural en situation statique (functional reach test), dynamique (stand-walk-sit time), au cours de l'initiation du pas (anticipation et exécution du premier pas), et avons aussi mesuré des indices de la marche automatique (vitesse, cadence). L'évaluation clinique était basée sur l'échelle Gait and Balance Scale (GABS), de laquelle nous avons extrait les principaux tests d'intérêt pour l'analyse du contrôle postural. Enfin, nous avons étudié les fonctions cognitives (fonctions exécutives, mémoire) et contrôlé les indices émotionnels (anxiété, dépression).

Compte tenu du nombre important de variables à étudier (cliniques et neurophysiologiques), souvent inter corrélées, nous avons utilisé **une méthode multivariée par analyse en composante principale, associée à un bootstrap**. Cette méthode permet d'analyser un tableau de données contenant de nombreuses variables inter-corrélées, et d'en synthétiser les principales informations (distribution des sujets et liens entre les variables). Les principes de base de la PCA sont brièvement résumés dans l'annexe I page 101.

Enfin, nous avons exploré en IRM fonctionnelle de repos (resting state fMRI) la connectivité de deux réseaux avec un focus sur la connectivité cortex oculomoteur frontal-MLR (réseau FEF-PPN, et réseau SEF-CN), et avons cherché à établir des corrélations entre cette connectivité et le comportement saccadique.

A. Article 1

Cet article a été soumis au journal *Neurology* et est en révision.

Gaze, Gait and Postural Control in Parkinson's disease

Claire Ewenczyk, MD*, Salma Mesmoudi, PhD*, Cécile Gallea, PhD, Marie-Laure Welter, PhD, Bertrand Gaymard, PhD, Adèle Demain, PhD, Lydia Yahia Cherif, PhD, Bertrand Degos, PhD, Habib Benali, PhD, Pierre Pouget, PhD, Cyril Poupon, PhD, Stéphane Lehericy, PhD, Sophie Rivaud-Péchoux, PhD, and Marie Vidailhet, PhD

APHP, Département de neurologie (C.E., M-L.W, B.D., M.V); Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, UM 75, ICM, F-75013 Paris, France (C.E, C.G, M-L.W., A.D., L.Y.C., B.D., P.P, S.L., S.R-P., M.V.); INSERM, ICM, Centre d'Investigation Clinique Pitié Neurosciences, CIC-1422, Département des Maladies du Système Nerveux (C.E, M.V.) ; Département de Neurophysiologie clinique (B.G.) ; Centre Inter-Régional de Coordination de la Maladie de Parkinson (M-L.W., B.D., M.V.), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Equipex MATRICE, Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne, Paris, France (S.M.) ; Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, F-7013, Paris, France (C.G., L.Y.C., S.L.) ; Inserm UMR-S 678, Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, UPMC- Paris 6, Paris, France (H.B) ; CEA, NeuroSpin, Gif-Sur-Yvette, France (C.P.)

Number of tables: 1, Number of figures: 4, Supplemental data: figure e-1, figure e-2, figure e-3, table e-1, table e-2, table e-3

Corresponding author: Dr. Ewenczyk, Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Pitié-Salpêtrière. 47 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France; Phone : +33142161347, Fax : +33142161364, claire.ewenczyk@aphp.fr

Statistical analysis conducted by Salma Mesmoudi, PhD, Equipex Matrix, and Claire Ewenczyk

Search terms: [165] Parkinson's Disease, [163] Gait disorders/ataxia, [187] ocular motility, [283] All clinical neurophysiology, [121] fMRI

* These authors contributed equally to the manuscript.

II. ARTICLE 2 : PEDUNCULOPONTINE NETWORK DYSFUNCTION IN PARKINSON'S DISEASE WITH POSTURAL CONTROL AND SLEEP DISORDERS

A. Introduction, objectifs et méthodes

Les réseaux qui sous-tendent les aspects volitionnels des troubles du contrôle postural ne sont pas bien connus et pourraient impliquer le PPN. Les chutes sont associées à une perte des neurones cholinergiques du PPN (Hirsch *et al.*, 1987; Rinne *et al.*, 2008; Karachi *et al.*, 2010). Il est suggéré que le PPN est impliqué dans l'anticipation de la perturbation posturale (Thevathasan *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2011; Nonnekes *et al.*, 2014), la planification de la marche (Tattersall *et al.*, 2014; Lau *et al.*, 2015), les ajustements posturaux anticipatoires de l'initiation du pas (Welter *et al.*, 2015).

Dans notre article « Gaze, Gait and Postural Control in Parkinson's Disease », nous avons montré que l'allongement de la durée des APA est le paramètre qui reflète le mieux un déficit de l'initiation du pas dans ses aspects volitionnels. La modulation de l'état d'activation de la SMA, directement connectée avec le PPN, module la durée des APA (Jacobs *et al.*, 2009a). Une dysfonction de la connectivité entre la SMA, impliquée dans l'akinésie parkinsonienne, et le PPN, qui contrôle les générateurs médullaires de patron (CPG), pourrait être impliquée dans les anomalies des APA, séquence motrice stéréotypée qui initie un mouvement volontaire. **Toutefois, les réseaux locomoteurs du PPN n'ont jamais été confrontés à une étude de l'initiation du pas dans la MP.**

Dans la MP, les chutes et l'instabilité posturale sont cliniquement associés à la présence de troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal (*REM-sleep behaviour disorders-RBD*) (Postuma *et al.*, 2008; Sixel-Doring *et al.*, 2011). Les substrats neuro-anatomiques de cette co-occurrence sont peu connus. Outre ses rôles dans la posture/locomotion, et les saccades oculaires, le PPN fait partie du système réticulé activateur ascendant, et participe à l'homéostasie de l'état d'éveil cortical. Le PPN est, avec le locus coeruleus, le plus puissant inducteur d'éveil (latence 1-2 secondes), et de sommeil paradoxal (Steriade *et al.*, 1990; Steriade *et al.*, 1991; Mena-Segovia *et al.*, 2008a; Garcia-Rill *et al.*, 2015). La stimulation du PPN améliore la vigilance diurne et l'architecture du sommeil en restaurant le sommeil paradoxal (Romigi *et al.*, 2008; Lim *et al.*, 2009; Arnulf *et al.*, 2010; Peppe *et al.*, 2012;

Nosko *et al.*, 2015). La présence de troubles du comportement en sommeil paradoxal (RBD) pourrait être associée à une dysfonction des réseaux de la vigilance du PPN, surajoutée à la dysfonction des réseaux locomoteurs chez les patients avec instabilité posturale. Cette correspondance entre phénotype et circuits du PPN n'a jamais été explorée *in vivo* en IRM fonctionnelle dans la MP. **Ainsi notre seconde hypothèse est que les phénotypes « troubles posturaux » et « RBD » pourraient être expliqués par des anomalies particulières et interdépendantes des réseaux moteur et de la vigilance du PPN.**

Nous avons inclus 55 sujets parkinsoniens : en plus des deux groupes précédents (14 sujets avec instabilité posturale, 16 sujets sans instabilité posturale et sans RBD), nous avons ajouté 22 sujets avec RBD et sans instabilité posturale. Nous avons également inclus 25 volontaires sains appariés en âge. La somnolence diurne a été évaluée avec l'échelle d'Epworth, et la présence de RBD a été attestée par un enregistrement polygraphique du sommeil. L'initiation du pas a été étudiée sur plateforme de marche (cf. étude précédente). La connectivité fonctionnelle des réseaux moteurs et de vigilance du PPN a été évaluée en IRM fonctionnelle de repos.

B. Article 2

Cet article a été soumis au journal *Movement disorders*.

**Pedunculopontine Network Dysfunction in Parkinson Disease
with postural control and Sleep Disorders**

Cecile Gallea, Ph.D., ^{1-5*}, Claire Ewencyk, M.D.^{2-5,8*}, Bertrand Degos, M.D.⁶, Marie-Laure Welter, M.D., Ph.D.²⁻⁶, David Grabli, M.D., Ph.D.²⁻⁶, Smaranda Leu-Semenescu, M.D., Ph.D.^{2-5,7}, Romain Valabregue, Ph.D.¹⁻⁵, Pierre Berroir, M.S.¹⁻⁵, Lydia Yahia-Cherif, Ph.D.¹⁻⁵, Eric Bertasi, M.S.¹⁻⁵, Sara Fernandez-Vidal, Ph.D.¹⁻⁵, Eric Bardinet, Ph.D.¹⁻⁵, Emmanuel Roze, M.D., Ph.D.^{2-6,8}, Habib Benali, Ph.D.^{3,4}, Cyril Poupon, Ph.D.⁹, Chantal François, M.D., Ph.D.²⁻⁵, Isabelle Arnulf, M.D., Ph.D.^{2-5,7}, Stéphane Lehéricy, M.D., Ph.D.^{1-5*}, and Marie Vidailhet, M.D., Ph.D.^{2-6,8*}

* These authors contributed equally to this study.

1. Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), Institut du Cerveau et de la Moelle, ICM, F-75013, Paris, France
2. Inserm, U 1127, F-75013, Paris, France
3. CNRS, UMR 7225, F-75013, Paris, France
4. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1127, F-75013, Paris, France
5. Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, F-75013, Paris, France
6. AP-HP, Centre Inter-Régional de Coordination de la Maladie de Parkinson, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Département des Maladies du Système Nerveux, F-75013, Paris, France
7. Sleep Disorders Unit, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, F-75013, Paris, France
8. Assistance Publique Hôpitaux de Paris (APHP), INSERM, ICM, Centre d'Investigation Clinique Pitié Neurosciences, CIC-1422, Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France
9. CEA Saclay, Neurospin/LNAO, F-91191, Gif sur Yvette, France.

Corresponding author: Cecile Gallea, 47-83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France.,
Phone: +33 157 27 46 27; Fax: +33 157 27 40 00, cecile.gallea.icm@gmail.com

PARTIE 3 : DISCUSSION GENERALE

I. RAPPELS DES PRINCIPAUX RESULTATS

Article 1 : Gate, Gaze and Postural Control in Parkinson's Disease

L'objectif était de rechercher de corrélations entre les troubles du contrôle postural et les anomalies des saccades oculaires, et expliquer ces corrélations en étudiant l'implication de la région locomotrice mésencéphalique dans le comportement saccadique.

Nous avons inclus des patients sans et avec instabilité posturale (pull-test, en «ON»), et avons réalisé une analyse clinique et neurophysiologique du contrôle postural, de l'initiation de la marche, de la marche stabilisée et des saccades sans *a priori*, en contrôlant les paramètres cognitifs et émotionnels. Nous avons ensuite étudié deux réseaux précis en IRM fonctionnelle de repos (FEF-PPN et SEF-Cunéiforme).

Les patients avec instabilité posturale ont un allongement des latences des antisaccades corrélé avec la durée des APA et le stand-walk-sit time. L'anomalie des latences des antisaccades est associée à une désorganisation de la connexion fonctionnelle FEF-PPN chez les sujets parkinsoniens.

Article 2 : Pedunculopontine Network Dysfunction in Parkinson's Disease with Postural Control and Sleep Disorders

L'objectif était d'identifier les substrats neuro-fonctionnels des anomalies des APA et des troubles du sommeil/vigilance dans les réseaux locomoteur et de la vigilance du PPN, et d'étudier l'interdépendance de ces réseaux.

Outre les deux groupes précédents, nous avons ajouté un groupe de patients sans instabilité posturale avec RBD. La polysomnographie a révélé que les patients avec instabilité posturale avaient également des RBD. Tous les patients avec RBD (avec et sans instabilité posturale) avaient une diminution de la vigilance, comparativement aux volontaires sains. Nous avons étudié en IRM fonctionnelle le réseau moteur du PPN (noyau dentelé du cervelet, thalamus centromédian, pallidum interne, substance noire, noyau sous-thalamique, SMA et préSMA, et cortex moteur primaire) et le réseau de la vigilance du PPN (thalamus médiodorsal, cortex cingulaire antérieur, cortex médial préfrontal-MPFC).

Tous les patients ayant des RBD ont une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire antérieur et le PPN, négativement corrélée avec le score de vigilance. La connectivité fonctionnelle des réseaux locomoteurs et de vigilance est corrélée chez tous les patients ayant des RBD (sans et avec instabilité posturale). Les patients avec instabilité posturale ont des anomalies spécifiques avec une diminution de la connectivité fonctionnelle SMA-PPN, préSMA-PPN, corrélée avec la durée de l'APA et une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le PPN et le MPFC, positivement corrélée avec le score de vigilance.

II. SUBSTRATS NEUROPHYSIOLOGIQUES ET NEUROANATOMIQUES DES ASPECTS VOLITIONNELS DES TROUBLES DU CONTROLE POSTURAL DANS LA MP

A. Allongement de la durée de l'APA, du stand-walk-sit time et trouble d'initiation motrice

- **L'allongement de la durée de l'APA sous traitement reflète un processus non dopaminergique**

Nous montrons que l'allongement de la durée de l'APA est le paramètre de l'initiation du pas qui caractérise le mieux les patients avec instabilité posturale.

Aucune étude n'a spécifiquement décrit les anomalies résiduelles des APA chez les patients avec instabilité posturale sous traitement dopaminergique supra-maximal. Les APA ont été étudiés chez les patients avec freezing de la marche : il était constaté une diminution de leur amplitude (Tard *et al.*, 2014), la présence d'APA multiples (Jacobs *et al.*, 2009b), une augmentation de la durée de double appui sans ou avec double-tâche (Okada *et al.*, 2011; Vervoort *et al.*, 2016). Les APA ont été largement étudiés dans la MP en général. En l'absence de traitement, l'amplitude des APA est réduite et leur durée prolongée. L'exécution du pas est également altérée avec une vitesse faible et un pas de petite taille. Tous les paramètres de l'initiation et de l'exécution du pas sont améliorés par la lévodopa (Burleigh-Jacobs *et al.*, 1997; Rocchi *et al.*, 2006; Chastan *et al.*, 2009b; Mancini *et al.*, 2009; Rocchi *et al.*, 2012; Nocera *et al.*, 2013).

Ainsi, l'allongement de la durée de l'APA est en général considéré comme un symptôme d'akinésie, partiellement sensible au traitement dopaminergique. Toutefois, nos malades ont été étudiés sous traitement dopaminergique supra-maximal, et la durée de l'APA n'était pas corrélée au score appendiculaire résiduel (akinésie-rigidité-tremblement hors symptômes axiaux). **Ainsi, nous suggérons que le défaut de mise en place temporelle de l'APA sous traitement reflète essentiellement un processus pathologique non dopaminergique.**

Nous avons comparé les valeurs de la durée de l'APA retrouvées dans notre étude, avec les valeurs publiées dans des études antérieures chez les sujets âgés et parkinsoniens, enregistrés sous traitement dopaminergique. **Tout d'abord, la durée de l'APA chez nos volontaires sains (durée moyenne : 520 +/- 50 ms) est identique à celle rapportée dans une étude récente (durée moyenne : 523 +/- 80 ms) (Tard et al., 2014). Cela conforte la validité de notre technique.** On remarque dans le tableau ci-dessous que la durée de l'APA est prolongée dans les études où le pas est auto-initié, en accord avec la littérature (Delval *et al.*, 2005).

	APA (ms)	Age	Evol. (ans)	H.Y. (ON)	Type de patients	Trait. (lévodopa)	Sign. départ	Auteurs
VS	520 +/- 50	59,8 +/- 8					"marchez"	Ewencyk et al.
	523 +/- 79	64,9 +/- 5					visuel	Tard et al., 2014
	540 +/- 10	60,3					auto-initié	Mancini et al., 2009
	550 +/- 20	62,4 +/- 7					auto-initié	Rocchi et al., 2006
PD	510 +/- 76	57,9 +/- 9	8,6 +/- 4	1,7 +/- 0,4	IP- RBD- (FOG : 1/15)	dose hab. + 50 mg	"marchez"	Ewencyk et al.
	555 +/- 113	62,2 +/- 6	11,5 +/- 4	NS	FOG+ (OFF +/- ON)	dose hab.	visuel	Tard et al., 2014
	557,8 +/- 63	61,9 +/- 6	8,7 +/- 4	1,7 +/- 0,5	IP- RBD+ (FOG : 1/22)	dose hab + 50 mg	"marchez"	Gallea, Ewencyk et al.
	577 +/- 172	60,6 +/- 9	3,9 +/- 3	NS	FOG-	dose hab.	visuel	Tard et al., 2014
	598 +/- 121	61,9 +/- 9	9 +/- 3	2,7 +/- 0,3	IP+ RBD+ (FOG : 6/15)	dose hab + 50 mg	"marchez"	Ewencyk et al.
	690 +/- 70	61,7 +/- 7	16,2 +/- 9	2,6 +/- 0,7	non spécifié	dose hab.	auto-initié	Rocchi et al., 2006

Tableau récapitulatif des valeurs de la durée de l'APA dans la littérature

Les données de notre étude sont en gras. VS = volontaires sains âgés, PD = patients parkinsoniens enregistrés sous traitement dopaminergique, Evol = durée d'évolution, H.Y.=score de Hoehn et Yahr, Sign.départ = condition de départ (signal impératif ou auto-initié). Trait. = traitement par lévodopa. IP = instabilité posturale, RBD = REM-sleep behaviour Disorder (trouble du comportement moteur en sommeil paradoxal), FOG = freezing of gait (freezing de la marche). Dans notre étude, quelques patients avaient un freezing léger.

La présence ou absence de freezing ne semble pas avoir d'influence sur la durée de l'APA (Tard *et al.*, 2014).

Chez nos patients, on observe un gradient dans la durée de l'APA, entre i/ patients sans instabilité posturale, ni RBD (notre groupe PD-U), ii/ patients sans instabilité posturale avec RBD (notre groupe PD-RBD), et iii/ patients avec instabilité posturale + RBD (et 6 patients

ayant un léger freezing en ON). Par ailleurs, on observe que dans les autres études, les patients ont été testés sous leurs doses habituelles de levodopa, alors que nous les avons testés dans des conditions supra-maximales. Ainsi, on peut supposer que comparativement aux autres patients de la littérature, nos patients avec instabilité posturale ont une atteinte globalement plus sévère avec plus de symptômes dopa-résistants.

La dissociation mise en évidence par la PCA entre [durée de l'APA et du double-appui] d'une part, et [amplitude des APA, vitesse et longueur du pas] d'autre part, suggère que ces paramètres dépendent en partie de réseaux différents. Quelques travaux antérieurs isolent la durée de l'APA des autres paramètres. Tout d'abord, la condition de démarrage (sans ou avec stimulus) détermine en premier lieu le décours temporel de la mise en jeu des APA (Delval *et al.*, 2005). Par ailleurs, la stimulation magnétique transcrânienne de la SMA modifie la durée des APA sans modifier leur amplitude chez les volontaires sains et les sujets parkinsoniens, suggérant que la durée des APA est contrôlée par la SMA indépendamment de leur amplitude (Jacobs *et al.*, 2009a). Ces travaux suggèrent que le décours temporel des APA dépend de mécanismes spécifiques, impliquant : i/ la **préparation** de l'APA suivant détection de stimuli externes, ii/ **l'initiation** de l'APA impliquant la SMA.

La confrontation de l'analyse des APA avec l'étude des saccades oculaire va nous permettre de mieux comprendre cet aspect volitionnel du contrôle des APA.

- **Apport de l'étude des antisaccades**

L'étude quantifiée des saccades dans des conditions standardisées permet d'analyser les étapes clés du contrôle moteur, affranchi d'interférences sensorielles, somesthésiques, vestibulaires, émotionnelles, contextuelles.

Les antisaccades sont un paradigme de saccades volitionnelles. Elles sont caractérisées par des processus distincts qui surviennent en parallèle et dépendent de réseaux différents (cf. II, Saccades oculaires, page 45): i/ déclenchement de la saccade réflexe (cortex occipito-pariétal-colliculus supérieur) et inhibition de la saccade réflexe (cortex dorsolatéral préfrontal), ii/ inversion motrice du vecteur saccadique (plutôt cortex pariétal supérieur +/- frontal), iii/ initiation de l'antisaccade (FEF). Chez nos patients avec instabilité posturale, l'allongement majeur de la latence des antisaccades ne provient pas d'un défaut d'inhibition de la saccade réflexe, car il n'y avait pas de corrélation entre latence des antisaccades et pourcentage d'erreurs. De plus, l'analyse en IRM fonctionnelle met en évidence une corrélation entre la connectivité fonctionnelle du réseau FEF-PPN, et la latence des antisaccades chez les

volontaires sains. Cette corrélation était absente chez les sujets parkinsoniens, probablement du fait de lésions du PPN qui est précocement lésé dans la MP. Le FEF est une structure majeure pour l'initiation des saccades volitionnelles chez le singe et chez l'homme, et notamment pour le contrôle de du temps de réaction (latence) (Bruce and Goldberg, 1985; Dias and Segraves, 1999; Everling and Munoz, 2000; Olk *et al.*, 2006). Ainsi, l'allongement de la latence des antisaccades chez nos patients avec instabilité posturale résulte d'un défaut **d'initiation** saccadique.

Nous montrons que la latence des antisaccades est corrélée à la durée des APA et au stand-walk-sit time chez les sujets parkinsoniens. Il est peu probable que l'augmentation de la latence provoque directement les troubles d'adaptation posturale (mais nous ne pouvons attester ce point dans notre étude). On peut logiquement suggérer que **la corrélation entre latence des antisaccades et adaptation posturale (durée de l'APA, stand-walk-sit time) révèle un déficit similaire d'initiation du programme moteur postural et saccadique.**

B. La dysfonction du réseau SMA-PPN et préSMA-PPN

Nous avons vérifié l'intégrité du réseau fonctionnel locomoteur du PPN chez nos patients parkinsoniens. Parmi toutes les connexions testées (PPN et substance noire, noyau dentelé du cervelet, thalamus centromédian, pallidum interne, noyau sous-thalamique, SMA, pré-SMA, cortex moteur primaire), nous montrons que la connectivité fonctionnelle PPN-SMA, et PPN-préSMA est diminuée chez les patients ayant une instabilité posturale et est corrélée à la durée des APA. Ce résultat est en accord avec de précédents travaux, suggérant que la SMA est impliquée dans sélection du programme postural, et est impliquée dans le contrôle de la durée des APA (MacKinnon *et al.*, 2007; Jacobs *et al.*, 2008; Jacobs *et al.*, 2009a). **Nous montrons pour la première fois que ce contrôle central implique également le PPN par ses connexions directes avec la SMA et la pré-SMA.**

La connexion PPN-SMA a été également impliquée dans le freezing de la marche (diminution de la connectivité structurelle, modification de la connectivité fonctionnelle corrélée avec la sévérité du freezing) (Fling *et al.*, 2013; Fling *et al.*, 2014; Peterson *et al.*, 2014). Il est possible que le freezing et l'instabilité posturale, phénomènes souvent co-occurents, émanent de dysfonctions de circuits en partie communs.

III. RELATIONS ENTRE INSTABILITE POSTURALE, TROUBLES DU SOMMEIL/VIGILANCE ET TROUBLES DYSEXECUTIFS

A. Instabilité posturale et troubles du sommeil

Tous les sujets avec RBD ont des troubles de la vigilance comparativement aux volontaires sains. La présence de RBD est associée à une diminution de la connectivité fonctionnelle PPN-cortex cingulaire antérieur, négativement corrélée au score de vigilance. Les patients avec instabilité posturale + RBD ont, en plus de la diminution de connectivité fonctionnelle PPN-cortex cingulaire antérieur, une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le PPN et le cortex préfrontal médial (MPFC). La connectivité fonctionnelle PPN-MPFC est positivement corrélée avec le score d'Epworth, suggérant qu'elle pourrait avoir un rôle compensateur. Les anomalies de connectivité fonctionnelle entre les circuits de la vigilance et locomoteur du PPN étaient inter-corrélées chez tous les patients avec RBD.

Ainsi, le gradient de sévérité clinique (pas d'instabilité posturale ni RBD, RBD seuls, instabilité posturale + RBD) est congruent avec le gradient des altérations fonctionnelles observées sur les réseaux de la vigilance et locomoteurs du PPN dans ces trois groupes.

Cela suggère que l'atteinte de la connectivité fonctionnelle PPN-cortex cingulaire antérieur participe aux troubles de la vigilance chez les sujets parkinsoniens, et que **la co-occurrence entre troubles posturaux et RBD provient de lésions étendues des réseaux du PPN chez les patients ayant le phénotype le plus sévère.**

Il est possible que les anomalies surajoutées sur le réseau de la vigilance chez les patients avec instabilité posturale (diminution de la connectivité fonctionnelle PPN-MPFC) participent au trouble de l'initiation posturale. Toutefois, nous ne pouvons conclure sur ce point car nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les troubles cliniques du sommeil/vigilance et les indices posturaux.

B. Instabilité posturale et troubles dysexécutifs

Nous ne mettons pas en évidence de corrélation entre la latence des antisaccades, la durée de l'APA, le stand-walk-sit time et les différents tests cognitifs utilisés (MDRS, TMT, Stroop). Il faut rappeler ici que, par la méthode statistique utilisée, nous avons mis en évidence les corrélations les plus fortes ($r > 0.6$) (cf. Annexe 1 page 102). Ainsi, en analyse bivariée, il

existe une corrélation entre le Trail-Making-Test (flexibilité mentale) et le Stand-Walk-Sit time ($r=0.39$, $r^2= 15\%$, $p=0.033$), non significative dans notre modèle multivarié. D'autres auteurs ont mis en évidence une corrélation entre troubles dysexécutifs et troubles posturaux, avec des méthodologies différentes. Dans une étude récente sur 783 patients, Kelly et al. montre une corrélation entre instabilité posturale et fonctions exécutives (tâche du Digit Symbol) (Kelly *et al.*, 2015). Une association de tests cognitifs (Trail Making Test, Rule Shift Cards Test, and Digit Span Test) explique 25 à 29% de la variabilité du Timed Up and Go Test (Fernandes *et al.*, 2016). Ainsi, s'il est vraisemblable que les troubles dysexécutifs participent aux troubles du contrôle postural, nous suggérons qu'ils n'expliquent que partiellement le déficit d'initiation du programme postural observé chez nos patients avec instabilité posturale.

Il est établi que troubles cognitifs et troubles posturaux reposent sur des patterns de dysfonction cholinergique cérébrale différents. Les troubles dysexécutifs sont associés à une réduction de la vitesse de marche et à une dysfonction cholinergique corticale, probablement issue de lésions du nucleus Basalis de Meynert. **En accord avec ces observations, nous avons trouvé une corrélation significative entre la Mattis Dementia Rating Scale (MDRS) et la vitesse de marche ($r=0.6$, $p<0.001$)** (résultat supplémentaire, voir Annexe I page 104). Cette corrélation a été retrouvée dans de nombreux travaux chez le sujet âgé et dans d'autres pathologies neurodégénératives (Murray *et al.*, 2010; Bruce-Keller *et al.*, 2012; Coelho *et al.*, 2012; Willey *et al.*, 2013; Bolandzadeh *et al.*, 2014). A contrario, les troubles posturaux et les chutes sont associés à un pattern de dysfonction cholinergique thalamique, probablement en lien avec des lésions du PPN (Bohnen *et al.*, 2012; Bohnen *et al.*, 2013).

En résumé, les troubles dysexécutifs et attentionnels provoquent une diminution des capacités de supervision et de résistance à l'interférence (double tâches). Leur retentissement sur la marche stabilisée est plus important que sur le contrôle postural. Cela pourrait s'expliquer par des différences dans les réseaux qui sous-tendent le contrôle de la vitesse de marche et de l'adaptation posturale. Une autre explication relève de la tâche motrice elle-même : contrairement à l'adaptation posturale, par définition transitoire et rapide, la marche stabilisée est une action continue qui laisse plus de place à l'interférence cognitive.

IV. DYSFONCTION DU PPN DANS LA MP ET FONCTIONS CHEZ L'HOMME SAIN: VERS UNE COMPREHENSION INTEGREE

Nos résultats viennent compléter les théories récentes qui, au terme de dizaines d'années de littérature chez l'animal puis chez l'homme, tentent d'intégrer les multiples fonctions (notamment posture/locomotion, oculomotricité, vigilance/sommeil) et spécificités neurochimiques et anatomiques du PPN.

Le PPN est une structure très conservée dans l'évolution sur le plan topographique et morphologique chez le poisson, les amphibiens, et chez les mammifères. Le PPN est un « hub fonctionnel » à l'interface de tous les réseaux impliqués dans le contrôle de l'action. Il est en contact précoce avec toutes les afférences sensorielles, ce qui peut expliquer son rôle dans l'anticipation posturale devant des signaux d'alerte visuels ou auditifs (Thevathasan *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2011; Nonnekes *et al.*, 2014). Il est sous la dépendance des ganglions de la base (tonus inhibiteur de la SNr) et du système limbique. Ainsi le PPN est en position stratégique pour assurer une synergie rapide des adaptations posturales automatiques (CPG médullaire), sur la base d'un traitement de première intention des informations externes (vision, audition) et internes (contexte émotionnel, valence motivationnelle). Son rôle stabilisateur de l'éveil cortical pourrait faciliter ces processus. **De plus, nos résultats chez le sujet parkinsonien suggèrent que les afférences directes provenant de la SMA et préSMA sont impliquées dans l'initiation volitionnelle du programme postural.**

Cette fonction du PPN de préparation et initiation rapide du programme postural aurait une grande valeur adaptative pour tous les vertébrés, notamment dans des situations à risque (danger/obstacle) (Urbano *et al.*, 2012; Garcia-Rill *et al.*, 2015; Gut and Winn, 2016). La détection d'un danger est indispensable à la survie. Le PPN serait une structure majeure pour, en un instant i/ stimuler l'éveil cortical, ii/ déclencher les réponses posturales (la musculature axiale étant innervée par le circuit réticulo-spinal), iii/ ne pas fixer le danger après l'avoir identifié, i-e faire une antisaccade. Il existe un parallèle remarquable entre le PPN et le colliculus supérieur (SC), également très conservé dans l'évolution et connecté au PPN. Comme le PPN, le SC i/ contrôle un générateur de mouvements automatiques (générateur de saccades du tronc cérébral), ii/ est soumis à l'inhibition par la SNr et iii/ a des afférences corticales directes. Les théories récentes considèrent le CS comme central pour la sélection du mouvement orienté (Wolf *et al.*, 2015).

Ainsi le PPN et le CS sont deux structures « anciennes » qui soutiennent de concert la préparation et l'initiation rapide des programmes posturaux, du contrôle saccadique, des mouvements dirigés de la tête et des yeux, l'ensemble de ces fonctions squelettiques et oculo-squelettiques étant indispensables à la survie face au danger. Les contrôles « top-down » provenant du néocortex pourraient être un élément essentiel du développement phylogénétique de l'espèce humaine, et également **une « zone de fragilité » susceptible de faire perdre les capacités d'adaptation posturale dans des conditions pathologiques.**



PPN NORMAL

O. ROSENTHAL 25/04/2016



PPN ANORMAL

O. ROSENTHAL 25/04/2016

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre étude a permis d'éclairer les substrats neurophysiologiques et neuro-anatomiques des troubles du contrôle postural dans la MP, dans leurs aspects volitionnels. Les troubles du contrôle postural dans la MP sont liés en partie à un défaut d'initiation volitionnelle du programme postural, dont les meilleurs marqueurs neurophysiologique sont l'allongement de la durée des APA, du stand-walk-sit time et de la latence des antisaccades. Ce trouble d'initiation est associé à une dysfonction de la connexion entre SMA/pré-SMA, impliquées dans l'akinésie parkinsonienne, et le PPN, centre archaïque pivot de préparation et d'initiation rapide des réponses posturales.

Nos patients avec instabilité posturale avaient également des troubles du sommeil (RBD). L'association de RBD et de troubles posturaux est sous-tendue par des anomalies intercorrélées du réseau de la vigilance du PPN (cortex cingulaire antérieur et préfrontal médial) qui s'accumulent aux anomalies du réseau locomoteur, confirmant que la co-occurrence troubles posturaux-RBD provient de lésions étendues des réseaux du PPN chez les patients ayant le phénotype le plus sévère.

Autres réseaux sous-tendant le contrôle de l'initiation des APA, application à d'autres pathologies

Dans ce travail, nous nous sommes focalisés sur les réseaux du PPN, mais d'autres structures, comme les ganglions de la base, sont impliqués dans le contrôle volitionnel de l'adaptation posturale. L'effet de la stimulation des noyaux sous-thalamique sur les APA n'est pas clairement établi (Crenna *et al.*, 2006, amélioration ON vs OFF en test "aigu"; Rocchi *et al.*, 2012, dégradation à 6 mois par rapport à la période pré-opératoire). Les patients ayant des RBD nécessitent des doses supérieures de lévodopa (Sixel-Doring *et al.*, 2011). Il est possible que nos patients avec instabilité posturale et RBD aient une dénervation dopaminergique plus sévère, et qu'une partie des troubles résiduels d'initiation du pas soient liés à une dysfonction des ganglions de la base en lien avec cette carence dopaminergique. Ainsi, d'autres réseaux pourraient être testés, comme le réseau moteur du noyau sous-thalamique avec son circuit hyper-direct (STN et SMA, cortex prémoteur) et indirect pallido-thalamo-cortical (STN et pallidum interne, SNr, thalamus).

Bien qu'étant une structure très conservée dans l'évolution, le PPN a des patterns de distribution cellulaires (sous-types neuronaux) et de connectivité afférente/efférente qui sont différents entre les espèces (Alam *et al.*, 2011). On peut supposer que les connexions directes du PPN avec le néocortex, et en particulier les projections du cortex moteur supplémentaire vers le PPN, aient une importance particulière pour la marche bipède, et dans la « perte de la marche » chez le sujet âgé chuteur. Cette hypothèse pourrait être testée dans d'autres maladies neurodégénératives, comme la paralysie supranucléaire progressive (PSP) où la dégénérescence du PPN est marquée (Hirsch *et al.*, 1987; Frasca *et al.*, 1991; Warren *et al.*, 2005; Dugger *et al.*, 2011), ou dans des maladies avec troubles de la marche dits « de haut niveau » (Nutt, 2013; Demain *et al.*, 2014).

La latence des antisaccades, un nouveau marqueur indirect des troubles du contrôle postural dans la MP ?

La latence des antisaccades pourrait être un nouveau marqueur indirect, simple à mesurer et robuste, des troubles volitionnels de l'adaptation posturale dans la MP.

Tout d'abord, ce résultat doit être reproduit dans un nouveau groupe de patients parkinsoniens avec instabilité posturale. Sa spécificité pourrait être étudiée, en examinant les corrélations avec des APA non dédiés à la l'initiation du pas (ex : APA lors d'un mouvement des membres supérieurs) (Bleuse *et al.*, 2008), et un paradigme de tâche reflexe et volitionnelle aux membres supérieurs (ex : bouton poussoir). Il faudrait inclure un temps de réaction à ces expériences (dans notre travail, le temps de réaction n'a pas été étudié pour des raisons techniques). Le PPN participe à la préparation des mouvements des membres supérieurs, donc il est possible qu'il participe également à leur initiation, et de plus la corrélation entre latence des antisaccades et adaptation posturale peut être soutenue par d'autres circuits du contrôle moteur atteints dans la MP (ganglions de la base). Toutefois, compte-tenu du fort parallèle entre les circuits locomoteurs et oculomoteurs, nous aurions tendance à penser que la corrélation entre latence des antisaccades et initiation du mouvement restera préminente sur les APA « locomoteurs » i-e préparatoires à la marche.

Une étude similaire chez des patients ayant un freezing de la marche serait également intéressante. Le freezing de la marche et l'instabilité posturale sont souvent associés chez les patients parkinsoniens. Plusieurs études ont montré des substrats communs entre instabilité posturale et freezing, avec des anomalies de la connectivité fonctionnelle ou structurelle

SMA-PPN corrélées au score de freezing (Fling *et al.*, 2013; Fling *et al.*, 2014; Peterson *et al.*, 2014).

Des études longitudinales permettront de définir si ce marqueur pourrait être prédictif d'une évolution défavorable, notamment du risque de chute. Les patients inclus dans notre étude sont actuellement revus dans une étude de suivi à 5 ans, ce qui permettra de tester cette hypothèse prochainement.

L'association antisaccades-contrôle postural pourrait être étudiée dans d'autres maladies neurodégénératives. Pendant mes années de thèse, j'ai également inclus dix sujets ayant une PSP. Les données de ces malades n'ont pas pour l'instant fait l'objet d'une publication. Les résultats préliminaires sont congruents avec les observations chez les sujets parkinsoniens. Les valeurs très anormales de la durée de l'APA, du stand-walk-sit time et des latences des antisaccades des sujets PSP s'intègrent dans les corrélations observées chez les patients parkinsoniens, en se situant du côté des sujets les plus atteints (Figure 31). Cela conforte la pertinence de cette nouvelle association antisaccades/adaptation posturale dans les maladies ou une dégénérescence du PPN a été observée.

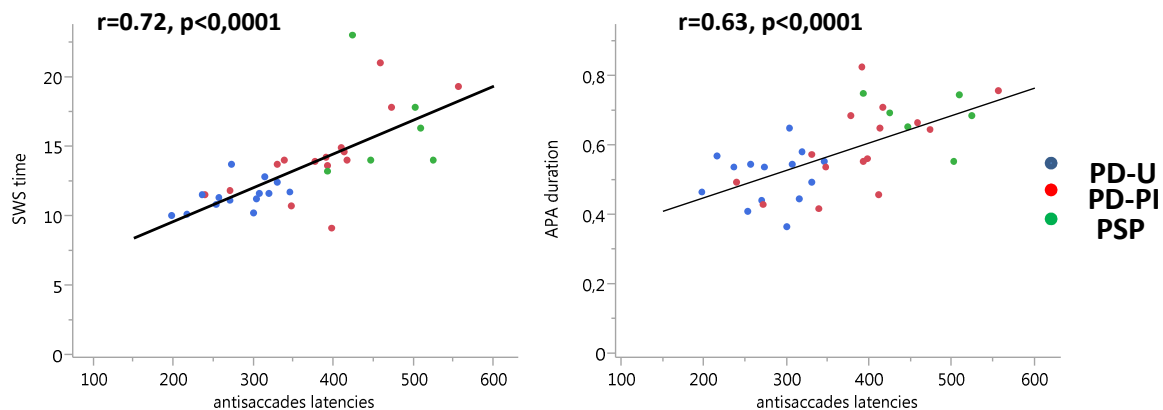


Figure 31 : Latence des antisaccades et adaptation posturale dans la MP et la PSP
Bleu : sujets parkinsoniens sans troubles posturaux (PD-U), rouge : sujets parkinsoniens avec instabilité posturale (PD-PI), vert : sujets PSP

Applications pour de futures études de stimulation du PPN

Aujourd'hui il n'est pas possible de statuer sur le rapport bénéfice/risque de la neurostimulation du PPN, qui est une procédure invasive. Une méta-analyse récente montre que l'effet sur les troubles posturaux est plus robuste que l'effet sur le freezing de la marche (Golestanirad *et al.*, 2016). Outre les deux études présentées ici, j'ai participé, pendant ces

années de thèse, à un protocole de stimulation cérébrale profonde du PPN chez 6 patients parkinsoniens, avec évaluation clinique et neurophysiologique de la marche. Les résultats restent difficiles à interpréter en raison du petit nombre de sujets, et 2 patients ont été exclus pour événements indésirables graves. Un patient a eu une infection, résolutive après l'ablation des électrodes et antibiothérapie. Un patient a eu un hématome du tronc cérébral, a passé de longs mois en rééducation et est décédé des complications des séquelles neurologiques. Enfin, un patient a eu un bénéfice clair sur le freezing et les chutes, immédiat et soutenu dans le temps, en association à une restauration spectaculaire de l'architecture du sommeil (Welter *et al.*, 2015), cf. Annexe 3 page 108.

Les futures études de stimulation du PPN devront apporter des réponses quant aux mécanismes d'action de cette procédure, aux critères de sélection des patients, et quant à son efficacité à long terme sur des critères objectifs d'évaluation. Il y a deux grands facteurs méthodologiques limitants: i/ l'analyse clinique et neurophysiologique des troubles du contrôle postural et de la marche dans la MP est encore aujourd'hui un défi tant méthodologique que d'interprétation. Aussi, un marqueur neurophysiologique oculomoteur simple et robuste comme la latence des antisaccades pourrait avoir un grand intérêt, ii/ des études à grande échelle (multicentriques) et longitudinale avec une puissance statistique suffisante sont indispensables.

Dans les suites de ce travail, nous suggérons d'étudier, dans de futurs protocoles, l'implication du PPN et l'effet de sa stimulation dans le contrôle des antisaccades, à visée physiopathologique, clinique et thérapeutique. La durée de l'APA est un paramètre particulièrement intéressant, bien que non modifiée dans l'étude de Welter *et al.* où 4 patients ont pu être analysés (Welter *et al.*, 2015). Le Stand-Walk-Sit Test est le test clinique qui semble le plus robuste pour l'étude des troubles du contrôle postural dans ses aspects volitionnels. Enfin, les données récentes de la littérature sur le phénomène de start-react, déficitaire chez les patients parkinsoniens avec freezing de la marche et instabilité posturale, poussent à approfondir l'étude du rôle du PPN dans l'anticipation posturale suite à un signal d'avertissement (Thevathasan *et al.*, 2010; Thevathasan *et al.*, 2011; Nonnekes *et al.*, 2014).

Bibliographie

- Abdi H, Dunlop JP, Williams LJ. How to compute reliability estimates and display confidence and tolerance intervals for pattern classifiers using the Bootstrap and 3-way multidimensional scaling (DISTATIS). *NeuroImage* 2009; 45(1): 89-95.
- Abdi H, Wold H. Principal component analysis. *Wiley Interdisciplinary Reviews : Computational Statistics* 2010; 2(4): 433-59.
- Ackermann H, Dichgans J, Guschlbauer B. Influence of an acoustic preparatory signal on postural reflexes of the distal leg muscles in humans. *Neurosci Lett* 1991; 127(2): 242-6.
- Alam M, Schwabe K, Krauss JK. The pedunculopontine nucleus area: critical evaluation of interspecies differences relevant for its use as a target for deep brain stimulation. *Brain : a journal of neurology* 2011; 134(Pt 1): 11-23.
- Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986; 9: 357-81.
- Amador SC, Hood AJ, Schiess MC, Izor R, Sereno AB. Dissociating cognitive deficits involved in voluntary eye movement dysfunctions in Parkinson's disease patients. *Neuropsychologia* 2006; 44(8): 1475-82.
- Amboni M, Barone P, Hausdorff JM. Cognitive contributions to gait and falls: evidence and implications. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013; 28(11): 1520-33.
- Anderson TJ, MacAskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(2): 74-85.
- Androulidakis AG, Mazzone P, Litvak V, Penny W, Dileone M, Gaynor LM, *et al.* Oscillatory activity in the pedunculopontine area of patients with Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2008; 211(1): 59-66.
- Angelaki DE, Gu Y, Deangelis GC. Visual and vestibular cue integration for heading perception in extrastriate visual cortex. *The Journal of physiology* 2011; 589(Pt 4): 825-33.
- Annic A, Moreau C, Salleron J, Devos D, Delval A, Dujardin K, *et al.* Predictive factors for improvement of gait by low-frequency stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Parkinson's disease* 2014; 4(3): 413-20.
- Aravamuthan BR, Angelaki DE. Vestibular responses in the macaque pedunculopontine nucleus and central mesencephalic reticular formation. *Neuroscience* 2012; 223: 183-99.
- Aravamuthan BR, McNab JA, Miller KL, Rushworth M, Jenkinson N, Stein JF, *et al.* Cortical and subcortical connections within the pedunculopontine nucleus of the primate *Macaca mulatta* determined using probabilistic diffusion tractography. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 2009; 16(3): 413-20.
- Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF, Aziz TZ, Johansen-Berg H. Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. *NeuroImage* 2007; 37(3): 694-705.
- Arnulf I, Ferraye M, Fraix V, Benabid AL, Chabardes S, Goetz L, *et al.* Sleep induced by stimulation in the human pedunculopontine nucleus area. *Annals of neurology* 2010; 67(4): 546-9.
- Ashburn A, Stack E, Ballinger C, Fazakarley L, Fitton C. The circumstances of falls among people with Parkinson's disease and the use of Falls Diaries to facilitate reporting. *Disability and rehabilitation* 2008; 30(16): 1205-12.
- Averbeck BB, Lehman J, Jacobson M, Haber SN. Estimates of projection overlap and zones of convergence within frontal-striatal circuits. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2014; 34(29): 9497-505.
- Basso MA, Liu P. Context-dependent effects of substantia nigra stimulation on eye movements. *Journal of neurophysiology* 2007; 97(6): 4129-42.
- Beloozerova IN, Sirota MG. Integration of motor and visual information in the parietal area 5 during locomotion. *Journal of neurophysiology* 2003; 90(2): 961-71.

- Benarroch EE. Pedunculopontine nucleus: functional organization and clinical implications. *Neurology* 2013; 80(12): 1148-55.
- Beninato M, Spencer RF. A cholinergic projection to the rat superior colliculus demonstrated by retrograde transport of horseradish peroxidase and choline acetyltransferase immunohistochemistry. *The Journal of comparative neurology* 1986; 253(4): 525-38.
- Bensaid M, Michel PP, Clark SD, Hirsch EC, Francois C. Role of pedunculopontine cholinergic neurons in the vulnerability of nigral dopaminergic neurons in Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2016; 275 Pt 1: 209-19.
- Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health* 1992; 83 Suppl 2: S7-11.
- Billet S, Cant NB, Hall WC. Cholinergic projections to the visual thalamus and superior colliculus. *Brain research* 1999; 847(1): 121-3.
- Bleuse S, Cassim F, Blatt JL, Labyt E, Bourriez JL, Derambure P, *et al.* Anticipatory postural adjustments associated with arm movement in Parkinson's disease: a biomechanical analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008; 79(8): 881-7.
- Bloem BR, Beckley DJ, van Dijk JG, Zwinderman AH, Remler MP, Roos RA. Influence of dopaminergic medication on automatic postural responses and balance impairment in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1996; 11(5): 509-21.
- Bloem BR, Beckley DJ, van Hilten BJ, Roos RA. Clinimetrics of postural instability in Parkinson's disease. *Journal of neurology* 1998; 245(10): 669-73.
- Bohnen NI, Albin RL. Cholinergic denervation occurs early in Parkinson disease. *Neurology* 2009; 73(4): 256-7.
- Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Constantine GM, *et al.* Extranigral pathological conditions are common in Parkinson's disease with freezing of gait: an in vivo positron emission tomography study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014; 29(9): 1118-24.
- Bohnen NI, Frey KA, Studenski S, Kotagal V, Koeppe RA, Scott PJ, *et al.* Gait speed in Parkinson disease correlates with cholinergic degeneration. *Neurology* 2013; 81(18): 1611-6.
- Bohnen NI, Kaufer DI, Hendrickson R, Constantine GM, Mathis CA, Moore RY. Cortical cholinergic denervation is associated with depressive symptoms in Parkinson's disease and parkinsonian dementia. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007; 78(6): 641-3.
- Bohnen NI, Muller ML, Koeppe RA, Studenski SA, Kilbourn MA, Frey KA, *et al.* History of falls in Parkinson disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology* 2009; 73(20): 1670-6.
- Bohnen NI, Muller ML, Kotagal V, Koeppe RA, Kilbourn MR, Gilman S, *et al.* Heterogeneity of cholinergic denervation in Parkinson's disease without dementia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012; 32(8): 1609-17.
- Bolandzadeh N, Liu-Ambrose T, Aizenstein H, Harris T, Launer L, Yaffe K, *et al.* Pathways linking regional hyperintensities in the brain and slower gait. *NeuroImage* 2014; 99: 7-13.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24(2): 197-211.
- Braun D, Weber H, Mergner T, Schulte-Monting J. Saccadic reaction times in patients with frontal and parietal lesions. *Brain : a journal of neurology* 1992; 115 (Pt 5): 1359-86.
- Breniere Y, Cuong Do M, Bouisset S. Are dynamic phenomena prior to stepping essential to walking? *J Mot Behav* 1987; 19(1): 62-76.
- Breniere Y, Do MC. When and how does steady state gait movement induced from upright posture begin? *J Biomech* 1986; 19(12): 1035-40.
- Breniere Y, Do MC, Sanchez J. A biomechanical study of the gait initiation process. *J Biophys et Med Nucl* 1981; 5: 197-205.
- Brittain JS, Brown P. Oscillations and the basal ganglia: motor control and beyond. *NeuroImage* 2014; 85 Pt 2: 637-47.
- Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2003; 18(4): 357-63.

Bruce-Keller AJ, Brouillette RM, Tudor-Locke C, Foil HC, Gahan WP, Nye DM, *et al.* Relationship between cognitive domains, physical performance, and gait in elderly and demented subjects. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2012; 30(4): 899-908.

Bruce CJ, Goldberg ME. Primate frontal eye fields. I. Single neurons discharging before saccades. *Journal of neurophysiology* 1985; 53(3): 603-35.

Brunt D, Lafferty MJ, McKeon A, Goode B, Mulhausen C, Polk P. Invariant characteristics of gait initiation. *Am J Phys Med Rehabil* 1991; 70(4): 206-12.

Burleigh-Jacobs A, Horak FB, Nutt JG, Obeso JA. Step initiation in Parkinson's disease: influence of levodopa and external sensory triggers. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1997; 12(2): 206-15.

Burleigh A, Horak F. Influence of instruction, prediction, and afferent sensory information on the postural organization of step initiation. *Journal of neurophysiology* 1996a; 75(4): 1619-28.

Burleigh A, Horak F. Influence of instruction, prediction, and afferent sensory information on the postural organization of step initiation. *Journal of neurophysiology* 1996b; 4: 1619-30.

Burleigh AL, Horak FB, Malouin F. Modification of postural responses and step initiation: evidence for goal-directed postural interactions. *Journal of neurophysiology* 1994; 72(6): 2892-902.

Buttner-Ennever JA, Buttner U. A cell group associated with vertical eye movements in the rostral mesencephalic reticular formation of the monkey. *Brain research* 1978; 151(1): 31-47.

Cagnan H, Duff EP, Brown P. The relative phases of basal ganglia activities dynamically shape effective connectivity in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2015; 138(Pt 6): 1667-78.

Cameron IG, Pari G, Alahyane N, Brien DC, Coe BC, Stroman PW, *et al.* Impaired executive function signals in motor brain regions in Parkinson's disease. *NeuroImage* 2012; 60(2): 1156-70.

Campbell F, Ashburn A, Thomas P, Amar K. An exploratory study of the consistency of balance control and the mobility of people with Parkinson's disease (PD) between medication doses. *Clin Rehabil* 2003; 17(3): 318-24.

Carpenter MG, Allum JH, Honegger F, Adkin AL, Bloem BR. Postural abnormalities to multidirectional stance perturbations in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004a; 75(9): 1245-54.

Carpenter MG, Frank JS, Adkin AL, Paton A, Allum JH. Influence of postural anxiety on postural reactions to multi-directional surface rotations. *Journal of neurophysiology* 2004b; 92(6): 3255-65.

Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Archives of neurology* 2011; 68(12): 1550-6.

Chan CW, Jones GM, Kearney RE, Watt DG. The 'late' electromyographic response to limb displacement in man. I. Evidence for supraspinal contribution. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979; 46(2): 173-81.

Chan F, Armstrong IT, Pari G, Riopelle RJ, Munoz DP. Deficits in saccadic eye-movement control in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2005; 43(5): 784-96.

Chapman BB, Pace MA, Cushing SL, Corneil BD. Recruitment of a contralateral head turning synergy by stimulation of monkey supplementary eye fields. *Journal of neurophysiology* 2012; 107(6): 1694-710.

Chastan N, Do MC, Bonneville F, Tornay F, Bloch F, Westby GW, *et al.* Gait and balance disorders in Parkinson's disease: impaired active braking of the fall of centre of gravity. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2009a; 24(2): 188-95.

Chastan N, Westby GW, du Montcel ST, Do MC, Chong RK, Agid Y, *et al.* Influence of sensory inputs and motor demands on the control of the centre of mass velocity during gait initiation in humans. *Neurosci Lett* 2010; 469(3): 400-4.

Chastan N, Westby GW, Yelnik J, Bardinet E, Do MC, Agid Y, *et al.* Effects of nigral stimulation on locomotion and postural stability in patients with Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2009b; 132(Pt 1): 172-84.

Chen LL. Head movements evoked by electrical stimulation in the frontal eye field of the monkey: evidence for independent eye and head control. *Journal of neurophysiology* 2006; 95(6): 3528-42.

- Chen PL, Machado L. Age-related deficits in voluntary control over saccadic eye movements: consideration of electrical brain stimulation as a therapeutic strategy. *Neurobiol Aging* 2016; 41: 53-63.
- Cid-Pellitero E, Garzon M. Hypocretin1/OrexinA axon targeting of laterodorsal tegmental nucleus neurons projecting to the rat medial prefrontal cortex. *Cereb Cortex* 2011; 21(12): 2762-73.
- Coelho FG, Stella F, de Andrade LP, Barbieri FA, Santos-Galduroz RF, Gobbi S, *et al.* Gait and risk of falls associated with frontal cognitive functions at different stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychology, development, and cognition Section B, Aging, neuropsychology and cognition* 2012; 19(5): 644-56.
- Cohen B, Buttner-Ennever JA. Projections from the superior colliculus to a region of the central mesencephalic reticular formation (cMRF) associated with horizontal saccadic eye movements. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 1984; 57(1): 167-76.
- Cohen B, Matsuo V, Fradin J, Raphan T. Horizontal saccades induced by stimulation of the central mesencephalic reticular formation. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 1985; 57(3): 605-16.
- Cohen B, Waitzman DM, Buttner-Ennever JA, Matsuo V. Horizontal saccades and the central mesencephalic reticular formation. *Progress in brain research* 1986; 64: 243-56.
- Cohen B, B-EJA, Waitzman D.M, Bender M.B. Anatomical connections of a portion of the dorsolateral mesencephalic reticular formation of the monkey associated with horizontal saccadic eye movements. *Soc Neurosci Abstr*; 1981.
- Collomb-Clerc A, Welter ML. Effects of deep brain stimulation on balance and gait in patients with Parkinson's disease: A systematic neurophysiological review. *Neurophysiol Clin* 2015; 45(4-5): 371-88.
- Condy C, Wattiez N, Rivaud-Pechoux S, Tremblay L, Gaymard B. Antisaccade deficit after inactivation of the principal sulcus in monkeys. *Cereb Cortex* 2007; 17(1): 221-9.
- Connolly JD, Goodale MA, Goltz HC, Munoz DP. fMRI activation in the human frontal eye field is correlated with saccadic reaction time. *Journal of neurophysiology* 2005; 94(1): 605-11.
- Corneil BD, Olivier E, Munoz DP. Neck muscle responses to stimulation of monkey superior colliculus. I. Topography and manipulation of stimulation parameters. *Journal of neurophysiology* 2002a; 88(4): 1980-99.
- Corneil BD, Olivier E, Munoz DP. Neck muscle responses to stimulation of monkey superior colliculus. II. Gaze shift initiation and volitional head movements. *Journal of neurophysiology* 2002b; 88(4): 2000-18.
- Crenna P, Carpinella I, Rabuffetti M, Rizzone M, Lopiano L, Lanotte M, *et al.* Impact of subthalamic nucleus stimulation on the initiation of gait in Parkinson's disease. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2006; 172(4): 519-32.
- Crenna P, Frigo C. A motor programme for the initiation of forward-oriented movements in humans. *The Journal of physiology* 1991; 437: 635-53.
- Cromer JA, Waitzman DM. Comparison of saccade-associated neuronal activity in the primate central mesencephalic and paramedian pontine reticular formations. *Journal of neurophysiology* 2007; 98(2): 835-50.
- Darwinkel A, Stanic D, Booth LC, May CN, Lawrence AJ, Yao ST. Distribution of orexin-1 receptor-green fluorescent protein- (OX1-GFP) expressing neurons in the mouse brain stem and pons: Co-localization with tyrosine hydroxylase and neuronal nitric oxide synthase. *Neuroscience* 2014; 278: 253-64.
- Del Tredici K, Braak H. Review: Sporadic Parkinson's disease: development and distribution of alpha-synuclein pathology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2016; 42(1): 33-50.
- Delval A, Dujardin K, Tard C, Devanne H, Willart S, Bourriez JL, *et al.* Anticipatory postural adjustments during step initiation: elicitation by auditory stimulation of differing intensities. *Neuroscience* 2012; 219: 166-74.
- Delval A, Krystkowiak P, Blatt JL, Labyt E, Destee A, Derambure P, *et al.* [Differences in anticipatory postural adjustments between self-generated and triggered gait initiation in 20 healthy subjects]. *Neurophysiol Clin* 2005; 35(5-6): 180-90.

Demain A, Westby GW, Fernandez-Vidal S, Karachi C, Bonneville F, Do MC, *et al.* High-level gait and balance disorders in the elderly: a midbrain disease? *Journal of neurology* 2014; 261(1): 196-206.

Dias EC, Seagraves MA. Muscimol-induced inactivation of monkey frontal eye field: effects on visually and memory-guided saccades. *Journal of neurophysiology* 1999; 81(5): 2191-214.

Dibble LE, Lange M. Predicting falls in individuals with Parkinson disease: a reconsideration of clinical balance measures. *J Neurol Phys Ther* 2006; 30(2): 60-7.

Dibble LE, Nicholson DE, Shultz B, MacWilliams BA, Marcus RL, Moncur C. Sensory cueing effects on maximal speed gait initiation in persons with Parkinson's disease and healthy elders. *Gait Posture* 2004; 19(3): 215-25.

Diener HC, Dichgans J, Bootz F, Bacher M. Early stabilization of human posture after a sudden disturbance: influence of rate and amplitude of displacement. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 1984; 56(1): 126-34.

Draganski B, Kherif F, Kloppel S, Cook PA, Alexander DC, Parker GJ, *et al.* Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2008; 28(28): 7143-52.

Drew T, Marigold DS. Taking the next step: cortical contributions to the control of locomotion. *Curr Opin Neurobiol* 2015; 33: 25-33.

Dugger BN, Tu M, Murray ME, Dickson DW. Disease specificity and pathologic progression of tau pathology in brainstem nuclei of Alzheimer's disease and progressive supranuclear palsy. *Neurosci Lett* 2011; 491(2): 122-6.

Duncan PW, Studenski S, Chandler J, Prescott B. Functional reach: predictive validity in a sample of elderly male veterans. *J Gerontol* 1992; 47(3): M93-8.

Duncan PW, Weiner DK, Chandler J, Studenski S. Functional reach: a new clinical measure of balance. *J Gerontol* 1990; 45(6): M192-7.

Dyckman KA, Camchong J, Clementz BA, McDowell JE. An effect of context on saccade-related behavior and brain activity. *NeuroImage* 2007; 36(3): 774-84.

Elble RJ, Moody C, Leffler K, Sinha R. The initiation of normal walking. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 1994; 9(2): 139-46.

Elsley JK, Nagy B, Cushing SL, Corneil BD. Widespread presaccadic recruitment of neck muscles by stimulation of the primate frontal eye fields. *Journal of neurophysiology* 2007; 98(3): 1333-54.

Emeric EE, Leslie M, Pouget P, Schall JD. Performance monitoring local field potentials in the medial frontal cortex of primates: supplementary eye field. *Journal of neurophysiology* 2010; 104(3): 1523-37.

Everling S, Munoz DP. Neuronal correlates for preparatory set associated with pro-saccades and anti-saccades in the primate frontal eye field. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2000; 20(1): 387-400.

Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(2): 98-110.

Fasano A, Romito LM, Daniele A, Piano C, Zinno M, Bentivoglio AR, *et al.* Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain : a journal of neurology* 2010; 133(9): 2664-76.

Fernandes A, Mendes A, Rocha N, Tavares JM. Cognitive predictors of balance in Parkinson's disease. *Somatosens Mot Res* 2016: 1-5.

Ferraye MU, Debu B, Fraix V, Goetz L, Ardouin C, Yelnik J, *et al.* Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2010; 133(Pt 1): 205-14.

Fetsch CR, Deangelis GC, Angelaki DE. Visual-vestibular cue integration for heading perception: applications of optimal cue integration theory. *The European journal of neuroscience* 2010; 31(10): 1721-9.

Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Carpenter SD, Fair DA, Nutt JG, *et al.* Functional reorganization of the locomotor network in Parkinson patients with freezing of gait. *PloS one* 2014; 9(6): e100291.

Fling BW, Cohen RG, Mancini M, Nutt JG, Fair DA, Horak FB. Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait. *Brain : a journal of neurology* 2013; 136(Pt 8): 2405-18.

Ford KA, Goltz HC, Brown MR, Everling S. Neural processes associated with antisaccade task performance investigated with event-related fMRI. *Journal of neurophysiology* 2005; 94(1): 429-40.

Fraix V, Bastin J, David O, Goetz L, Ferraye M, Benabid AL, *et al.* Pedunculopontine nucleus area oscillations during stance, stepping and freezing in Parkinson's disease. *PloS one* 2013; 8(12): e83919.

Franchignoni F, Horak F, Godi M, Nardone A, Giordano A. Using psychometric techniques to improve the Balance Evaluation Systems Test: the mini-BESTest. *J Rehabil Med* 2010; 42(4): 323-31.

Frank JS, Horak FB, Nutt J. Centrally initiated postural adjustments in parkinsonian patients on and off levodopa. *Journal of neurophysiology* 2000; 84(5): 2440-8.

Frasca J, Blumbergs PC, Henschke P, Burns RJ. A clinical and pathological study of progressive supranuclear palsy. *Clin Exp Neurol* 1991; 28: 79-89.

Funahashi S, Bruce CJ, Goldman-Rakic PS. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance: evidence for mnemonic "scotomas". *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1993a; 13(4): 1479-97.

Funahashi S, Chafee MV, Goldman-Rakic PS. Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature* 1993b; 365(6448): 753-6.

Garcia-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewenczyk C, Leu-Semenescu S, Gallea C, Quattrocchi G, *et al.* The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2013; 136(Pt 7): 2120-9.

Garcia-Rill E, Luster B, D'Onofrio S, Mahaffey S, Bisagno V, Urbano FJ. Pedunculopontine arousal system physiology - Deep brain stimulation (DBS). *Sleep Sci* 2015; 8(3): 153-61.

Garcia-Rill E, Skinner RD. Modulation of rhythmic function in the posterior midbrain. *Neuroscience* 1988; 27(2): 639-54.

Garcia-Rill E, Skinner RD, Gilmore SA. Pallidal projections to the mesencephalic locomotor region (MLR) in the cat. *Am J Anat* 1981; 161(3): 311-21.

Gaymard B. Cortical and sub-cortical control of saccades and clinical application. *Rev Neurol (Paris)* 2012; 168(10): 734-40.

Gaymard B, Ploner CJ, Rivaud S, Vermersch AI, Pierrot-Deseilligny C. Cortical control of saccades. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 1998; 123(1-2): 159-63.

Gaymard B, Rivaud S, Pierrot-Deseilligny C. Role of the left and right supplementary motor areas in memory-guided saccade sequences. *Annals of neurology* 1993; 34(3): 404-6.

Gazibara T, Pekmezovic T, Tepavcevic DK, Tomic A, Stankovic I, Kostic VS, *et al.* Circumstances of falls and fall-related injuries among patients with Parkinson's disease in an outpatient setting. *Geriatric nursing* 2014; 35(5): 364-9.

Geng X, Xie J, Wang X, Wang X, Zhang X, Hou Y, *et al.* Altered neuronal activity in the pedunculopontine nucleus: An electrophysiological study in a rat model of Parkinson's disease. *Behavioural brain research* 2016; 305: 57-64.

Georgiou N, Iansek R, Bradshaw JL, Phillips JG, Mattingley JB, Bradshaw JA. An evaluation of the role of internal cues in the pathogenesis of parkinsonian hypokinesia. *Brain : a journal of neurology* 1993; 116 (Pt 6): 1575-87.

Ghosh M, Pearse DD. The role of the serotonergic system in locomotor recovery after spinal cord injury. *Front Neural Circuits* 2014; 8: 151.

Glickstein M, Stein J. Paradoxical movement in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences* 1991; 14(11): 480-2.

Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* 2013; 9(1): 13-24.

Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, *et al.* Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2008; 23(15): 2129-70.

- Goetz L, Piallat B, Bhattacharjee M, Mathieu H, David O, Chabardes S. On the Role of the Pedunculopontine Nucleus and Mesencephalic Reticular Formation in Locomotion in Nonhuman Primates. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2016; 36(18): 4917-29.
- Golestani-rad L, Elahi B, Graham SJ, Das S, Wald LL. Efficacy and Safety of Pedunculopontine Nuclei (PPN) Deep Brain Stimulation in the Treatment of Gait Disorders: A Meta-Analysis of Clinical Studies. *Can J Neurol Sci* 2016; 43(1): 120-6.
- Gomez-Gallego M, Fernandez-Villalba E, Fernandez-Barreiro A, Herrero MT. Changes in the neuronal activity in the pedunculopontine nucleus in chronic MPTP-treated primates: an in situ hybridization study of cytochrome oxidase subunit I, choline acetyl transferase and substance P mRNA expression. *Journal of neural transmission* 2007; 114(3): 319-26.
- Grabli D, Karachi C, Folgoas E, Monfort M, Tande D, Clark S, *et al.* Gait disorders in parkinsonian monkeys with pedunculopontine nucleus lesions: a tale of two systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2013; 33(29): 11986-93.
- Graybiel AM. A stereometric pattern of distribution of acetylthiocholinesterase in the deep layers of the superior colliculus. *Nature* 1978; 272(5653): 539-41.
- Graybiel AM. The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Curr Opin Neurobiol* 2005; 15(6): 638-44.
- Grillner S. Control of locomotion in bipeds, tetrapods, and fish. . In: VB B, editor. *The Nervous system II: Am Physiol Soc Press*; 1981. p. 1179-236.
- Grimbergen YA, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(4): 405-15.
- Gut NK, Winn P. The pedunculopontine tegmental nucleus-A functional hypothesis from the comparative literature. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2016.
- Haber SN. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of chemical neuroanatomy* 2003; 26(4): 317-30.
- Haber SN, Kim KS, Maily P, Calzavara R. Reward-related cortical inputs define a large striatal region in primates that interface with associative cortical connections, providing a substrate for incentive-based learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2006; 26(32): 8368-76.
- Hall WC, Fitzpatrick D, Klatt LL, Raczkowski D. Cholinergic innervation of the superior colliculus in the cat. *The Journal of comparative neurology* 1989; 287(4): 495-514.
- Halliday GM, Macdonald V, Henderson JM. A comparison of degeneration in motor thalamus and cortex between progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2005; 128(Pt 10): 2272-80.
- Halliday SE, Winter DA, Frank JS, Patla AE, Prince F. The initiation of gait in young, elderly, and Parkinson's disease subjects. *Gait Posture* 1998; 8(1): 8-14.
- Hassan A, Vallabhajosula S, Zahodne LB, Bowers D, Okun MS, Fernandez HH, *et al.* Correlations of apathy and depression with postural instability in Parkinson disease. *Journal of the neurological sciences* 2014; 338(1-2): 162-5.
- Hauer K, Pfisterer M, Weber C, Wezler N, Kliegel M, Oster P. Cognitive impairment decreases postural control during dual tasks in geriatric patients with a history of severe falls. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(11): 1638-44.
- Hausdorff JM, Schweiger A, Herman T, Yogev-Seligmann G, Giladi N. Dual-task decrements in gait: contributing factors among healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; 63(12): 1335-43.
- Hazrati LN, Parent A. Projection from the deep cerebellar nuclei to the pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey. *Brain research* 1992; 585(1-2): 267-71.
- Hertel S, Sprenger A, Klein C, Kompf D, Helmchen C, Kimmig H. Different saccadic abnormalities in PINK1 mutation carriers and in patients with non-genetic Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2009; 256(7): 1192-4.
- Herweg NA, Weber B, Kasparbauer A, Meyhofer I, Steffens M, Smyrnis N, *et al.* Functional magnetic resonance imaging of sensorimotor transformations in saccades and antisaccades. *NeuroImage* 2014; 102 Pt 2: 848-60.

Hikosaka O, Isoda M. Brain mechanisms for switching from automatic to controlled eye movements. *Progress in brain research* 2008; 171: 375-82.

Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, Sakai K, Lu X, Nakamura K, *et al.* Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends in neurosciences* 1999; 22(10): 464-71.

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R. Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiological reviews* 2000; 80(3): 953-78.

Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, Javoy-Agid F. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson disease and in progressive supranuclear palsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1987; 84(16): 5976-80.

Hong S, Hikosaka O. Pedunculopontine tegmental nucleus neurons provide reward, sensorimotor, and alerting signals to midbrain dopamine neurons. *Neuroscience* 2014; 282C: 139-55.

Hood AJ, Amador SC, Cain AE, Briand KA, Al-Refai AH, Schiess MC, *et al.* Levodopa slows prosaccades and improves antisaccades: an eye movement study in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007; 78(6): 565-70.

Horak FB. Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing* 2006; 35 Suppl 2: ii7-ii11.

Horak FB, Diener HC, Nashner LM. Influence of central set on human postural responses. *Journal of neurophysiology* 1989; 62(4): 841-53.

Horak FB, Nashner LM. Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *Journal of neurophysiology* 1986; 55(6): 1369-81.

Horak FB, Wrisley DM, Frank J. The Balance Evaluation Systems Test (BESTest) to differentiate balance deficits. *Phys Ther* 2009; 89(5): 484-98.

Horowitz SS, Blanchard J, Morin LP. Medial vestibular connections with the hypocretin (orexin) system. *The Journal of comparative neurology* 2005; 487(2): 127-46.

Huerta MF, Kaas JH. Supplementary eye field as defined by intracortical microstimulation: connections in macaques. *The Journal of comparative neurology* 1990; 293(2): 299-330.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1992; 55(3): 181-4.

Hutton SB. Cognitive control of saccadic eye movements. *Brain Cogn* 2008; 68(3): 327-40.

Isoda M, Hikosaka O. Role for subthalamic nucleus neurons in switching from automatic to controlled eye movement. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2008; 28(28): 7209-18.

Isoda M, Tanji J. Participation of the primate presupplementary motor area in sequencing multiple saccades. *Journal of neurophysiology* 2004; 92(1): 653-9.

Jackson A, Crossman AR. Nucleus tegmenti pedunculopontinus: efferent connections with special reference to the basal ganglia, studied in the rat by anterograde and retrograde transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience* 1983; 10(3): 725-65.

Jacobs JV, Earhart GM, McNeely ME. Can postural instability tests improve the prediction of future falls in people with Parkinson's disease beyond knowing existing fall history? *Journal of neurology* 2016; 263(1): 133-9.

Jacobs JV, Fujiwara K, Tomita H, Furune N, Kunita K, Horak FB. Changes in the activity of the cerebral cortex relate to postural response modification when warned of a perturbation. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(6): 1431-42.

Jacobs JV, Horak FB. Cortical control of postural responses. *Journal of neural transmission* 2007a; 114(10): 1339-48.

Jacobs JV, Horak FB. External postural perturbations induce multiple anticipatory postural adjustments when subjects cannot pre-select their stepping foot. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2007b; 179(1): 29-42.

Jacobs JV, Horak FB, Tran VK, Nutt JG. Multiple balance tests improve the assessment of postural stability in subjects with Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2006; 77(3): 322-6.

Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, Horak FB. 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* 2009a; 164(2): 877-85.

- Jacobs JV, Nutt JG, Carlson-Kuhta P, Stephens M, Horak FB. Knee trembling during freezing of gait represents multiple anticipatory postural adjustments. *Exp Neurol* 2009b; 215(2): 334-41.
- Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain : a journal of neurology* 1995; 118 (Pt 4): 913-33.
- Jahn K, Deutschlander A, Stephan T, Kalla R, Wiesmann M, Strupp M, *et al.* Imaging human supraspinal locomotor centers in brainstem and cerebellum. *NeuroImage* 2008; 39(2): 786-92.
- Jenkinson N, Nandi D, Miall RC, Stein JF, Aziz TZ. Pedunculopontine nucleus stimulation improves akinesia in a Parkinsonian monkey. *Neuroreport* 2004; 15(17): 2621-4.
- Johnson L, James I, Rodrigues J, Stell R, Thickbroom G, Mastaglia F. Clinical and posturographic correlates of falling in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013; 28(9): 1250-6.
- Jubault T, Gagnon JF, Karama S, Ptito A, Lafontaine AL, Evans AC, *et al.* Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. *NeuroImage* 2011; 55(2): 462-7.
- Kalron A. The relationship between static posturography measures and specific cognitive domains in individuals with multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res* 2016.
- Karachi C, Andre A, Bertasi E, Bardinet E, Lehericy S, Bernard FA. Functional parcellation of the lateral mesencephalus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2012; 32(27): 9396-401.
- Karachi C, Grabli D, Bernard FA, Tande D, Wattiez N, Belaid H, *et al.* Cholinergic mesencephalic neurons are involved in gait and postural disorders in Parkinson disease. *The Journal of clinical investigation* 2010; 120(8): 2745-54.
- Kelly VE, Johnson CO, McGough EL, Shumway-Cook A, Horak FB, Chung KA, *et al.* Association of cognitive domains with postural instability/gait disturbance in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2015; 21(7): 692-7.
- Kimmell K, Pulusu VK, Bharucha KJ, Ross ED. Postural instability in Parkinson Disease: to step or not to step. *Journal of the neurological sciences* 2015; 357(1-2): 146-51.
- King AJ. The superior colliculus. *Current biology : CB* 2004; 14(9): R335-8.
- King LA, St George RJ, Carlson-Kuhta P, Nutt JG, Horak FB. Preparation for compensatory forward stepping in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91(9): 1332-8.
- Kitagawa M, Fukushima J, Tashiro K. Relationship between antisaccades and the clinical symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 1994; 44(12): 2285-9.
- Kobayashi Y, Saito Y, Isa T. Facilitation of saccade initiation by brainstem cholinergic system. *Brain & development* 2001; 23 Suppl 1: S24-7.
- Komatsu H, Suzuki H. Projections from the functional subdivisions of the frontal eye field to the superior colliculus in the monkey. *Brain research* 1985; 327(1-2): 324-7.
- Komatsuzaki A, Alpert J, Harris HE, Cohen B. Effects of mesencephalic reticular formation lesions on optokinetic nystagmus. *Exp Neurol* 1972; 34(3): 522-34.
- Kose N, Cuvalci S, Ekici G, Otman AS, Karakaya MG. The risk factors of fall and their correlation with balance, depression, cognitive impairment and mobility skills in elderly nursing home residents. *Saudi Med J* 2005; 26(6): 978-81.
- Kotagal V, Albin RL, Muller ML, Koeppe RA, Chervin RD, Frey KA, *et al.* Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Annals of neurology* 2012; 71(4): 560-8.
- Lau B, Welter ML, Belaid H, Fernandez Vidal S, Bardinet E, Grabli D, *et al.* The integrative role of the pedunculopontine nucleus in human gait. *Brain : a journal of neurology* 2015; 138(Pt 5): 1284-96.
- Leigh JR, Zee, D.S. *The Neurology of Eye Movements*: Oxford University Press; 2015.
- Lim AS, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Dostrovsky JO, Hutchison WD, *et al.* Selective enhancement of rapid eye movement sleep by deep brain stimulation of the human pons. *Annals of neurology* 2009; 66(1): 110-4.
- Luo F, Liu X, Wang C, Yan J. The pedunculopontine tegmental nucleus: a second cholinergic source for frequency-specific auditory plasticity. *Journal of neurophysiology* 2011; 105(1): 107-16.

- Luo F, Yan J. Sound-specific plasticity in the primary auditory cortex as induced by the cholinergic pedunculopontine tegmental nucleus. *The European journal of neuroscience* 2013; 37(3): 393-9.
- Ma TP, Graybiel AM, Wurtz RH. Location of saccade-related neurons in the macaque superior colliculus. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 1991; 85(1): 21-35.
- Macaskill MR, Graham CF, Pitcher TL, Myall DJ, Livingston L, van Stockum S, *et al.* The influence of motor and cognitive impairment upon visually-guided saccades in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 2012; 50(14): 3338-47.
- MacDonald V, Halliday GM. Selective loss of pyramidal neurons in the pre-supplementary motor cortex in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2002; 17(6): 1166-73.
- Machner B, Klein C, Sprenger A, Baumbach P, Pramstaller PP, Helmchen C, *et al.* Eye movement disorders are different in Parkin-linked and idiopathic early-onset PD. *Neurology* 2010; 75(2): 125-8.
- MacKinnon CD, Bissig D, Chiusano J, Miller E, Rudnick L, Jager C, *et al.* Preparation of anticipatory postural adjustments prior to stepping. *Journal of neurophysiology* 2007; 97(6): 4368-79.
- Madhyastha TM, Askren MK, Boord P, Zhang J, Leverenz JB, Grabowski TJ. Cerebral perfusion and cortical thickness indicate cortical involvement in mild Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2015; 30(14): 1893-900.
- Mahamed S, Garrison TJ, Shires J, Basso MA. Stimulation of the substantia nigra influences the specification of memory-guided saccades. *Journal of neurophysiology* 2014; 111(4): 804-16.
- Majsak MJ, Kaminski T, Gentile AM, Flanagan JR. The reaching movements of patients with Parkinson's disease under self-determined maximal speed and visually cued conditions. *Brain : a journal of neurology* 1998; 121 (Pt 4): 755-66.
- Mak MK, Auyeung MM. The mini-BESTest can predict parkinsonian recurrent fallers: a 6-month prospective study. *J Rehabil Med* 2013; 45(6): 565-71.
- Maki BE, Whitelaw RS. Influence of expectation and arousal on center-of-pressure responses to transient postural perturbations. *J Vestib Res* 1993; 3(1): 25-39.
- Mancini M, Zampieri C, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Horak FB. Anticipatory postural adjustments prior to step initiation are hypometric in untreated Parkinson's disease: an accelerometer-based approach. *Eur J Neurol* 2009; 16(9): 1028-34.
- Martinez-Gonzalez C, Wang HL, Micklem BR, Bolam JP, Mena-Segovia J. Subpopulations of cholinergic, GABAergic and glutamatergic neurons in the pedunculopontine nucleus contain calcium-binding proteins and are heterogeneously distributed. *The European journal of neuroscience* 2012; 35(5): 723-34.
- Mathias S, Nayak US, Isaacs B. Balance in elderly patients: the "get-up and go" test. *Arch Phys Med Rehabil* 1986; 67(6): 387-9.
- Matsumura M, Nambu A, Yamaji Y, Watanabe K, Imai H, Inase M, *et al.* Organization of somatic motor inputs from the frontal lobe to the pedunculopontine tegmental nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience* 2000; 98(1): 97-110.
- Mazzone P, Paoloni M, Mangone M, Santilli V, Insola A, Fini M, *et al.* Unilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine tegmental nucleus in idiopathic Parkinson's disease: effects on gait initiation and performance. *Gait Posture* 2014; 40(3): 357-62.
- McCandless PJ, Evans BJ, Janssen J, Selfe J, Churchill A, Richards J. Effect of three cueing devices for people with Parkinson's disease with gait initiation difficulties. *Gait Posture* 2016; 44: 7-11.
- McDowell JE, Dyckman KA, Austin BP, Clementz BA. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: evidence from studies of humans. *Brain Cogn* 2008; 68(3): 255-70.
- McIlroy WE, Maki BE. Do anticipatory postural adjustments precede compensatory stepping reactions evoked by perturbation? *Neurosci Lett* 1993; 164(1-2): 199-202.
- Mena-Segovia J, Micklem BR, Nair-Roberts RG, Ungless MA, Bolam JP. GABAergic neuron distribution in the pedunculopontine nucleus defines functional subterritories. *The Journal of comparative neurology* 2009; 515(4): 397-408.

- Mena-Segovia J, Sims HM, Magill PJ, Bolam JP. Cholinergic brainstem neurons modulate cortical gamma activity during slow oscillations. *The Journal of physiology* 2008a; 586(Pt 12): 2947-60.
- Mena-Segovia J, Winn P, Bolam JP. Cholinergic modulation of midbrain dopaminergic systems. *Brain research reviews* 2008b; 58(2): 265-71.
- Mirelman A, Herman T, Brozgol M, Dorfman M, Sprecher E, Schweiger A, *et al.* Executive function and falls in older adults: new findings from a five-year prospective study link fall risk to cognition. *PloS one* 2012; 7(6): e40297.
- Monteon JA, Constantin AG, Wang H, Martinez-Trujillo J, Crawford JD. Electrical stimulation of the frontal eye fields in the head-free macaque evokes kinematically normal 3D gaze shifts. *Journal of neurophysiology* 2010; 104(6): 3462-75.
- Moreau C, Delval A, Defebvre L, Dujardin K, Duhamel A, Petyt G, *et al.* Methylphenidate for gait hypokinesia and freezing in patients with Parkinson's disease undergoing subthalamic stimulation: a multicentre, parallel, randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology* 2012; 11(7): 589-96.
- Mori S, Matsui T, Kuze B, Asanome M, Nakajima K, Matsuyama K. Stimulation of a restricted region in the midline cerebellar white matter evokes coordinated quadrupedal locomotion in the decerebrate cat. *Journal of neurophysiology* 1999; 82(1): 290-300.
- Moro E, Hamani C, Poon YY, Al-Khairallah T, Dostrovsky JO, Hutchison WD, *et al.* Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2010; 133(Pt 1): 215-24.
- Morris ME, Ianssek R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease. Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain : a journal of neurology* 1996; 119 (Pt 2): 551-68.
- Mosimann UP, Muri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain : a journal of neurology* 2005; 128(Pt 6): 1267-76.
- Mouchnino L, Aurenty R, Massion J, Pedotti A. Coordination between equilibrium and head-trunk orientation during leg movement: a new strategy build up by training. *Journal of neurophysiology* 1992; 67(6): 1587-98.
- Muir-Hunter SW, Wittwer JE. Dual-task testing to predict falls in community-dwelling older adults: a systematic review. *Physiotherapy* 2015.
- Muller ML, Bohnen NI. Cholinergic dysfunction in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013; 13(9): 377.
- Munoz DP, Broughton JR, Goldring JE, Armstrong IT. Age-related performance of human subjects on saccadic eye movement tasks. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 1998; 121(4): 391-400.
- Munro-Davies LE, Winter J, Aziz TZ, Stein JF. The role of the pedunculopontine region in basal-ganglia mechanisms of akinesia. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 1999; 129(4): 511-7.
- Muri RM, Iba-Zizen MT, Derosier C, Cabanis EA, Pierrot-Deseilligny C. Location of the human posterior eye field with functional magnetic resonance imaging. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1996; 60(4): 445-8.
- Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, Hollman JH, Preboske GM, Weigand SD, *et al.* Functional impact of white matter hyperintensities in cognitively normal elderly subjects. *Archives of neurology* 2010; 67(11): 1379-85.
- Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B, de Haan RJ, Group CS. Determinants of disability and quality of life in mild to moderate Parkinson disease. *Neurology* 2008; 70(23): 2241-7.
- Muto N, Kakei S, Shinoda Y. Morphology of single axons of tectospinal neurons in the upper cervical spinal cord. *The Journal of comparative neurology* 1996; 372(1): 9-26.
- Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9(11): 856-69.
- Nandi D, Aziz TZ, Giladi N, Winter J, Stein JF. Reversal of akinesia in experimental parkinsonism by GABA antagonist microinjections in the pedunculopontine nucleus. *Brain : a journal of neurology* 2002; 125(Pt 11): 2418-30.

Nocera JR, Roemmich R, Elrod J, Altmann LJ, Hass CJ. Effects of cognitive task on gait initiation in Parkinson disease: evidence of motor prioritization? *J Rehabil Res Dev* 2013; 50(5): 699-708.

Nonnekes J, de Kam D, Geurts AC, Weerdesteyn V, Bloem BR. Unraveling the mechanisms underlying postural instability in Parkinson's disease using dynamic posturography. *Expert Rev Neurother* 2013; 13(12): 1303-8.

Nonnekes J, Geurts AC, Nijhuis LB, van Geel K, Snijders AH, Bloem BR, *et al.* Reduced StartReact effect and freezing of gait in Parkinson's disease: two of a kind? *Journal of neurology* 2014; 261(5): 943-50.

Nonnekes J, Goselink R, Weerdesteyn V, Bloem BR. The retropulsion test: a good evaluation of postural instability in Parkinson's disease? *Journal of Parkinson's disease* 2015; 5(1): 43-7.

Nosko D, Ferraye MU, Fraix V, Goetz L, Chabardes S, Pollak P, *et al.* Low-frequency versus high-frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus area in Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2015; 86(6): 674-9.

Nutt JG. Higher-level gait disorders: an open frontier. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013; 28(11): 1560-5.

Okada K, Kobayashi Y. Characterization of oculomotor and visual activities in the primate pedunculopontine tegmental nucleus during visually guided saccade tasks. *The European journal of neuroscience* 2009; 30(11): 2211-23.

Okada K, Kobayashi Y. Reward prediction-related increases and decreases in tonic neuronal activity of the pedunculopontine tegmental nucleus. *Front Integr Neurosci* 2013; 7: 36.

Okada K, Kobayashi Y. Fixational saccade-related activity of pedunculopontine tegmental nucleus neurons in behaving monkeys. *The European journal of neuroscience* 2014; 40(4): 2641-51.

Okada Y, Fukumoto T, Takatori K, Nagino K, Hiraoka K. 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. *Front Neurol* 2011; 2: 85.

Olk B, Chang E, Kingstone A, Ro T. Modulation of antisaccades by transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field. *Cereb Cortex* 2006; 16(1): 76-82.

Olzewski J BD. *Cytoarchitecture of the human brain stem.*: Philadelphia : JB Lippincott; 1954.

Pahapill PA, Lozano AM. The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2000; 123 (Pt 9): 1767-83.

Peppe A, Pierantozzi M, Baiamonte V, Moschella V, Caltagirone C, Stanzione P, *et al.* Deep brain stimulation of pedunculopontine tegmental nucleus: role in sleep modulation in advanced Parkinson disease patients: one-year follow-up. *Sleep* 2012; 35(12): 1637-42.

Percheron G, Francois C, Pouget P. What makes a frontal area of primate brain the frontal eye field? *Front Integr Neurosci* 2015; 9: 33.

Perrey S. Possibilities for examining the neural control of gait in humans with fNIRS. *Front Physiol* 2014; 5: 204.

Peterson DS, Pickett KA, Duncan R, Perlmutter J, Earhart GM. Gait-related brain activity in people with Parkinson disease with freezing of gait. *PloS one* 2014; 9(3): e90634.

Phillips AN, Segraves MA. Predictive activity in macaque frontal eye field neurons during natural scene searching. *Journal of neurophysiology* 2010; 103(3): 1238-52.

Piallat B, Chabardes S, Torres N, Fraix V, Goetz L, Seigneuret E, *et al.* Gait is associated with an increase in tonic firing of the sub-cuneiform nucleus neurons. *Neuroscience* 2009; 158(4): 1201-5.

Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, Ashburn A, Mazibrada G, Wood B, *et al.* A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2007; 22(13): 1892-900.

Pierrot-Deseilligny C, Rivaud S, Gaymard B, Agid Y. Cortical control of reflexive visually-guided saccades. *Brain : a journal of neurology* 1991; 114 (Pt 3): 1473-85.

Ploner CJ, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, Pierrot-Deseilligny C. The prefrontal substrate of reflexive saccade inhibition in humans. *Biol Psychiatry* 2005; 57(10): 1159-65.

Plotnik M, Giladi N, Dagan Y, Hausdorff JM. Postural instability and fall risk in Parkinson's disease: impaired dual tasking, pacing, and bilateral coordination of gait during the "ON" medication state. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2011; 210(3-4): 529-38.

Plotnik M, Giladi N, Hausdorff JM. Bilateral coordination of gait and Parkinson's disease: the effects of dual tasking. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2009; 80(3): 347-50.

Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(2): 142-8.

Pose I, Sampogna S, Chase MH, Morales FR. Cuneiform neurons activated during cholinergically induced active sleep in the cat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2000; 20(9): 3319-27.

Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2008; 79(10): 1117-21.

Prochazka A. Sensorimotor gain control: a basic strategy of motor systems? *Prog Neurobiol* 1989; 33(4): 281-307.

Rinne JO, Ma SY, Lee MS, Collan Y, Roytta M. Loss of cholinergic neurons in the pedunculopontine nucleus in Parkinson's disease is related to disability of the patients. *Parkinsonism & related disorders* 2008; 14(7): 553-7.

Rivaud-Pechoux S, Vidailhet M, Brandel JP, Gaymard B. Mixing pro- and antisaccades in patients with parkinsonian syndromes. *Brain : a journal of neurology* 2007; 130(Pt 1): 256-64.

Rizzolatti G, Luppino G. The cortical motor system. *Neuron* 2001; 31(6): 889-901.

Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, Zibetti M, Merola A, Rizzi L, *et al.* Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease? *Parkinsonism & related disorders* 2014; 20(4): 376-81.

Robinson FR, Phillips JO, Fuchs AF. Coordination of gaze shifts in primates: brainstem inputs to neck and extraocular motoneuron pools. *The Journal of comparative neurology* 1994; 346(1): 43-62.

Rocchi L, Carlson-Kuhta P, Chiari L, Burchiel KJ, Hogarth P, Horak FB. Effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus or globus pallidus internus on step initiation in Parkinson disease: laboratory investigation. *J Neurosurg* 2012; 117(6): 1141-9.

Rocchi L, Chiari L, Mancini M, Carlson-Kuhta P, Gross A, Horak FB. Step initiation in Parkinson's disease: influence of initial stance conditions. *Neurosci Lett* 2006; 406(1-2): 128-32.

Rochester L, Yarnall AJ, Baker MR, David RV, Lord S, Galna B, *et al.* Cholinergic dysfunction contributes to gait disturbance in early Parkinson's disease. *Brain : a journal of neurology* 2012; 135(Pt 9): 2779-88.

Rogers MW. Influence of task dynamics on the organization of interlimb responses accompanying standing human leg flexion movements. *Brain research* 1992; 579(2): 353-6.

Rolland AS, Karachi C, Muriel MP, Hirsch EC, Francois C. Internal pallidum and substantia nigra control different parts of the mesopontine reticular formation in primate. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2011; 26(9): 1648-56.

Rolland AS, Tande D, Herrero MT, Luquin MR, Vazquez-Claverie M, Karachi C, *et al.* Evidence for a dopaminergic innervation of the pedunculopontine nucleus in monkeys, and its drastic reduction after MPTP intoxication. *J Neurochem* 2009; 110(4): 1321-9.

Romenets SR, Gagnon JF, Latreille V, Panniset M, Chouinard S, Montplaisir J, *et al.* Rapid eye movement sleep behavior disorder and subtypes of Parkinson's disease. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2012; 27(8): 996-1003.

Romigi A, Placidi F, Peppe A, Pierantozzi M, Izzi F, Brusa L, *et al.* Pedunculopontine nucleus stimulation influences REM sleep in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008; 15(7): e64-5.

Rose PK, MacDonald J, Abrahams VC. Projections of the tectospinal tract to the upper cervical spinal cord of the cat: a study with the anterograde tracer PHA-L. *The Journal of comparative neurology* 1991; 314(1): 91-105.

Rosenberg-Katz K, Herman T, Jacob Y, Giladi N, Hendler T, Hausdorff JM. Gray matter atrophy distinguishes between Parkinson disease motor subtypes. *Neurology* 2013; 80(16): 1476-84.

Rottach KG, Riley DE, DiScenna AO, Zivotofsky AZ, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Annals of neurology* 1996; 39(3): 368-77.

Sadeh M, Sajad A, Wang H, Yan X, Crawford JD. Spatial transformations between superior colliculus visual and motor response fields during head-unrestrained gaze shifts. *The European journal of neuroscience* 2015; 42(11): 2934-51.

Sarma SV, Cheng ML, Eden U, Williams Z, Brown EN, Eskandar E. The effects of cues on neurons in the basal ganglia in Parkinson's disease. *Front Integr Neurosci* 2012; 6: 40.

Schall JD. Neuronal activity related to visually guided saccades in the frontal eye fields of rhesus monkeys: comparison with supplementary eye fields. *Journal of neurophysiology* 1991; 66(2): 559-79.

Schiller PH, Chou IH. The effects of frontal eye field and dorsomedial frontal cortex lesions on visually guided eye movements. *Nature neuroscience* 1998; 1(3): 248-53.

Schlag J, Schlag-Rey M. Evidence for a supplementary eye field. *Journal of neurophysiology* 1987; 57(1): 179-200.

Schofield BR. Projections from auditory cortex to midbrain cholinergic neurons that project to the inferior colliculus. *Neuroscience* 2010; 166(1): 231-40.

Sheridan PL, Solomont J, Kowall N, Hausdorff JM. Influence of executive function on locomotor function: divided attention increases gait variability in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(11): 1633-7.

Sherman D, Fuller PM, Marcus J, Yu J, Zhang P, Chamberlin NL, *et al.* Anatomical Location of the Mesencephalic Locomotor Region and Its Possible Role in Locomotion, Posture, Cataplexy, and Parkinsonism. *Front Neurol* 2015; 6: 140.

Shima K, Mushiake H, Saito N, Tanji J. Role for cells in the presupplementary motor area in updating motor plans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996; 93(16): 8694-8.

Shima K, Tanji J. Neuronal activity in the supplementary and presupplementary motor areas for temporal organization of multiple movements. *Journal of neurophysiology* 2000; 84(4): 2148-60.

Sixel-Doring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease. *Neurology* 2011; 77(11): 1048-54.

Snijders AH, Leunissen I, Bakker M, Overeem S, Helmich RC, Bloem BR, *et al.* Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait. *Brain : a journal of neurology* 2011; 134(Pt 1): 59-72.

Sommer MA, Wurtz RH. Composition and topographic organization of signals sent from the frontal eye field to the superior colliculus. *Journal of neurophysiology* 2000; 83(4): 1979-2001.

Sommer MA, Wurtz RH. What the brain stem tells the frontal cortex. II. Role of the SC-MD-FEF pathway in corollary discharge. *Journal of neurophysiology* 2004; 91(3): 1403-23.

Sparks DL. The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(12): 952-64.

Springer S, Giladi N, Peretz C, Yogev G, Simon ES, Hausdorff JM. Dual-tasking effects on gait variability: the role of aging, falls, and executive function. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2006; 21(7): 950-7.

St George RJ, Carlson-Kuhta P, King LA, Burchiel KJ, Horak FB. Compensatory stepping in Parkinson's disease is still a problem after deep brain stimulation randomized to STN or GPi. *Journal of neurophysiology* 2015; 114(3): 1417-23.

Stanton GB, Goldberg ME, Bruce CJ. Frontal eye field efferents in the macaque monkey: I. Subcortical pathways and topography of striatal and thalamic terminal fields. *The Journal of comparative neurology* 1988; 271(4): 473-92.

Steriade M, Datta S, Pare D, Oakson G, Curro Dossi RC. Neuronal activities in brain-stem cholinergic nuclei related to tonic activation processes in thalamocortical systems. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 1990; 10(8): 2541-59.

Steriade M, Dossi RC, Pare D, Oakson G. Fast oscillations (20-40 Hz) in thalamocortical systems and their potentiation by mesopontine cholinergic nuclei in the cat. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991; 88(10): 4396-400.

Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2013; 28(11): 1483-91.

Takakusaki K, Chiba R, Nozu T, Okumura T. Brainstem control of locomotion and muscle tone with special reference to the role of the mesopontine tegmentum and medullary reticulospinal systems. *Journal of neural transmission* 2015.

Takakusaki K, Habaguchi T, Ohtinata-Sugimoto J, Saitoh K, Sakamoto T. Basal ganglia efferents to the brainstem centers controlling postural muscle tone and locomotion: a new concept for understanding motor disorders in basal ganglia dysfunction. *Neuroscience* 2003; 119(1): 293-308.

Takakusaki K, Habaguchi T, Saitoh K, Kohyama J. Changes in the excitability of hindlimb motoneurons during muscular atonia induced by stimulating the pedunculopontine tegmental nucleus in cats. *Neuroscience* 2004; 124(2): 467-80.

Takakusaki K, Obara K, Nozu T, Okumura T. Modulatory effects of the GABAergic basal ganglia neurons on the PPN and the muscle tone inhibitory system in cats. *Archives italiennes de biologie* 2011; 149(4): 385-405.

Tanji J. Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 631-51.

Tanji J, Shima K. Supplementary motor cortex in organization of movement. *Eur Neurol* 1996; 36 Suppl 1: 13-9.

Tard C, Dujardin K, Bourriez JL, Derambure P, Defebvre L, Delval A. Stimulus-driven attention modulates the release of anticipatory postural adjustments during step initiation. *Neuroscience* 2013; 247: 25-34.

Tard C, Dujardin K, Bourriez JL, Destee A, Derambure P, Defebvre L, *et al.* Attention modulates step initiation postural adjustments in Parkinson freezers. *Parkinsonism & related disorders* 2014; 20(3): 284-9.

Tattersall TL, Stratton PG, Coyne TJ, Cook R, Silberstein P, Silburn PA, *et al.* Imagined gait modulates neuronal network dynamics in the human pedunculopontine nucleus. *Nature neuroscience* 2014; 17(3): 449-54.

Terao Y, Fukuda H, Yugeta A, Hikosaka O, Nomura Y, Segawa M, *et al.* Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease - changes in three major drives converging on the superior colliculus. *Neuropsychologia* 2011; 49(7): 1794-806.

Thevathasan W, Cole MH, Graepel CL, Hyam JA, Jenkinson N, Brittain JS, *et al.* A spatiotemporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation. *Brain : a journal of neurology* 2012a; 135(Pt 5): 1446-54.

Thevathasan W, Pogosyan A, Hyam JA, Jenkinson N, Bogdanovic M, Coyne TJ, *et al.* A block to pre-prepared movement in gait freezing, relieved by pedunculopontine nucleus stimulation. *Brain : a journal of neurology* 2011; 134(Pt 7): 2085-95.

Thevathasan W, Pogosyan A, Hyam JA, Jenkinson N, Foltynie T, Limousin P, *et al.* Alpha oscillations in the pedunculopontine nucleus correlate with gait performance in parkinsonism. *Brain : a journal of neurology* 2012b; 135(Pt 1): 148-60.

Thevathasan W, Silburn PA, Brooker H, Coyne TJ, Khan S, Gill SS, *et al.* The impact of low-frequency stimulation of the pedunculopontine nucleus region on reaction time in parkinsonism. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2010; 81(10): 1099-104.

Thomas M, Jankovic J, Suteerawattananon M, Wankadia S, Caroline KS, Vuong KD, *et al.* Clinical gait and balance scale (GABS): validation and utilization. *Journal of the neurological sciences* 2004; 217(1): 89-99.

Thompson KG, Bichot NP, Schall JD. Dissociation of visual discrimination from saccade programming in macaque frontal eye field. *Journal of neurophysiology* 1997; 77(2): 1046-50.

Tinetti ME. Performance-oriented assessment of mobility problems in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34(2): 119-26.

Touge T, Werhahn KJ, Rothwell JC, Marsden CD. Movement-related cortical potentials preceding repetitive and random-choice hand movements in Parkinson's disease. *Annals of neurology* 1995; 37(6): 791-9.

Tsang EW, Hamani C, Moro E, Mazzella F, Poon YY, Lozano AM, *et al.* Involvement of the human pedunculopontine nucleus region in voluntary movements. *Neurology* 2010; 75(11): 950-9.

Uemura K, Yamada M, Nagai K, Shinya M, Ichihashi N. Effect of dual-tasking on the center of pressure trajectory at gait initiation in elderly fallers and non-fallers. *Aging Clin Exp Res* 2012a; 24(2): 152-6.

Uemura K, Yamada M, Nagai K, Tanaka B, Mori S, Ichihashi N. Fear of falling is associated with prolonged anticipatory postural adjustment during gait initiation under dual-task conditions in older adults. *Gait Posture* 2012b; 35(2): 282-6.

Uhlrich DJ, Tamamaki N, Murphy PC, Sherman SM. Effects of brain stem parabrachial activation on receptive field properties of cells in the cat's lateral geniculate nucleus. *Journal of neurophysiology* 1995; 73(6): 2428-47.

Uiga L, Cheng KC, Wilson MR, Masters RS, Capio CM. Acquiring visual information for locomotion by older adults: a systematic review. *Ageing research reviews* 2015; 20: 24-34.

Urbano FJ, Kezunovic N, Hyde J, Simon C, Beck P, Garcia-Rill E. Gamma band activity in the reticular activating system. *Front Neurol* 2012; 3: 6.

Valentino F, Cosentino G, Brighina F, Pozzi NG, Sandrini G, Fierro B, *et al.* Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2014; 29(8): 1064-9.

Vendette M, Gagnon JF, Decary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, *et al.* REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. *Neurology* 2007; 69(19): 1843-9.

Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, Middelkoop HA, *et al.* Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2007; 78(11): 1182-7.

Vermersch AI, Gaymard BM, Rivaud-Pechoux S, Ploner CJ, Agid Y, Pierrot-Deseilligny C. Memory guided saccade deficit after caudate nucleus lesion. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1999; 66(4): 524-7.

Vervoort G, Heremans E, Bengevoord A, Strouwen C, Nackaerts E, Vandenberghe W, *et al.* Dual-task-related neural connectivity changes in patients with Parkinson' disease. *Neuroscience* 2016; 317: 36-46.

Videnovic A, Marlin C, Alibiglou L, Planetta PJ, Vaillancourt DE, Mackinnon CD. Increased REM sleep without atonia in Parkinson disease with freezing of gait. *Neurology* 2013; 81(12): 1030-5.

Visser JE, Oude Nijhuis LB, Janssen L, Bastiaanse CM, Borm GF, Duysens J, *et al.* Dynamic posturography in Parkinson's disease: diagnostic utility of the "first trial effect". *Neuroscience* 2010; 168(2): 387-94.

Visser M, Marinus J, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Responsiveness of impairments and disabilities in Parkinson's disease. *Parkinsonism & related disorders* 2006; 12(5): 314-8.

Waitzman DM, Silakov VL, Cohen B. Central mesencephalic reticular formation (cMRF) neurons discharging before and during eye movements. *Journal of neurophysiology* 1996; 75(4): 1546-72.

Waitzman DM, Van Horn MR, Cullen KE. Neuronal evidence for individual eye control in the primate cMRF. *Progress in brain research* 2008; 171: 143-50.

Wallace MT, Wilkinson LK, Stein BE. Representation and integration of multiple sensory inputs in primate superior colliculus. *Journal of neurophysiology* 1996; 76(2): 1246-66.

Wang N, Perkins E, Zhou L, Warren S, May PJ. Anatomical evidence that the superior colliculus controls saccades through central mesencephalic reticular formation gating of omnipause neuron activity. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2013; 33(41): 16285-96.

Wang N, Warren S, May PJ. The macaque midbrain reticular formation sends side-specific feedback to the superior colliculus. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2010; 201(4): 701-17.

Warren NM, Piggott MA, Perry EK, Burn DJ. Cholinergic systems in progressive supranuclear palsy. *Brain : a journal of neurology* 2005; 128(Pt 2): 239-49.

Welter ML, Demain A, Ewencyk C, Czernecki V, Lau B, El Helou A, *et al.* PPNa-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease: a double-blind, randomised study. *Journal of neurology* 2015; 262(6): 1515-25.

Welter ML, Do MC, Chastan N, Torny F, Bloch F, Tezenas du Montcel S, *et al.* Control of vertical components of gait during initiation of walking in normal adults and patients with progressive supranuclear palsy. *Gait and Posture* 2007; 26(3): 393-9.

Wild LB, de Lima DB, Balardin JB, Rizzi L, Giacobbo BL, Oliveira HB, *et al.* Characterization of cognitive and motor performance during dual-tasking in healthy older adults and patients with Parkinson's disease. *Journal of neurology* 2013; 260(2): 580-9.

Willey JZ, Scarmeas N, Provenzano FA, Luchsinger JA, Mayeux R, Brickman AM. White matter hyperintensity volume and impaired mobility among older adults. *Journal of neurology* 2013; 260(3): 884-90.

Winter DA. Human balance and posture control during standing and walking. *Gait Posture* 1995; 3: 193-214.

Wolf AB, Lintz MJ, Costabile JD, Thompson JA, Stubblefield EA, Felsen G. An integrative role for the superior colliculus in selecting targets for movements. *Journal of neurophysiology* 2015; 114(4): 2118-31.

Yakovenko S, Drew T. Similar Motor Cortical Control Mechanisms for Precise Limb Control during Reaching and Locomotion. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2015; 35(43): 14476-90.

Yamamoto S, Monosov IE, Yasuda M, Hikosaka O. What and where information in the caudate tail guides saccades to visual objects. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2012; 32(32): 11005-16.

Yogev-Seligmann G, Rotem-Galili Y, Dickstein R, Giladi N, Hausdorff JM. Effects of explicit prioritization on dual task walking in patients with Parkinson's disease. *Gait Posture* 2012; 35(4): 641-6.

Yogev G, Giladi N, Peretz C, Springer S, Simon ES, Hausdorff JM. Dual tasking, gait rhythmicity, and Parkinson's disease: which aspects of gait are attention demanding? *The European journal of neuroscience* 2005; 22(5): 1248-56.

Yousif N, Bhatt H, Bain PG, Nandi D, Seemungal BM. The effect of pedunculopontine nucleus deep brain stimulation on postural sway and vestibular perception. *Eur J Neurol* 2016; 23(3): 668-70.

Zettel JL, McIlroy WE, Maki BE. Can stabilizing features of rapid triggered stepping reactions be modulated to meet environmental constraints? *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2002a; 145(3): 297-308.

Zettel JL, McIlroy WE, Maki BE. Environmental constraints on foot trajectory reveal the capacity for modulation of anticipatory postural adjustments during rapid triggered stepping reactions. *Experimental brain research Experimentelle Hirnforschung Experimentation cerebrale* 2002b; 146(1): 38-47.

Zhang M, Barash S. Neuronal switching of sensorimotor transformations for antisaccades. *Nature* 2000; 408(6815): 971-5.

ANNEXES

I. REMARQUES STATISTIQUES

A. Pour mieux comprendre la PCA et le bootstrap

Nous présentons ici les bases pour comprendre l'analyse en composante principale (*Principal component analysis-PCA*), utilisée dans ce travail pour traiter les données cliniques et neurophysiologiques dans l'article 1. Pour aller plus loin : (Abdi *et al.*, 2009; Abdi H., 2010).

- **La PCA**

La PCA est une technique multivariée, ou multidimensionnelle, i-e qui permet de traiter simultanément un nombre quelconque de variables. C'est une méthode descriptive, qui ne suppose aucun modèle sous-jacent : on peut traiter dans une PCA des données de distribution normale ou non normale. La PCA permet d'analyser une table de données, dans laquelle les observations (ici, les patients) sont décrites par plusieurs variables quantitatives intercorrélées (ici, les paramètres cliniques, oculomoteurs, et de plateforme de marche). Son but est d'extraire les informations importantes contenues dans les données. La PCA permet d'avoir une vision synthétique de la distribution des patients (similitudes/différences), des variables qui expliquent ces similitudes/différences, et des relations entre ces variables (corrélations).

Lorsque l'on étudie un nombre important de variables quantitatives (v_1, v_2, \dots, v_n), les individus étudiés ne sont plus des points dans un plan, mais forment un nuage de points à forme complexe, dans un espace de dimensions n . Plus le nombre de variables augmente, plus il est difficile de s'en faire une représentation en faisant des analyses « deux à deux » (analyses bivariées). La PCA permet de revenir à un espace de dimensions réduites et de résumer l'information. De façon très schématique, la PCA « tourne » le nuage de points de façon à en montrer la forme qui donne le plus d'informations.

Ce résultat final repose sur la détermination i/ de nouveaux axes, et ii/ de la position des sujets dans ces nouveaux axes. Tout d'abord, les liens de corrélation entre les variables, et leur variance, vont permettre de déterminer de nouvelles variables, appelées composantes principales. Les valeurs de ces nouvelles variables sont appelés facteurs (*factor scores*), et sont la combinaison linéaires de plusieurs variables. Les indices de corrélation entre les

variables initiales et les *factor scores* sont appelés *loadings*. La première composante principale est celle qui exprime la proportion la plus importante de la variance totale. La deuxième est orthogonale à la première, et exprime une variance juste inférieure, la troisième est orthogonale à la seconde et exprime une variance juste inférieure, etc. Chaque sujet va pouvoir être positionné dans les nouveaux axes, à partir des valeurs des variables initiales multipliées par les *loadings*. On étudiera ensuite deux types de graphiques : le graphique des variables (représentation des liens entre les variables) et le graphique des sujets (similitudes/différences entre les sujets sur ces nouveaux axes).

- **Le bootstrap**

Le bootstrap est une méthode d'estimation de fiabilité fondée sur une technique d'échantillonnage. C'est une technique de validation croisée (*cross-validation*). Le principe du bootstrap est de répéter l'opération statistique dans une succession de ré-échantillonnages au hasard avec remplacements, et ainsi inférer que l'on travaille sur une population proche de la population générale. Cela permet (entre autres) de s'affranchir des problèmes liés à la distribution des données (normale ou non normale) et aux petits effectifs (ex : sujet qui « tire » un résultat). Le bootstrap donne une grande robustesse à l'opération statistique réalisée en fournissant l'erreur standard et l'intervalle de confiance de l'estimation (d'une moyenne, d'un coefficient de corrélation, d'un odd ratio, et ici des *factor scores*). Dans notre étude, le bootstrap a servi à s'assurer de la robustesse de l'association des variables aux composantes principales.

B. Application à nos données cliniques et neurophysiologiques

- **Données étudiées**

L'idée de la première partie de notre travail était d'explicitier les liens entre contrôle postural, saccades oculaires, cognition-émotion. Nous souhaitons avoir une approche sans a priori, et sans se limiter (artificiellement) à seulement quelques paramètres, pour pouvoir évaluer la spécificité de nos résultats.

Ainsi nous avons étudié au total 25 paramètres :

1) le contrôle postural dans différentes modalités, la marche automatique, les ajustements posturaux anticipatoires, l'exécution du premier pas : total=13

- functional reach test, stand-walk-sit time = 3
- initiation de la marche : anticipation (durée, APAx, APAy) et exécution (durée, vitesse, longueur du pas, double appui, freinage) = 8
- la marche automatique : vitesse, cadence = 2

2) la sévérité motrice globale : scores axial et appendiculaire de l'UPDRS III = 2

3) les saccades oculaires visuellement guidées ET volitionnelles : total = 2

- saccades visuellement guidées horizontales (droite-gauche) et verticales (haut-bas): gains, latences = 5
- antisaccades : erreurs, latences = 2

4) les fonctions cognitives globales (MMSE, MDRS) et plus spécifiquement exécutives sous-corticales (Trail-making test, Stroop test), la mémoire (Grober et Buschke), des indices émotionnels (dépression, apathie, anxiété) = 8

- **Interprétation des résultats**

- **Paramètres expliquant le mieux les patients avec instabilité posturale**

Nous nous sommes limités à l'étude des paramètres qui expliquaient le mieux les patients avec instabilité posturale. Nous avons étudié la première composante, qui décrit le maximum de variabilité de nos sujets, et avons pris un seuil de bootstrap ratio élevé à 2.5 pour pallier au problème des corrélations multiples (plus le nombre de paramètres à analyser est important, plus le risque de faire une fausse découverte augmente). De facto, notre approche nous permet de mettre en évidence uniquement les corrélations les plus significatives, i-e qui concernent une proportion importante des sujets. L'absence de corrélation retrouvée entre certaines variables ne veut pas dire que ces corrélations n'existent pas : cette corrélation peut exister mais dépendre d'une petite partie des sujets, et a moins de chances d'être reproductible dans des études ultérieures à petits effectifs. Dans notre PCA, on retrouvera ces corrélations dans des plans de composantes principales qui n'expliquent qu'une faible proportion de la variance totale. Ainsi, malgré le nombre important de variables testées, notre analyse statistique permet d'optimiser les chances de reproductibilité du résultat, quelle que soit la taille de l'effectif.

Exemple : le Trail-making test est le test neuropsychologique qui caractérise le mieux les sujets ayant une instabilité posturale. En analyse bivariée (ou « deux à deux »), il existe des

corrélations de force moyenne ($r=0.4$ à 0.5) du TMT avec: les erreurs aux antisaccades ($r=0.53$, $p=0.001$), la latence des antisaccades ($r=0.45$, $p=0.006$), le Stand-walk-sit-time ($r=0.39$, $p=0.033$).

○ **Résultats complémentaires sur les autres paramètres**

Dans l'article 1, nous avons étudié les paramètres les plus altérés chez les malades avec instabilité posturale. Une étude similaire peut être faite avec les paramètres qui caractérisent le mieux les malades sans instabilité posturale (cf. Figure 32). Cette analyse révèle une corrélation entre vitesse de marche et l'échelle cognitive MDRS.

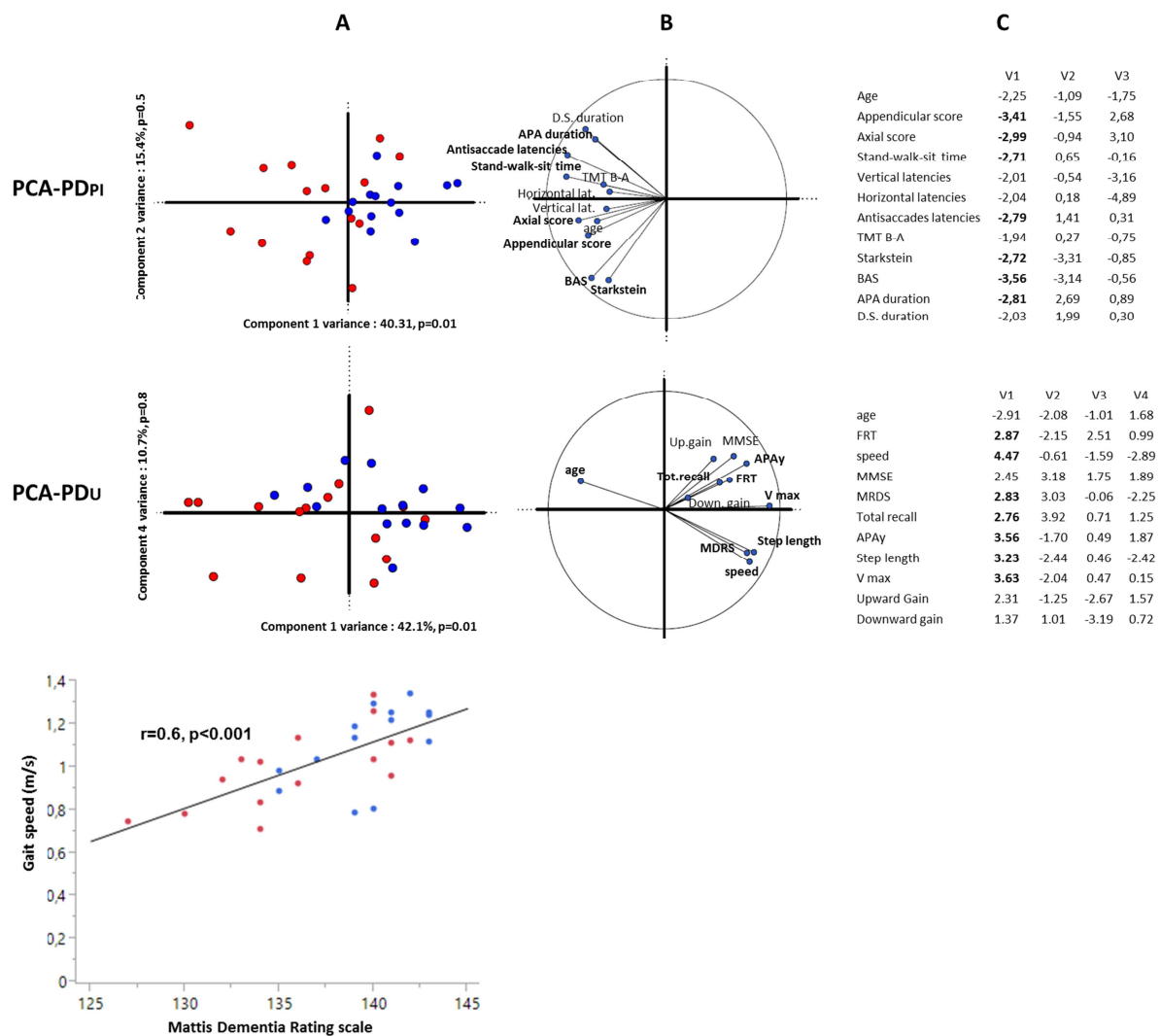


Figure 32 : Fonctions exécutives et vitesse de marche

Les figures du haut (PCA-PD_{PI}) sont celles de l'article 1 page **Erreur ! Signet non défini..** Les figures du milieu (PCA-PD_U) correspondent à une PCA supplémentaire réalisée à partir des variables les plus caractéristiques des patients sans instabilité posturale. A : distribution des patients (rouge : avec instabilité posturale, bleu : sans instabilité posturale), B : cercle des corrélations, C : bootstrap ratios pour les trois premières composantes. En bas, régression linéaire et coefficient de régression linéaire de Pearson, p corrigé (permutations).

II. NOTES SUR L'ANALYSE DE L'INITIATION DU PAS EN PLATEFORME DE FORCE

Les enregistrements sur plateforme de force et leur analyse ont constitué une partie importante du travail de la doctorante. Nous souhaitons faire part de trois points concernant ces enregistrements.

A. Création d'un algorithme de positionnement automatique des marqueurs.

Rappel du protocole : Les paramètres biomécaniques de l'initiation de la marche ont été enregistrés sur plateforme de force (0.9 x 1.8 m, AMT Inc LG6-4-1, USA). Les données brutes de la plateforme ont été recueillies via le logiciel Notocord, à la fréquence de 500 Hz, puis analysées sur Matlab (The MathWorks©, Natick, MA). La plateforme transmet des signaux proportionnels aux réactions des forces au sol (R_x , R_y , R_z en Newtons) et à leurs moments (M_x , M_y , M_z , en Newtons.mètres), dans les trois directions x (médiolatéral), y (antéro-postérieur), z (verticale) de l'espace. Les ajustements posturaux anticipatoires et l'exécution du premier pas ont été étudiés. Dans le protocole initial, les patients étaient enregistrés en marche à vitesse normale et rapide, en OFF et en ON. En comptant les volontaires sains et les parkinsoniens dans ces quatre conditions, nous avons analysé 7365 tracés (sans compter quelques sujets analysés mais exclus car n'ayant pas complété le protocole).

Nous avons donc créé un algorithme Matlab permettant de placer automatiquement les marqueurs des temps clés de l'anticipation et de l'exécution du pas (détection automatique du T_0 , FO_1 , FC_1 , FC_2 , V_{max}) et ainsi de donner de la robustesse à ce travail de grande échelle. L'algorithme Matlab a été réalisé avec l'aide d'Hadrien Caron, Pierre Pouget, et Amine El Helou pendant la deuxième année de thèse (premiers enregistrements sur la plateforme : mai 2010, premières extractions Matlab : février 2012). Une fois cet outil finalisé, tous les tracés ont été visualisés et les marqueurs repositionnés manuellement si nécessaire. Différents paramètres ont été extraits et calculés dans Matlab : durées des périodes d'intérêt, vitesses du centre de gravité (intégration mathématique des accélérations, calculées à partir des forces), déplacements du centre de pression des pieds (moments/forces).

B. Marche normale ou marche rapide ?

Dans le protocole initial, il était demandé au sujet, debout, pieds nus et immobile sur plateforme de force, de marcher à vitesse naturelle après un signal de départ auditif (« marchez »). Aucune contrainte n'était donnée quant à l'utilisation du pied droit ou gauche. Une quinzaine d'essais en marche naturelle ont été enregistrés. Il était ensuite demandé aux sujets marcher « le plus vite possible, avec un grand pas », une quinzaine de fois

Les data de cette condition « marche rapide » n'ont finalement pas été utilisées pour notre étude. Les comportements des sujets pouvaient être assez variables, certains choisissant d'optimiser la vitesse, d'autres d'allonger le pas de façon non naturelle. Les analyses statistiques préliminaires ont montré qu'en marche rapide, les malades étaient moins discriminables des témoins, la condition « forcée » gommant les anomalies de l'anticipation du pas que nous souhaitions étudier.

C. Freinage vertical du centre de gravité ?

Pendant l'exécution du pas, la chute du CG, soumise à la gravité, est activement freinée par le muscle soléaire avant le poser du pied au sol (Winter, 1995; Welter *et al.*, 2007; Chastan *et al.*, 2010). Chez le sujet normal, la vitesse de chute est maximale (V_1) puis diminue pour approcher 0 m/s au poser du pied (V_2). Le freinage est calculé soit comme un degré de freinage ($V_1 - V_2$, m/s), soit comme indice de freinage $(V_1 - V_2) / V_1 \times 100$.

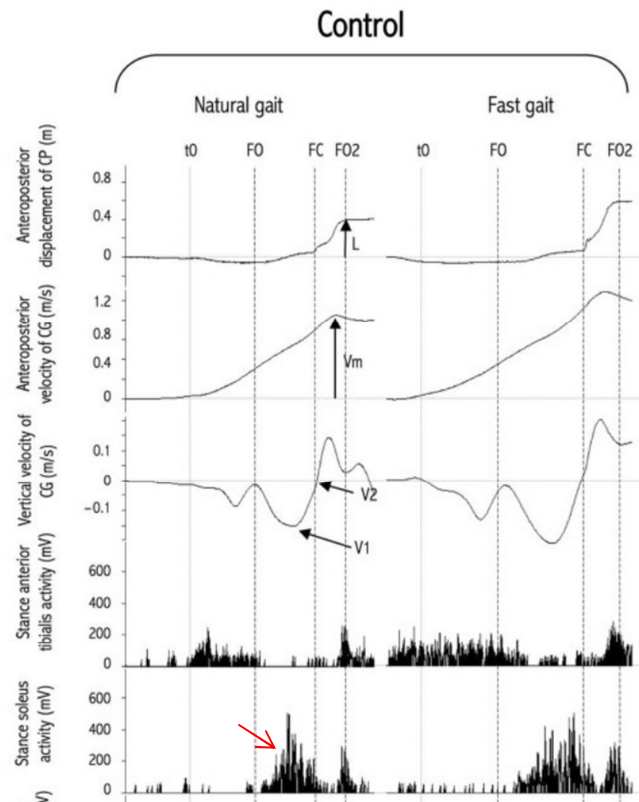
Ces paramètres n'étaient pas discriminants des sujets ayant une instabilité posturale, malgré différentes tentatives pour améliorer le rapport signal/bruit : élimination des pas <40 cm, normalisation à la longueur du pas, calculs d'aire sous la courbe. De fait, aucune corrélation n'a été mise en évidence entre le freinage et les paramètres des saccades oculaires.

Nous supposons que cela peut être lié à deux facteurs :

- une importante variabilité intra et inter-individuelle, observée chez nos patients et chez nos témoins âgés. La variabilité du freinage est bien plus importante que pour tous les autres paramètres de l'initiation du pas, avec une distribution non paramétrique. Il est possible que chez la personne âgée, et encore plus chez le malade, ce paramètre soit modifié par des facteurs périphériques (postures anormales, anomalies musculo-squelettiques), qui vont réduire la qualité du rapport signal/bruit.

- une difficulté liée à l'intégration mathématique d'un signal de très petite amplitude (vitesses de l'ordre de 0.1 m/s) : risque de dérive du signal, bien que minutieusement vérifié à chaque tracé.

Pour ces raisons, nous restons sur l'idée que ce paramètre est intéressant dans des études « binaires » (freinage présent/absent) ou de comparaison intra-individuelle (avant/après une intervention thérapeutique par exemple) mais est peu adapté à des recherches de corrélations.



Freinage vertical du centre de gravité : la vitesse de chute verticale V2 est proche de 0 m/s au moment du poser du pied. Le freinage est exécuté par le muscle soléaire d'appui (flèche rouge) (Chastan et al., 2009b).

III. AUTRES TRAVAUX

J'indique dans cette section les publications auxquelles j'ai participé pendant ma thèse, et qui sont en lien avec mon sujet. Dans ces travaux, j'ai inclus les patients, participé aux évaluations cliniques, neurophysiologiques et à la réflexion scientifique.

J Neurol (2015) 262:1515–1525
DOI 10.1007/s00415-015-7744-1



ORIGINAL COMMUNICATION

PPNa-DBS for gait and balance disorders in Parkinson's disease: a double-blind, randomised study

Marie-Laure Welter^{1,2,3,4,5,6} · Adele Demain^{1,2,3,4,5} · Claire Ewencyk^{1,2,3,4,5,6} ·
Virginie Czernecki⁶ · Brian Lau^{1,2,3,4} · Amine El Helou⁴ · Hayat Belaid⁶ ·
Jérôme Yelnik^{1,2,3,4} · Chantal François^{1,2,3,4} · Eric Bardinet^{1,2,3,4,7} ·
Carine Karachi^{1,2,3,4,6} · David Grabli^{1,2,3,4,5,6}

Received: 1 December 2014/Revised: 8 April 2015/Accepted: 10 April 2015/Published online: 23 April 2015
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Abstract Gait and balance disorders are the major source of motor disabilities in advanced forms of Parkinson's disease (PD). Low-frequency stimulation of the pedunculo-pontine nucleus area (PPNa-DBS) has been recently proposed to treat these symptoms with variable clinical results. To further understand the effects of PPNa-DBS on resistant gait and balance disorders, we performed a randomised double-blind cross-over study in six PD patients. Evaluation included clinical assessment of parkinsonian disability, quality of life and neurophysiological recordings of gait. Evaluations were done 1 month before, 4 and 6 months after surgery with four double-blinded conditions assessed: with and without PPNa-DBS, with and without levodopa treatment. Four patients completed the study and two patients were excluded from the final analysis because of peri-operative adverse events (haematoma, infection). Clinically, the combination of PPNa-DBS and levodopa

treatment produced a significant decrease of the freezing episodes. The frequency of falls also decreased in three out of four patients. From a neurophysiological point of view, PPNa-DBS significantly improved the anticipatory postural adjustments and double-stance duration, but not the length and speed of the first step. Interestingly, step length and speed improved after surgery without PPNa-DBS, suggesting that the lesioning effect of PPNa-DBS surgery alleviates parkinsonian akinesia. Quality of life was also significantly improved with PPNa-DBS. These results suggest that PPNa-DBS could improve gait and balance disorders in well-selected PD patients. However, this treatment may be riskier than others DBS surgeries in these patients with an advanced form of PD.

Keywords Parkinson's disease · Deep brain stimulation · Pedunculo-pontine nucleus · Gait disorders

ClinicalTrials.gov Registration: NCT02055261.

✉ Marie-Laure Welter
marie-laure.welter@psl.aphp.fr

- ¹ U1127, Inserm, 75013 Paris, France
- ² UMRS 1127, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, 75013 Paris, France
- ³ UMR 7225, ICM, CNRS, 75013 Paris, France
- ⁴ Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, 75013 Paris, France
- ⁵ AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Centre d'Investigation Clinique, 75013 Paris, France
- ⁶ AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Neurology Department, 75013 Paris, France
- ⁷ Centre de Neuroimagerie de Recherche (CENIR), ICM, 75013 Paris, France

Introduction

Gait and balance disorders are the major source of motor disabilities in advanced forms of Parkinson's disease (PD) and are a burden for the patients and their families. They are a cause of high morbidity leading to a large number of minor injuries, fractures and increased nursing home placements, and have been related to mortality [1] as well as high healthcare cost [2]. At present, gait and balance disorders are less or unresponsive to dopaminergic treatment as well as deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) or internal pallidum [3, 4]. Their physiological basis is poorly understood, but recent data obtained in animal models, healthy volunteers and PD patients strongly suggest a dysfunction of the mesencephalic locomotor region (MLR) containing the

The integrative role of the pedunculopontine nucleus in human gait

Brian Lau,¹ Marie-Laure Welter,^{1,2} Hayat Belaid,² Sara Fernandez Vidal,^{1,3} Eric Bardinet,^{1,3} David Grabli^{1,2} and Carine Karachi^{1,2}

See Windels *et al.* for a scientific commentary on this article (doi:10.1093/brain/awv059).

The brainstem pedunculopontine nucleus has a likely, although unclear, role in gait control, and is a potential deep brain stimulation target for treating resistant gait disorders. These disorders are a major therapeutic challenge for the ageing population, especially in Parkinson's disease where gait and balance disorders can become resistant to both dopaminergic medication and subthalamic nucleus stimulation. Here, we present electrophysiological evidence that the pedunculopontine and subthalamic nuclei are involved in distinct aspects of gait using a locomotor imagery task in 14 patients with Parkinson's disease undergoing surgery for the implantation of pedunculopontine or subthalamic nuclei deep brain stimulation electrodes. We performed electrophysiological recordings in two phases, once during surgery, and again several days after surgery in a subset of patients. The majority of pedunculopontine nucleus neurons (57%) recorded intrasurgically exhibited changes in activity related to different task components, with 29% modulated during visual stimulation, 41% modulated during voluntary hand movement, and 49% modulated during imaginary gait. Pedunculopontine nucleus local field potentials recorded post-surgically were modulated in the beta and gamma bands during visual and motor events, and we observed alpha and beta band synchronization that was sustained for the duration of imaginary gait and spatially localized within the pedunculopontine nucleus. In contrast, significantly fewer subthalamic nucleus neurons (27%) recorded intrasurgically were modulated during the locomotor imagery, with most increasing or decreasing activity phasically during the hand movement that initiated or terminated imaginary gait. Our data support the hypothesis that the pedunculopontine nucleus influences gait control in manners extending beyond simply driving pattern generation. In contrast, the subthalamic nucleus seems to control movement execution that is not likely to be gait-specific. These data highlight the crucial role of these two nuclei in motor control and shed light on the complex functions of the lateral mesencephalus in humans.

1 Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR S 1127, CNRS UMR 7225, ICM, F-75013, Paris, France

2 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

3 Centre de Neuroimagerie de Recherche, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, F-75013, Paris, France

Correspondence to: Brian Lau,
Institut du Cerveau et de la Moelle épinière
UMR S 1127, CNRS UMR 7225
Hôpital de la Pitié Salpêtrière
47 Bd de l'Hôpital
75013, Paris, France
E-mail: brian.lau@upmc.fr

Keywords: pedunculopontine nucleus; subthalamic nucleus; Parkinson's disease; deep brain stimulation; gait

Abbreviations: DBS = deep brain stimulation; PPN = pedunculopontine nucleus; STN = subthalamic nucleus

Received October 12, 2014. Revised December 11, 2014. Accepted January 6, 2015. Advance Access publication March 12, 2015

© The Author (2015). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain. All rights reserved.

For Permissions, please email: journals.permissions@oup.com

The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease

Daniel García-Lorenzo,^{1,2} Clarisse Longo-Dos Santos,^{3,4} Claire Ewenczyk,^{2,5} Smaranda Leu-Semenescu,^{2,6} Cecile Gallea,^{1,2} Graziella Quattrocchi,^{2,5} Patricia Pita Lobo,^{2,5} Cyril Poupon,^{3,4} Habib Benali,^{4,7} Isabelle Arnulf,^{2,6} Marie Vidailhet^{2,5,*} and Stéphane Lehericy^{1,2,4,8,*}

1 Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Centre de Neuroimagerie de Recherche, Paris, France

2 Université Pierre et Marie Curie (UPMC Univ Paris 6), Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, UMR-S975; Inserm, U975; CNRS, UMR 7225, Paris, France

3 CEA, NeuroSpin, 91191 Gif-Sur-Yvette, France

4 IFR49 Institut d'Imagerie Neurofonctionnelle, CEA/SAC/DSV/I2BM/NeuroSpin, France

5 Federation de Neurologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

6 Service des pathologies du sommeil, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

7 Inserm U678, Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle, Paris, France

8 Service de neuroradiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

*These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Stéphane Lehericy, M.D., Ph.D.,

CENIR ICM, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière,

75651 Paris, cedex 13 France

E-mail: stephane.lehericy@psl.ap-hop-paris.fr

In Parkinson's disease, rapid eye movement sleep behaviour disorder is an early non-dopaminergic syndrome with nocturnal violence and increased muscle tone during rapid eye movement sleep that can precede Parkinsonism by several years. The neuronal origin of rapid eye movement sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is not precisely known; however, the locus subcoeruleus in the brainstem has been implicated as this structure blocks muscle tone during normal rapid eye movement sleep in animal models and can be damaged in Parkinson's disease. Here, we studied the integrity of the locus coeruleus/subcoeruleus complex in patients with Parkinson's disease using combined neuromelanin-sensitive, structural and diffusion magnetic resonance imaging approaches. We compared 24 patients with Parkinson's disease and rapid eye movement sleep behaviour disorder, 12 patients without rapid eye movement sleep behaviour disorder and 19 age- and gender-matched healthy volunteers. All subjects underwent clinical examination and characterization of rapid eye movement sleep using video-poly-somnography and multimodal imaging at 3 T. Using neuromelanin-sensitive imaging, reduced signal intensity was evident in the locus coeruleus/subcoeruleus area in patients with Parkinson's disease that was more marked in patients with than those without rapid eye movement sleep behaviour disorder. Reduced signal intensity correlated with the percentage of abnormally increased muscle tone during rapid eye movement sleep. The results confirmed that this complex is affected in Parkinson's disease and showed a gradual relationship between damage to this structure, presumably the locus subcoeruleus, and abnormal muscle tone during rapid eye movement sleep, which is the cardinal marker of rapid eye movement sleep behaviour disorder. In longitudinal studies, the technique may also provide early markers of non-dopaminergic Parkinson's disease pathology to predict the occurrence of Parkinson's disease.

Received February 28, 2013. Revised April 23, 2013. Accepted April 29, 2013

© The Author (2013). Published by Oxford University Press on behalf of the Guarantors of Brain.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

Table des illustrations

Figure 1 : Schématisation des systèmes moteurs impliqués dans le contrôle de la marche.....	13
Figure 2 : Localisation du PPN et du CN chez l'homme, niveau colliculaire inférieur.....	15
Figure 3 : Vision schématique des réseaux du PPN.....	18
Figure 4 : Enregistrements neuronaux de la MLR du chat en locomotion fictive spontanée ..	19
Figure 5 : Stimulation électrique du tegmentum mésopontin	20
Figure 6 : Réponse neuronale enregistrée dans la MLR du singe lors de la locomotion.....	21
Figure 7 : Effet de la stimulation de la SNr sur le tonus musculaire.....	24
Figure 8 : Effet de la stimulation de la SNr sur la locomotion.....	24
Figure 9 : Contrôle du PPN et du CN par les ganglions de la base chez le chat.....	25
Figure 10 : Boucles impliquant le cortex dans le contrôle postural	26
Figure 11 : Anatomie du cortex prémoteur et moteur supplémentaire	28
Figure 12. Modulation de l'activité corticale avant une perturbation posturale anticipée.....	29
Figure 13 : Effet de la rTMS de la SMA sur les APA	29
Figure 14 : Dégénérescence de la substance noire compacte.....	32
Figure 15 : Représentation schématique des stades neuropathologiques de la MP	33
Figure 16 : Interactions oscillatoires entre le cortex moteur et les ganglions de la base	34
Figure 17 : Circuit des ganglions de la base et modulation par la dopamine.....	35
Figure 18 : Principales sources d'innervation cholinergique cérébrale	37
Figure 19 : Perte des neurones cholinergiques chez les patients parkinsoniens chuteurs.....	38
Figure 20 : APA chez un sujet jeune, un sujet âgé et un sujet parkinsonien non traité	42
Figure 21 : APA et exécution du premier pas sur plateforme de force.....	42
Figure 22 : Saccades visuellement guidées (pro-saccades) et antisaccades.....	47
Figure 23: Enregistrements de pro-saccades d'antisaccades chez un sujet sain	47
Figure 24 : Principales structures impliquées dans le contrôle des saccades.....	48
Figure 25 : Régions génératrices de saccades du tronc cérébral.....	50
Figure 26 : Implication du PPN dans la voie visuelle extra-géniculée et la voie géniculée	52
Figure 27 : Localisation de la cMRF.....	53
Figure 28 : Implication de la cMRF dans le contrôle des saccades	54
Figure 29 : Activité cérébrale liée aux antisaccades en IRM fonctionnelle.....	57
Figure 30 : Evolution des performances aux antisaccades avec l'âge	58
Figure 31 : Latence des antisaccades et adaptation posturale dans la MP et la PSP.....	81
Figure 32 : Fonctions exécutives et vitesse de marche	104

Troubles du contrôle postural dans la Maladie de Parkinson. *Apport de l'étude des saccades oculaires et implication de la région locomotrice mésencéphalique*

Les troubles du contrôle postural (TCP) sont une cause majeure d'invalidité dans la maladie de Parkinson (MP) au stade évolué et sont fréquemment associés aux RBD (REM sleep behavior disorders). Les substrats anatomiques des TCP sont mal connus. Ils reposent en partie sur des lésions de la région locomotrice mésencéphalique (noyau pédonculopontin-PPN et noyau cunéiforme), également impliquée dans le contrôle du sommeil/vigilance et oculomoteur. Les saccades oculaires sont un modèle de contrôle moteur dont la quantification est robuste et les réseaux largement élucidés. Dans la MP au stade évolué, il existe une altération des saccades volitionnelles qui pourrait être associée aux TCP. Des dysfonctions des sous-réseaux du PPN pourraient participer à la survenue des TCP, du sommeil/vigilance et oculomoteurs.

Notre objectif est de préciser les corrélats physiologiques et anatomo-fonctionnels des TCP, et le substrat de l'association clinique entre TCP et RBD dans la MP. Nous confrontons l'étude de l'initiation du pas (ajustements posturaux anticipatoires-APA) et d'autres tests de marche-équilibre à l'étude des saccades, et analysons les réseaux locomoteurs, de vigilance et oculomoteurs du PPN en IRM fonctionnelle. Nous montrons pour la première fois que les patients avec instabilité posturale ont un allongement de la latence des antisaccades et de la durée des APA, inter-corrélés. La durée des APA est corrélée aux anomalies de connectivité fonctionnelle entre le PPN et la SMA/présMA. La présence de RBD est sous-tendue par des anomalies du réseau PPN-cortex cingulaire antérieur. L'allongement de la latence des antisaccades est associé à une désorganisation du réseau PPN-FEF.

Mots clés : Maladie de Parkinson; contrôle postural; ajustements posturaux anticipatoires; antisaccades; troubles du comportement moteur en sommeil paradoxal; noyau pédonculopontin

Postural Control Impairment in Parkinson's Disease. *Contribution of saccades study, and involvement of the mesencephalic locomotor region.*

Postural control (PC) impairment is a major cause of disability in Parkinson's Disease (PD) and is frequently associated with RBD (REM-sleep behavior disorders-RBD). The networks underlying PC impairment in PD are not well known. They include lesions of the mesencephalic locomotor region (pedunculopontine nucleus-PPN, and cuneiform nucleus), which is also involved in the control of sleep/vigilance. Saccades are a model of motor control, their quantification is reliable and their networks have been largely elucidated. PD patients at evolved stages have predominant volitional saccades alterations which could be associated with some aspects of postural control disorders. Dysfunctions of specific PPN networks could be involved in PC impairment, sleep/vigilance and oculomotor disorders.

Our goal is to specify the neurophysiological and anatomo-functional correlates of postural control impairment and to specify the substrates underlying the co-occurrence of postural control disorders and RBD in PD. We confront the study of gait initiation (anticipatory postural adjustments-APA) with the antisaccades paradigm, and we analyze the PPN functional locomotor, vigilance and oculomotor networks. We show for the first time that PD patients with postural instability have prolonged antisaccades latencies and APA duration, and that these disorders are intercorrelated. APA duration is correlated with PPN-SMA/présMA functional connectivity abnormalities, the presence of RBD is associated with disruptions in the PPN-anterior cingular cortex network and prolonged antisaccade latencies are possibly underlined by PPN-FEF functional disorganization.

Key words: Parkinson's Disease; postural control; anticipatory postural adjustments; antisaccades; RBD; pedunculopontine nucleus