



**HAL**  
open science

# Le colliculus supérieur dans la maladie de Parkinson : un biomarqueur possible ?

Emmanuelle Bellot

► **To cite this version:**

Emmanuelle Bellot. Le colliculus supérieur dans la maladie de Parkinson : un biomarqueur possible ?. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes, 2017. Français. NNT : 2017GREAS043 . tel-01746204

**HAL Id: tel-01746204**

**<https://theses.hal.science/tel-01746204>**

Submitted on 29 Mar 2018

**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.

## THÈSE

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR DE LA COMMUNAUTE UNIVERSITE GRENOBLE ALPES**

Spécialité : **BIS – Biotechnologie, instrumentation, signal et imagerie pour la biologie, la médecine et l'environnement**

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

**Emmanuelle BELLOT**

Thèse dirigée par **Elena MORO** et  
codirigée par **Michel DOJAT**

préparée au sein du **Grenoble Institut des Neurosciences**  
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé, la  
Cognition et l'Environnement**

# **Le colliculus supérieur dans la maladie de Parkinson : un biomarqueur possible ?**

Thèse soutenue publiquement le **6 décembre 2017**,  
devant le jury composé de :

**Pr. Stéphane THOBOIS**

Professeur, HCL, Université de Lyon, *Examineur (Président du jury)*

**Dr. Laurent GOFFART**

Chargé de Recherche CNRS, INT, Marseille, *Examineur*

**Pr. Stéphane LEHERICY**

Professeur, CENIR, ICM, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, *Rapporteur*

**Dr. Denis PELISSON**

Directeur de Recherche CNRS, CRNL, Université Lyon, *Rapporteur*

**Pr Elena MORO**

Professeur, GIN, CHU Grenoble Alpes, *Directrice de thèse*

**Dr Michel DOJAT**

Directeur de Recherche INSERM, GIN, Université Grenoble Alpes,  
*Co-directeur de thèse*

**Dr Véronique COIZET**

Chargé de Recherche INSERM, GIN, Université Grenoble Alpes,  
*Encadrante de thèse*











---

## RESUME

---

Certains troubles visuo-moteurs observés dès le stade précoce de la maladie de Parkinson (MP) pourraient être liés à une altération du fonctionnement d'une structure sous-corticale reliée aux ganglions de la base, le colliculus supérieur (CS). L'objectif de cette thèse a été d'explorer l'état fonctionnel du CS chez le patient parkinsonien nouvellement diagnostiqué (*de novo*) avant et après instauration du traitement dopaminergique, afin d'évaluer son potentiel de biomarqueur. Pour cela, un paradigme expérimental d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) a été développé, permettant d'imager avec succès l'activité fonctionnelle du CS et également du corps genouillé latéral (CGL) et de l'aire visuelle primaire V1 et de moduler leur activité via l'emploi de stimulation visuelle jouant sur de très faibles niveaux de contraste (<10%). Un test de psychophysique a également été développé, permettant d'estimer la réponse perceptuelle au contraste. Nous avons dans un premier temps testé notre protocole expérimental auprès de sujets sains d'âge variable afin d'évaluer le fonctionnement de ces trois régions d'intérêt (ROIs) au cours du vieillissement normal et de différencier les effets liés à l'âge de ceux potentiellement liés à la pathologie (Etude 1). Une diminution statistiquement significative de la réponse BOLD au sein du CGL et de V1 avec l'âge a été observée, ces réponses corrélant de plus parfaitement avec les réponses perceptuelles estimées en psychophysique. Les voies magnocellulaire et parvocellulaire semblent jouer un rôle dans cette perte de sensibilité au contraste de luminance liée à l'âge. Nous avons dans un second temps testé notre protocole auprès de patients parkinsoniens *de novo* avant et après instauration du premier traitement dopaminergique afin d'évaluer les effets de la MP et du traitement sur le fonctionnement de nos ROIs (Etude 2). Une altération précoce du traitement du contraste a été observée au sein du CS et du CGL chez les patients parkinsoniens, non normalisée par l'instauration du traitement dopaminergique. Ces travaux de thèse ont ainsi mis en évidence un déficit fonctionnel du CS et du CGL survenant précocement durant l'évolution de la MP, confirmé par nos analyses de connectivité effective. Ces résultats pourraient favoriser l'identification de déficits liés à un dysfonctionnement sensoriel de ces structures tout comme le développement de tests paraclinique et clinique impliquant ce système pour un diagnostic plus précoce de la maladie.

**Mots clefs :** Maladie de Parkinson, Colliculus supérieur, Biomarqueur, IRMf, Vision humaine, Psychophysique, Connectivité effective.

---

## ABSTRACT

---

Some visuo-motor impairments observed in the early stages of Parkinson's disease (PD) might be related to a dysfunction of a subcortical structure connected to the basal ganglia, the superior colliculus (SC). The aim of this PhD thesis was to explore the functional state of the SC in newly diagnosed (*de novo*) PD patients before and after dopaminergic treatment intake, in order to evaluate the potential value of the SC functioning as a biomarker. To do this, we developed a functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) experimental protocol, which successfully imaged the SC and also the lateral geniculate nucleus (LGN) and primary visual area V1 functional activity and modulate their activity by using visual stimuli with low luminance contrast levels (<10%). Additionally, we estimated the perceptual response to contrast by using a psychophysical task. We tested in a first time this experimental protocol on healthy subjects with varying age in order to evaluate the effect of normal aging on the functioning of these regions of interest (ROIs) and to distinguish the effects related to age from those potentially related to the pathology (Study 1). A significant progressive decrease of the BOLD amplitude with age was observed in the LGN and V1. These data were consistent with the response functions obtained with the psychophysical task. These results indicate a significant luminance contrast sensitivity decline with age of both the magnocellular and parvocellular pathways. In a second time, we tested our protocol on *de novo* PD patients before and after the introduction of the first dopaminergic treatment in order to assess the effects of PD and treatment on the ROIs functioning (Study 2). Our results highlighted an early alteration of the contrast processing for the SC and LGN in PD patients, with no normalization after dopaminergic treatment introduction. These findings indicate a functional deficit of the SC and LGN that appears early in the disease course, in line with our effective connectivity analyses. These results could favor the identification of deficits linked to sensory dysfunction of these structures as well as the development of paraclinical and clinical tests involving this system for an early diagnosis of the disease.

**Keywords:** Parkinson's disease, Superior colliculus, Biomarker, fMRI, Human vision, Psychophysics, Effective connectivity.



## REMERCIEMENTS

---

*Je remercie les Prs. Stéphane Thobois et Stéphane Lehéricy ainsi que les Drs. Denis Pélisson et Laurent Goffart d'avoir accepté d'évaluer ce travail de thèse en tant que membres du jury ainsi que pour leurs remarques judicieuses et conseils constructifs pour mes futurs travaux de recherche.*

*Je remercie mes directeurs et encadrant de thèse, Michel Dojat, Elena Moro et Véronique Coizet. Ce riche encadrement m'a permis d'apprendre de chacun d'entre vous tout au long de ces quatre années.*

*Merci Pr. Moro de m'avoir donné l'opportunité de réaliser ce projet de thèse et de m'avoir ainsi permis de poursuivre mes travaux de recherche sur la maladie de Parkinson. Je vous remercie également pour votre soutien et vos conseils dans la recherche de post doctorat.*

*Merci Michel pour m'avoir ouvert les portes d'un nouveau monde, l'IRM. Je te remercie pour ta rigueur scientifique, pour m'avoir fait confiance sur ce projet ce qui m'a aidé à prendre un peu plus confiance en moi et pour avoir passé de longues, bruyantes et voir même parfois drôles heures à l'IRM à mes côtés. Merci également pour ton soutien et ton aide dans mon orientation professionnelle.*

*Merci Véronique, la pro du colliculus supérieur, pour avoir progressivement démystifié cette structure, rien que l'évocation de son nom me donnait la chair de poule en début de thèse. Merci également pour tes conseils et ton soutien tout au long de ces quatre années. Je me souviendrais je pense longtemps de notre road trip à Chicago (et de mes ampoules) pour le congrès de la SFN.*

*J'espère que nos chemins se recroiseront dans le futur afin de pouvoir à nouveau travailler avec vous.*

*Je remercie l'ensemble des participants de cette étude. Merci pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre endurance. M'endormant au bout de cinq minutes dans l'IRM je ne peux qu'être admirative devant votre capacité à rester durant trois sessions d'IRM allongés 1h dans l'aimant.*

*Je remercie Sara Meoni, Pierre Pélissier, Bettina Debu et Emma Scelzo pour l'aide apportée que ce soit au niveau du recrutement des patients, de la bonne réalisation du projet ou des conseils scientifiques prodigués.*

*Je remercie également la plateforme IRMaGe, notamment Irène, Johan, Arnaud et Laurent. Merci pour votre aide dans la réalisation des expériences en IRMf.*

*Je remercie l'ensemble des personnes ayant mis à disposition leur expertise pour la bonne réalisation de ce projet.*

*Jan Warnking pour ton expertise dans le traitement des données de perfusion cérébrale, Louise Kauffmann pour ton aide dans les analyses de connectivité effective et Kenneth Knoblauch pour votre aide dans le développement de notre tâche de psychophysique.*

*Je remercie également le Dr Ruxandra Hera d'avoir réalisé l'ensemble des bilans ophtalmologiques de notre étude.*

*Je remercie les directeurs de mes deux équipes de recherche, Emmanuel Barbier et Olivier David. Merci de m'avoir si bien accueillie au sein de vos équipes.*

*Merci à l'ensemble des membres de ces deux équipes, qui ont rendu ces quatre années de thèse inoubliables m'ayant même poussée à re-signer pour une quatrième année ! Les croissants du vendredi, les pique-nique d'été, les repas de Noël, les galettes des rois, les gâteaux d'arrivée, de départ, de naissance, post congrès et j'en passe vont me manquer... mais surtout la bonne ambiance quotidienne au labo va terriblement me manquer. Merci pour votre soutien et bonne humeur tout au long de ces quatre années.*

*Merci à tous les étudiants qui ont rendu cette thèse si agréable : Stephen, Maëlle, Mélina, Mathieu R., Christophe, Violette, Gaëtan, Guillaume, Ayoub, Ueva, Margaux, Karolina, Agathe, Thibaud, Roxane, Ahmed, Clément ...*

*Une petite mention spéciale à MCZ. Je te remercie bien entendu pour le côté administratif, mais comme tu le dit si bien « c'est ton job ». Je te remercie donc surtout pour toutes nos longues conversations, nos moments de ras le bol général et nos rigolades, on a bien dû le refaire 1 million de fois le monde ensemble non ?!*

*Merci à l'ensemble de mes amis ayant « subi » cette thèse plus ou moins facilement, de près comme de loin (mention spéciale à Nicole, Sarah, Agathe et Anne-So). Merci pour votre soutien inconditionnel tout au long de ces années.*

*Une mention spéciale aux trois filles extraordinaires que j'ai eu la chance de rencontrer grâce à cette thèse: Ivy, Ligia et Lydiane. Plus que des co-bureaux, vous faites à présent parties de ma famille. Merci d'avoir été toujours présentes et d'avoir transformé cette difficile période en une étape inoubliable de ma vie. Une aux Etats-Unis, une en Hollande et deux points d'interrogation, les compagnies aériennes vont nous adorer les filles!*

*Enfin je remercie ma famille qui m'a soutenue depuis la Lorraine.*

*Merci à mes grands-parents pour leur soutien et pour avoir essayé de comprendre tant bien que mal dans quoi je m'embarquais.*

*Merci mille fois à ma maman, pour avoir toujours cru en moi. Merci pour ton soutien inconditionnel et pour avoir subi sans ne jamais te plaindre toutes mes présentations que ce soit en français ou en anglais au téléphone. Je pense que tu le connais à présent aussi bien que moi le colliculus supérieur!*

*Merci à mon meilleur ami, mon confident, Figaro.*

*Merci à toi François qui est entré dans ma vie à peut être l'un des pires moments, la fin de thèse! Merci pour ton soutien, pour avoir supporté toutes mes remises en question, pour ton sens de l'humour « atypique » mais qui tombait toujours à pic et pour me laisser la chance de réussir à l'étranger.*

## LISTE DES ABBREVIATIONS

6-OHDA	6-hydroxydopamine
ALDH2	Aldéhyde déshydrogénase 2
ATG	Aire Tegmentale Ventrale
(pC)ASL	(Pseudo-Continuous) Arterial Spin Labeling
BMS	Bayesian Model Selection
BOLD	Blood-Oxygen-Level Dependent
BF	Basses Fréquences
CBD	Dégénérescence Cortico-Basale
CGL	Corps Genouillé Latéral
CS	Colliculus Supérieur
CV	Cortex Visuel
DCM	Dynamic Causal Modelling
DSC	Débit Sanguin Cérébral
EPI	Echo-Planar Imaging
ERG	Electrorétinogramme
ERP	Event Related Potential
FFX	Fixed-effect
FIR	Finite Impulsion Response
GLM	General Linear Model
GP (GPi / GPe)	Globus Pallidus (Globus Pallidus interne / Globus Pallidus externe)
HRF	Hemodynamic Response Function
IRMf	Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
M	Magnocellulaire
MCI	Mild Cognitive Impairment
MLDS	Maximum Likelihood Difference Scaling
MP	Maladie de Parkinson
MPTP	1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine
NPP	Noyau Pédoculopontin
NST	Noyau Sous-Thalamique
OCT	Optical Cohérence Tomographie
P	Parvocellulaire
PAG	Noyau Périaqueductal Gris
NPB	Noyau Parabrachial
PET	Tomographie par Emission de Positron
PSP	Paralysie Progressive Supranucléaire
REM-RBD	Rapid-Eye-Movement Behavior Disorder
RFX	Random-effect
SCP	Stimulation Cérébrale Profonde
SN (SNc / SNr)	Substance Noire (Substance Noire compacte / Substance Noire réticulée)
SPECT	Tomographie par Emission Monophotonique
TDAH	Trouble de Déficit de l' Attention
TMS	Stimulation Magnétique Transcrânienne
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale
VEP	Visual Event Potential
VRC	Variabilité du rythme cardiaque





# TABLE DES MATIERES

---

Résumés	3
Remerciements	5
Abbréviations	7
Table des matières	9
Introduction générale	13

## **I. ETAT DE L'ART**

---

### **I.1. Chapitre 1. La maladie de Parkinson**

<i>I.1.1. Historique</i>	19
<i>I.1.2. Epidémiologie</i>	19
<i>I.1.3. Physiopathologie</i>	20
I.1.3.1. Etiopathogénie	20
I.1.3.2. Anatomophysiologie	22
I.1.3.3. Ganglions de la base	22
<i>I.1.4. Evolution de la maladie de Parkinson</i>	30
<i>I.1.5. Traitement thérapeutique</i>	32
<i>I.1.6. Sémiologie</i>	35
I.1.6.1. Symptômes moteurs	36
I.1.6.2. Symptômes non-moteurs	39

### **I.2. Chapitre 2. Un dysfonctionnement sensoriel précoce du colliculus supérieur dans la maladie de Parkinson ?**

<i>I.2.1. Traitement de l'information visuelle</i>	48
I.2.1.1. Les premières étapes du traitement de l'information visuelle	48
I.2.1.2. Le corps genouillé latéral	50
I.2.1.3. Le colliculus supérieur	52
I.2.1.4. L'aire primaire visuelle V1	55
<i>I.2.2. Effet du vieillissement normal sur le traitement de l'information visuelle</i>	57
<i>I.2.3. Troubles visuels dans la maladie de Parkinson</i>	59
I.2.3.1. Déplétion dopaminergique au sein de la rétine	66
I.2.3.2. Déplétion dopaminergique au sein de la substance noire compacte	69
<i>I.2.4. Problématique</i>	76
<i>I.2.5. Objectifs et hypothèses</i>	77

<b>II.1. Imager le colliculus supérieur humain : une difficulté méthodologique.</b>	<b>83</b>
<i>II.1.1. L'Imagerie par Résonance Magnétique, un allié pour le diagnostic de la maladie de Parkinson</i>	83
<i>II.1.2. Difficultés techniques liées à l'imagerie du colliculus supérieur</i>	88
<i>II.1.3. Nos développements méthodologiques en IRM pour l'étude du colliculus supérieur</i>	88
II.1.3.1. Acquisition des données	88
II.1.3.2. Stimuli et design expérimental	91
II.1.3.3. Analyse des données	96
<b>II.2. Recherche d'un modèle causal explicatif</b>	<b>102</b>
<i>II.2.1. Principe du « Dynamic Causal Modeling » (DCM)</i>	102
<i>II.2.2. Analyses des données</i>	103
II.2.2.1 Extraction des décours temporels	103
II.2.2.2 Construction de l'espace des modèles	103
II.2.2.3 Estimation des modèles de connectivité	104
II.2.2.4 Comparaison des modèles et sélection du "meilleur" modèle de connectivité	105
<b>II.3. Développement d'une tâche de psychophysique complémentaire</b>	<b>106</b>
<i>II.3.1. Stimuli et procédure</i>	106
<i>II.3.2. Analyse des données</i>	107
<b>II.4. Application de la méthodologie développée</b>	<b>109</b>
<i>II.4.1. Effets du vieillissement normal : sujets sains variant en âge (Etude 1).</i>	109
<i>II.4.2. Effets de la maladie de Parkinson: patients parkinsoniens de novo (Etude 2).</i>	109
<b>III. RESULTATS</b>	<b>113</b>

<b>III.1. Etude 1 : Effets du vieillissement normal sur le traitement des bas niveaux de contraste.</b>	<b>115</b>
<i>III.1.1. Résultats : protocole IRM</i>	115
III.1.1.1 Performance à la tâche attentionnelle	115
III.1.1.2. Réponses BOLD aux faibles niveaux de contraste	116
III.1.1.3. Effet du vieillissement normal sur la modulation de la réponse BOLD aux faibles niveaux de contraste	117
III.1.1.4 Effet du vieillissement normal sur la perfusion cérébrale	118
<i>III.1.2. Résultats : tâche de psychophysique</i>	120
III.1.2.1. Réponse perceptuelle au contraste	120
III.1.2.2. Effet du vieillissement normal sur la réponse perceptuelle au contraste	121
III.1.2.3. Corrélation entre les données d'imagerie et de psychophysique	122

<b>III.1.3. Discussion préliminaire</b>	122
III.1.3.1. Une méthodologie avancée pour l'exploration fonctionnelle non-invasive du colliculus supérieur	123
III.1.3.2. Analyses de ROIs individuelles	125
III.1.3.3. Effet de l'âge sur le signal BOLD cortical et sous-cortical en réponse aux faibles contrastes de luminance	126
III.1.3.4. Effet de l'âge sur la perception du contraste de luminance	129
III.1.3.5. Conclusion	132
<b>III.2. Etude 2 : Effets de la maladie de Parkinson sur le fonctionnement sensoriel du colliculus supérieur.</b>	<b>133</b>
<b>III.2.1. Résultats : Protocole IRM</b>	133
III.2.1.1. Performances à la tâche attentionnelle	133
III.2.1.2. Effet de la maladie de Parkinson sur les réponses BOLD aux faibles niveaux de contraste (n=20)	134
III.2.1.3. Effet du traitement dopaminergique sur les réponses BOLD aux faibles niveaux de contraste : effet « semi-aigu » (n=8)	142
III.2.1.4. Effet du traitement dopaminergique sur les réponses BOLD aux faibles niveaux de contraste : effet du traitement ajusté (n=7)	149
III.2.1.5. Effet de la maladie de Parkinson et du traitement dopaminergique sur la perfusion cérébrale	157
III.2.1.6. Effets de la maladie de Parkinson sur les mouvements oculaires	159
<b>III.2.2. Discussion préliminaire</b>	160
III.2.2.1. Effet de la maladie de Parkinson sur le signal BOLD cortical et sous-cortical en réponse aux faibles contrastes de luminance	160
III.2.2.2. Effets du traitement dopaminergique sur le signal BOLD cortical et sous-cortical en réponse aux faibles contrastes de luminance	164
III.2.2.3. Effet de la maladie de Parkinson et du traitement dopaminergique sur la perfusion cérébrale basale	166
III.2.2.4. Effets de la maladie de Parkinson sur les mouvements oculaires	167
III.2.2.5. Effets de la maladie de Parkinson sur les capacités visuo-attentionnelles	168
III.2.2.6. Conclusion	169
<b>III.3. Recherche d'un modèle causal explicatif</b>	<b>170</b>
<b>III.3.1. Résultats</b>	170
III.3.1.1. Effet du vieillissement normal sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste	170
III.3.1.2. Effet de la maladie de Parkinson sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste	174
III.3.1.3. Effet du traitement dopaminergique sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste.	176
<b>III.3.2. Discussion préliminaire</b>	182
III.3.2.1. Effet du vieillissement normal sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste	182
III.3.2.2. Effet de la maladie de Parkinson et du traitement dopaminergique sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste	184
III.3.2.3. Conclusion	187

<b>IV.1. Une méthodologie avancée pour l'exploration fonctionnelle non-invasive du colliculus supérieur</b>	191
<b>IV.2. Perturbation du traitement des faibles niveaux de contraste au cours du vieillissement normal (Etude 1)</b>	192
<b>IV.3. Dysfonctionnements sensoriels précoces du colliculus supérieur et du corps genouillé latéral dans la maladie de Parkinson (Etude 2)</b>	193
<b>IV.4. Perspectives</b>	196

Références bibliographiques	199
-----------------------------	-----

<u>Liste des Annexes</u>	227
--------------------------	-----

- Annexe 1 : Article sur les « Effets du vieillissement normal sur le traitement des bas niveaux de contraste ».
- Annexe 2 : Réponses perceptuelles au contraste de luminance individuelles pour chaque groupe d'âge.
- Annexe 3 : Débit sanguin cérébral (DSC) mesuré au sein des trois ROIs pour chaque patient parkinsonien testé avant et après traitement dopaminergique.
- Annexe 4 : Curriculum vitae.

## INTRODUCTION GENERALE

---

La maladie de Parkinson (MP) est une pathologie neurodégénérative caractérisée par une perte progressive des neurones dopaminergiques perturbant le fonctionnement d'un groupe de structures sous-corticales interconnectées, les ganglions de la base (GB). La conséquence la plus visible de cette dénervation dopaminergique est l'apparition de la triade de symptômes moteurs, soit de la rigidité, de l'akinésie et des tremblements de repos. Le principal problème de la MP est que ces symptômes moteurs n'apparaissent qu'à partir d'un seuil critique de 60 à 80 % de dénervation dopaminergique striatale. Il est à ce jour établi que ces symptômes n'apparaissent en effet qu'une dizaine d'années après le début de la maladie, soit une fois la majorité des neurones dopaminergiques disparue. Dans le contexte clinique actuel, les traitements disponibles sont uniquement symptomatiques, ne soignant ainsi pas la maladie et entraînant souvent de nombreux effets secondaires. L'objectif principal de la recherche actuelle sur la MP est par conséquent d'identifier des stratégies de détection précoce, soit avant l'apparition des premiers symptômes moteurs, afin d'intervenir rapidement pour ralentir l'évolution de la maladie et préserver au maximum la qualité de vie des patients sur une plus longue durée. Nous savons actuellement que de nombreux autres symptômes non moteurs, dont les troubles sensoriels, sont également observés au cours de la maladie, leur apparition semblant précéder celle des symptômes moteurs. Comprendre les mécanismes d'apparition des déficits sensoriels durant le développement de la maladie est particulièrement important, ces derniers pouvant représenter des marqueurs de la MP permettant ainsi un dépistage plus précoce de la maladie et optimisant ainsi lorsqu'elles seront mises au point les effets des futures thérapies neuroprotectives. Une question majeure, non résolue dans la littérature, est de savoir dans quelle mesure ces troubles sensoriels sont également dus à la perte des neurones dopaminergiques. Une expérience récente réalisée au sein de notre laboratoire à partir d'un modèle de rat parkinsonien démontre que la dégénérescence dopaminergique induit des réponses visuelles anormales dans le colliculus supérieur (CS), une structure visuelle sous-corticale (Rolland, Carcenac, Overton et al., 2013). Ces premiers résultats suggèrent la possibilité d'utiliser les réponses sensorielles du CS comme mesure d'un dysfonctionnement non-moteur précoce de la MP.

L'objectif principal de ces travaux de thèse a par conséquent été d'évaluer l'état fonctionnel du CS chez le patient parkinsonien *de novo* (nouvellement diagnostiqué), soit durant la phase précoce de la MP et de tester l'effet de l'administration des traitements

médicamenteux classiquement administrés à ces patients sur son fonctionnement. Le but ultime de ce travail était d'évaluer la possibilité de détecter précocement la MP en adoptant un angle d'attaque tout à fait original, à savoir démontrer la valeur prédictive des réponses à une stimulation visuelle du CS agissant alors comme biomarqueur. Cette évaluation a été étendue à l'aire visuelle primaire (V1) et au corps genouillé latéral (CGL) afin de vérifier quelles étapes du traitement visuel primaire sont altérées dans la MP et pourraient potentiellement expliquer les autres déficits visuels observés dans cette pathologie.

Dans la première partie de ce manuscrit nous présenterons à travers un premier chapitre la MP en focalisant notre intérêt sur les symptômes non-moteurs de la maladie, leur importance étant indéniable pour un diagnostic plus précoce de la maladie. Dans un second chapitre nous axerons notre intérêt sur les troubles visuels de la MP certains d'entre eux pouvant apparaître durant la phase prémotrice de la maladie et être possiblement liés à un dysfonctionnement sensoriel du CS.

Dans la seconde partie nous présenterons la méthodologie d'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) développée pour l'étude de l'état fonctionnel du CS. Nous avons en effet opté pour la technique d'IRMf, celle-ci nous semblant être la plus appropriée pour mesurer l'activité de cette structure sous-corticale en réponse à des stimulations visuelles. Nous détaillerons également dans cette partie les analyses de connectivité effective associées et nous présenterons la tâche de psychophysique développée en parallèle, cette dernière apportant des informations complémentaires sur le traitement perceptuel.

Dans la troisième partie nous présenterons les résultats issus de nos deux études. Dans l'étude 1 la méthodologie développée en amont a été appliquée à des sujets sains variant en âge, évaluant ainsi le fonctionnement du CS, du CGL et de V1 au cours du vieillissement normal et permettant de cette manière de différencier les effets liés à l'âge de ceux liés à la pathologie. Dans l'étude 2 notre méthodologie a été testée auprès de patients parkinsoniens *de novo* avant et après instauration du premier traitement dopaminergique, évaluant ainsi les effets de la MP et du traitement sur le fonctionnement de nos régions d'intérêt.

Enfin dans la dernière partie de ce manuscrit nous discuterons des principales conclusions issues de ces travaux de thèse et présenterons les perspectives de recherche à venir.







## ***I. Etat de l'art***



## **I.1. Chapitre 1. La maladie de Parkinson**

### ***I.1.1. Historique***

La maladie de Parkinson (MP) fut décrite pour la première fois en 1817 par le célèbre médecin londonien Sir James Parkinson (1755-1824) dans sa publication intitulée « *An essay on the shaking palsy* » (la paralysie agitante). A travers cet essai, des patients présentant des tremblements involontaires des membres au repos, une diminution progressive de la force motrice ainsi qu'une tendance à courber le dos ont été décrits. Ces descriptions seront confirmées ultérieurement par la découverte d'écrits antérieurs provenant de médecine indienne datant de plus de 3000 ans, décrivant un syndrome similaire, regroupant des tremblements de repos et de l'akinésie (difficulté à initier les mouvements). Ces récits nous apprendront également qu'une plante contenant de la lévodopa, la *Mucuna Pruriens* (Pois mascate), était administrée aux patients porteurs de ce syndrome (Manyam, 1990; Katzenschlager, Evans, Manson et al., 2004; Ford, 2010; Postuma, Berg, Stern et al., 2015). Au fil des siècles, cette pathologie ainsi que son tableau clinique seront précisés, notamment par le neurologue français Jean-Martin Charcot qui la définira en 1860 sous les termes de « maladie de Parkinson » comme une affection neurodégénérative d'étiologie inconnue, à prédominance sous corticale.

### ***I.1.2. Epidémiologie***

Classée seconde affection neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer (Bartels & Montironi, 2009), la MP se positionne également en tant que deuxième cause de handicap moteur après les AVC au sein de la population de personnes âgées (HAS, 2007). Sa prévalence en constante augmentation atteindrait 1,9% des sujets âgés de plus de 65 ans, et affecterait 150 000 personnes en France. Son incidence est de 15 cas pour 100 000 habitants par an (Dujardin & Defebvre, 2006; Vérin & Defebvre, 2011). Selon l'étude de Dorsey et al. (2007) réalisée en Europe de l'Ouest, en raison de l'allongement de l'espérance de vie, le poids de la pathologie ne devrait cesser de s'alourdir au fil des années et devrait atteindre d'ici 2030, les 8.7 à 9.3 millions de personnes âgées de plus de 50 ans (contre 4.1 à 4.6 en 2005). L'âge moyen de survenue de la MP est compris entre 44 et 66 ans, bien que des formes plus précoces (avant 40 ans dans 15% des cas), voire juvéniles (avant 20 ans) et plus tardives

(après 70 ans pour 15 % des patients) soient également observées. Le sexe ratio est de 55 hommes pour 45 femmes, soit une légère prédominance masculine dans l'atteinte (Dujardin & Defebvre, 2006; Dujardin & Vérin, 2011).

### ***I.1.3. Physiopathologie***

#### **I.1.3.1. Etiopathogénie**

Maladie neurodégénérative progressive, la MP est la conséquence d'une destruction massive et progressive du système dopaminergique, touchant principalement la substance noire compacte (*pars compacta*) (SNc), l'aire tegmentaire ventrale (ATV) et la région périaqueducale (PAG) (Boissière, 2009). Bien que cette destruction des neurones dopaminergiques soit responsable de la survenue de la MP, l'étiologie exacte de celle-ci reste toutefois inconnue.

De nombreuses hypothèses explicatives ont à ce sujet été émises, évoquant le plus souvent des facteurs environnementaux (implication de substances neurotoxiques tels que les pesticides) et génétiques. L'hypothèse généralement acceptée est une cause multifactorielle faisant intervenir des facteurs à la fois environnementaux et génétiques (Jankovic, 2002; Olanow, Stern and Sethi, 2009; Elbaz & Moisan, 2010), la MP étant de ce fait qualifiée à ce jour d'idiopathique (Pollak & Krack, 2007).

##### *I.1.3.1.1. Facteurs génétiques*

Bien que majoritairement sporadique (80%), il existe toutefois des formes familiales de la MP pour 10 à 20 % des cas (Vila & Przedborski, 2004; Bonnet & Hergueta, 2006; Dujardin & Vérin, 2011). Les descendants directs des patients parkinsoniens ont, en effet, une probabilité deux à trois fois plus forte d'en être atteints (Gasser, Müller-Myhsok, Wszolek et al., 1998). Quelques gènes et locus ont, à l'heure actuelle, été identifiés comme jouant un rôle dans le développement de la MP : neuf gènes et treize loci. La mutation du gène LRRK2 est la cause génétique la plus fréquente de la MP. Une théorie intéressante suggère qu'un défaut mitochondrial pourrait contribuer à l'apparition de la MP. En effet, des anomalies du métabolisme mitochondrial engendrent un déficit dans la production d'énergie cellulaire ainsi qu'une augmentation des taux de radicaux libres, pouvant potentiellement jouer un rôle important dans le développement de la pathologie. La mise en évidence de mutations dans le

gène PARK6 codant pour la protéine mitochondriale PINK1 supporte cette idée (Bonnet & Hergueta, 2006).

#### *1.1.3.1.2. Facteurs environnementaux*

L'implication des facteurs environnementaux dans la MP a été largement étudiée depuis la description d'un syndrome parkinsonien juvénile observé chez un étudiant californien s'étant injecté de l'héroïne contaminée par un neurotoxique dérivé de la mépéridine, la 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (MPTP) (Langston & Ballard, 1983). Celui-ci présentait, en effet, de sévères syndromes extrapyramidaux très semblables à ceux éprouvés par les patients parkinsoniens. Une accumulation dans les neurones dopaminergiques de MPTP a été montrée en 1983 par Langston, comme entraînant la mort de ces derniers et comme pouvant entraîner un syndrome très proche de la MP (Langston, Forno, Tetrad et al., 1999). Cette découverte amena l'hypothèse des toxines exogènes comme facteur en partie causal de la MP et permet aujourd'hui l'utilisation du MPTP pour la création de modèles animaux de la maladie. Confortant l'hypothèse de l'implication de facteurs environnementaux dans l'étiologie de la MP, la roténone (herbicide) et le paraquat (pesticide), dont les structures chimiques sont très proches du MPTP ont été reconnus comme causant par augmentation du stress oxydatif une perte de neurones dopaminergiques ainsi que la formation de corps de Lewy (Tanner, Kamel, Ross et al., 2011). L'exposition à des solvants organiques, aux métaux lourds (mercure, plomb...) et au manganèse a également été reconnue comme favorisant le déclenchement de la MP (Giovannoni, O'Sullivan, Turner et al., 2000). Bien que l'implication des facteurs environnementaux dans l'apparition de la MP ne fasse plus nul doute, leur rôle pourrait cependant être modulé par des facteurs de susceptibilité génétique. Le polymorphisme génétique des gènes intervenant dans le métabolisme des pesticides pourrait, en effet, moduler les effets de l'exposition à ces derniers. Les personnes porteuses du gène aldéhyde déshydrogénase 2 (ALDH2) situé sur le chromosome 12, ont, en ce sens, 2 à 6 fois plus de probabilité d'être atteints par la MP. Ces dernières sont, en effet, plus sensibles aux effets inhibant exercés par les pesticides sur l'ALDH, enzyme dont la sécrétion permet d'empêcher le développement de la MP (Fitzmaurice, Rhodes, Cockburn et al., 2014).

En conclusion, l'apparition de la MP pourrait résulter de la combinaison d'une certaine sensibilité aux facteurs environnementaux, d'une exposition à certains produits à risque et d'une prédisposition génétique.

### I.1.3.2. Anatomophysiologie

C'est en 1919 que le neuropathologiste russe Konstantin Nikolaevich Tretiakoff localisa pour la première fois l'atteinte de la substance noire (SN) comme caractéristique de la MP (Lees, Selikhova, Andrade et al., 2008). Les neurones dopaminergiques de cette structure, se projettent de façon ascendante sur le striatum (Bonnet & Hergueta, 2006). Ces deux structures, substance noire et striatum appartiennent aux noyaux gris centraux, également appelées ganglions de la base (GB).

### I.1.3.3. Ganglions de la base

Les GB sont des regroupements de substance grise située à l'intérieur du cerveau. Ils se composent du striatum (noyau caudé, putamen et striatum ventral), du noyau sous-thalamique (NST), du globus pallidus (GP) et de la substance noire (SN). Le GP se divise en deux segments : un segment interne (GPI) et un segment externe (GPe). La substance noire quant à elle se divise en *pars compacta* (ou compacte) et *pars reticulata* (ou réticulée) (voir Figure 1).

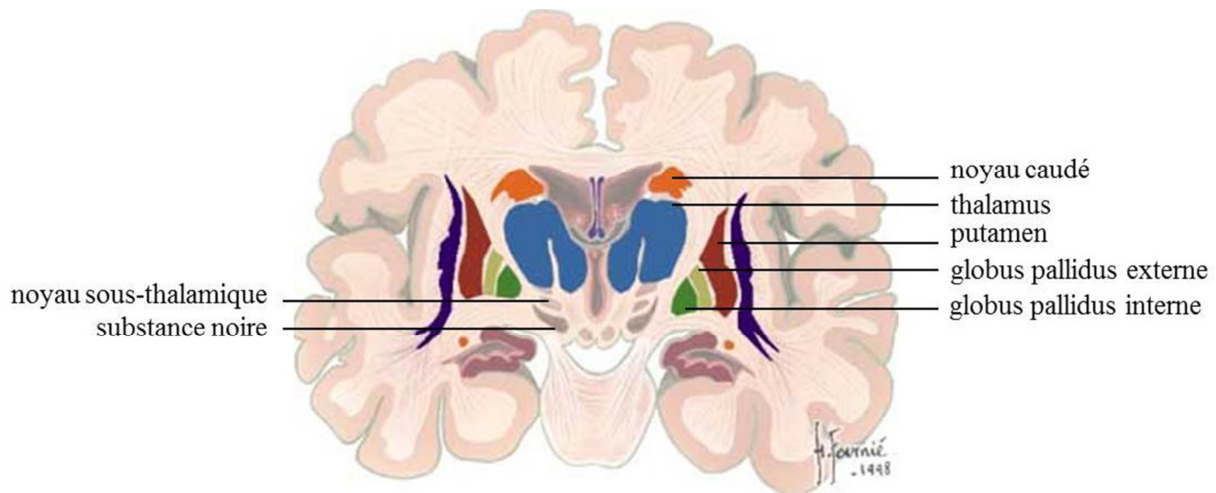


Figure 1. Les ganglions de la base.  
Source : image adaptée du site [hubel.med.harvard.edu](http://hubel.med.harvard.edu)

Les principales structures d'entrée des GB sont le striatum et le NST. Les afférences à ces deux structures proviennent pratiquement de l'ensemble du cortex cérébral (incluant les aires motrices, sensorielles, associatives et limbiques), de la ligne médiane et des noyaux intralaminaires du thalamus et du système limbique (principalement l'amygdale et l'hippocampe). Ces connexions sont excitatrices, actives de façon phasique et utilisent le glutamate comme neurotransmetteur. Les principales structures de sortie des GB sont la SN

(*pars reticulata* et *lateralis*) et le GPi. Ces structures fournissent des efférences largement ramifiées vers le thalamus (qui en retour se projette vers le cortex cérébral), vers les aires pré-motrices du tronc cérébral, incluant le colliculus supérieur, le colliculus inférieur, l'aire périaqueducale grise, l'aire pedunculo-pontine/cunéiforme ainsi que vers des régions de la formation réticulée mésencéphalique/médullaire. Les projections de sortie sont actives de façon tonique, inhibitrices et utilisent le GABA comme neurotransmetteur (Redgrave, Prescott and Gurney, 1999).

Bien que jouant un rôle crucial dans le contrôle moteur, cet ensemble de connexions, y compris avec des territoires non moteurs, indique que les GB assurent également un rôle important au sein de diverses fonctions cognitives, limbiques ou encore associatives (Middleton & Strick, 2000; Temel, Blokland, Steinbusch et al., 2005). Avant de nous intéresser au principe de ces connexions, intéressons-nous tout d'abord aux subdivisions anatomo-fonctionnelles des GB qui en découlent.

#### *1.1.3.3.1. Organisation fonctionnelle des ganglions de la base*

Deux modèles principaux ont décrit dans la littérature l'organisation fonctionnelle des GB : le modèle à trois territoires et le modèle à cinq territoires.

##### Modèle à trois territoires

Le modèle à trois territoires (Parent, 1990) stipule que les GB sont divisés en trois territoires : sensorimoteur, associatif et limbique, conséquence des connexions des GB aux territoires sensorimoteur, associatif et limbique du cortex cérébral. Ainsi les parties dorsolatérale, ventrale et centrale du striatum sous-tendent les fonctions sensorimotrices, limbiques et associatives respectivement (voir Figure 2).



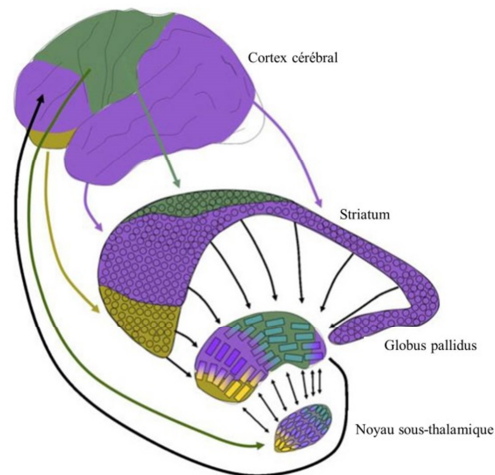


Figure 2. Territoires des ganglions de la base : associatif (en violet), limbique (en jaune) et sensorimoteur (en vert). Source : image adaptée de (Yelnick, 2008).

### Modèle à cinq territoires

Ce modèle stipule que les GB sont divisés en plusieurs territoires, chacun étant lié à une région corticale différente, des superpositions étant observées entre ces différents territoires (Haber, Fudge and McFarland, 2000; Haber, 2003). Ce modèle est en cohérence avec le modèle à trois territoires précédemment décrit mais introduit de façon supplémentaire la superposition entre les différents territoires. Dans ce modèle les noyaux sont topographiquement organisés selon leurs connexions aux régions corticales motrices, dorsolatérales préfrontales (fonctions cognitive et exécutive) et limbique, fournissant ainsi une parcellisation plus fine des GB (voir Figure 3).

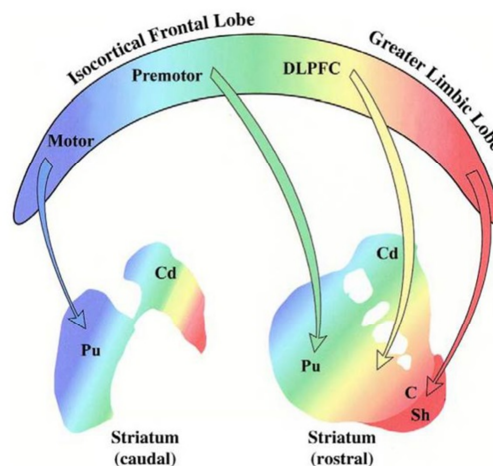


Figure 3. Ganglions de la base subdivisés en différents territoires selon leurs connexions aux régions corticales. Pu = putamen, Cd = noyau caudé, Sh = coquille du striatum ventral, C = cœur du striatum ventral, DLPFC = cortex préfrontal dorsolatéral. Les régions motrices sont représentées en bleu, les régions limbiques sont représentées en rouge et les changements graduels de couleur indiquent des superpositions de territoires. Source : figure de (Haber et al., 2000) adaptée de (Heimer & Van Hoesen, 2006).

### *1.1.3.3.2. Connectivité anatomique des ganglions de la base*

Les interconnexions entre les GB et les connexions entre les GB et le cortex sont établies sous forme de boucles cortico-sous-cortico-corticales. Ces boucles interconnectant les GB se présentent sous la forme d'un réseau de voies afférentes et efférentes, excitatrices ou inhibitrices. Il existe différents modèles pour décrire le fonctionnement de ces voies connectant les GB : le modèle à deux circuits, le modèle à trois circuits et le modèle à cinq circuits.

#### Modèle à deux circuits

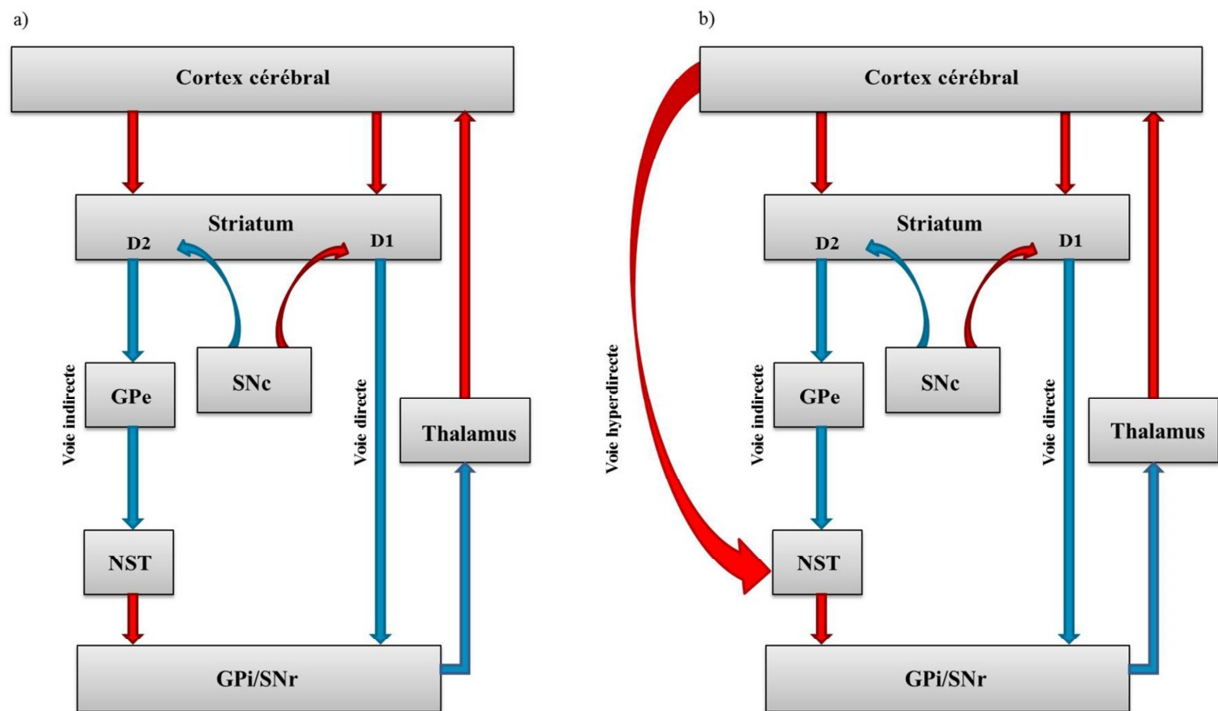
Proposé par Albin et collaborateurs (Albin, Young and Penney, 1989) ce modèle décrit les connexions des GB et du cortex comme étant composées de deux voies : une voie directe et une voie indirecte d'effets opposés (DeLong, 1990; Albin, Young and Penney, 1995) (voir Figure 4).

- *Voie directe* : les neurones de projection GABAergique inhibiteur du striatum projettent directement sur les structures de sorties des GB, le GPi et la SNr, sans relais. Ces deux noyaux GABAergiques ont un puissant effet inhibiteur sur le thalamus, qui à son tour fournit des projections excitatrices sur le cortex cérébral. Spontanément actif, le thalamus a une action excitatrice sur le cortex frontal. Lorsqu'elle est activée cette voie directe est activatrice (Obeso, Rodriguez-Oroz, Rodriguez et al., 2000; Yelnick, 2006).
- *Voie indirecte* : les neurones GABAergiques de projection du striatum se projettent sur le GPe, qui à son tour exerce une inhibition tonique GABAergique sur le NST. Ce dernier, fortement excitateur cible le GPi et la SNr qui se projette sur le thalamus. A son tour le thalamus se projette sur le cortex cérébral. Lorsqu'elle est activée, cette voie indirecte est inhibitrice.

L'équilibre entre ces deux voies serait sous-tendu par la dopamine de la voie nigro-striatale provenant de la SNc (Yelnick, 2006). La dopamine serait, en effet, libérée à partir des terminaisons nigro-striatales et agirait sur deux sous-types de récepteurs dopaminergiques situés au niveau du striatum, D1 pour la voie directe et D2 pour la voie indirecte. Ces récepteurs sont de nature différente, ce qui leur confère des rôles opposés déterminants. En effet, alors que le récepteur D1 est activateur, le récepteur D2 est inhibiteur. La dopamine aurait ainsi un effet facilitateur sur la voie directe via ces récepteurs D1 et inhibiteur sur la voie indirecte via les récepteurs D2 (Lewis & Barker, 2009).

## Modèles à trois circuits

Deux modèles à trois circuits ont été décrits dans la littérature (Mink, 1996; Nambu, Kaneda, Tokuno et al., 2002), ces derniers intégrant le modèle précédent d'Albin et collaborateurs (Albin et al., 1989) et y incluant l'existence d'une troisième voie : la voie hyperdirecte, reliant le cortex moteur au NST (voir Figure 4). Cette voie est appelée hyperdirecte du fait de sa rapidité et de sa nature excitatrice, en comparaison des voies directe et indirecte plus lentes.



## Modèle à cinq circuits

Proposé par Alexander et collaborateurs (Alexander, DeLong and Strick, 1986) ce modèle postule que la projection corticale du cortex frontal serait constitué de cinq circuits différents : 1) un circuit moteur reliant les aires motrices corticales aux GB, 2) un circuit oculomoteur reliant les champs oculomoteur et oculomoteur supplémentaire frontal aux GB, 3-4) deux circuits associatifs reliant les cortex préfrontal dorso-latéral et orbitofrontal latéral aux GB et 5) un circuit limbique reliant le cortex orbitofrontal et cingulaire antérieur aux GB. Ces circuits traversent les voies directe et indirecte des GB via des boucles parallèles restant ségréguées jusqu'à leur projection sur les aires corticales frontales desquelles elles étaient

issues (voir Figure 5). Ce modèle rencontre néanmoins une limite majeure. Ce dernier postule, en effet, une stricte indépendance des circuits fonctionnels, ne prenant ainsi pas en considération les connexions existantes au sein des GB, cette vision n'étant pas compatible avec la mise en place de comportements cohérents. Il semblerait plus vraisemblable de considérer que des boucles ouvertes interagissent avec ces circuits parallèles (Haber, 2003) permettant la modulation des informations d'un circuit par celles des circuits adjacents. Ces interactions inter-circuits permettraient ainsi de fournir une explication à la présence simultanée de symptômes moteurs, cognitifs et émotionnels lors de lésions au sein des GB.

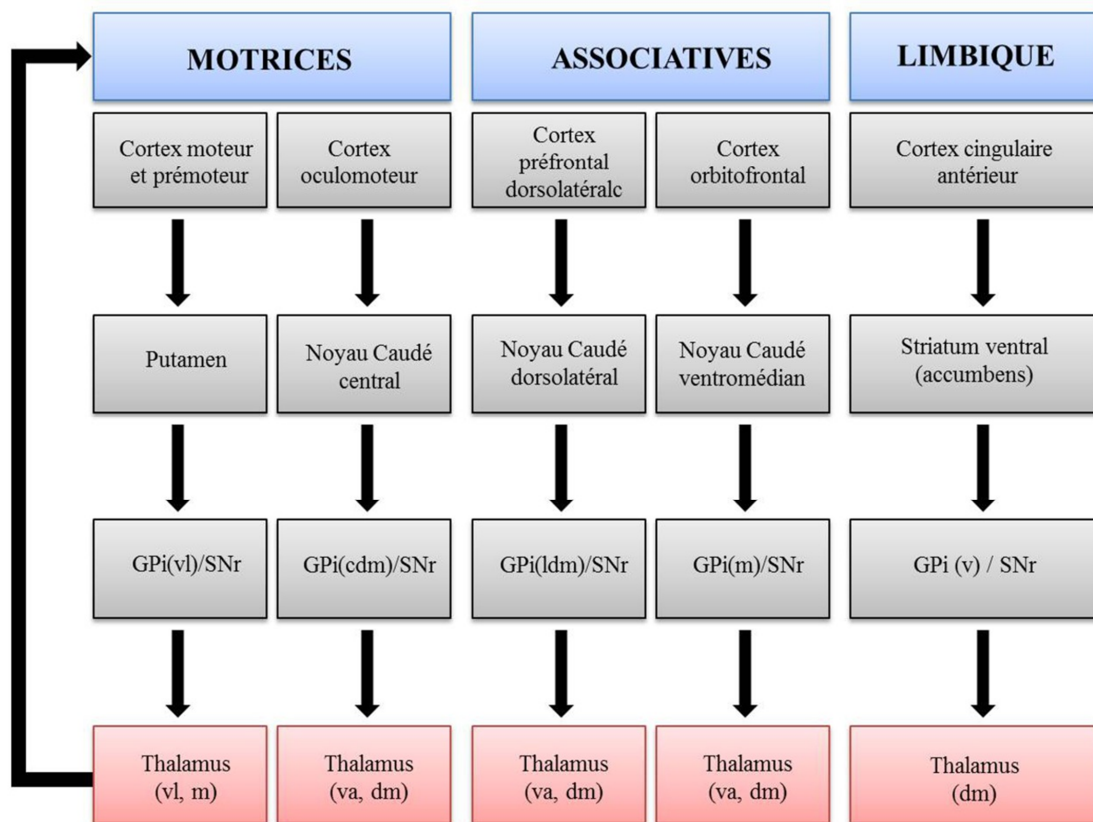


Figure 5. Modèle à cinq circuits représentant les boucles cortico-sous-corticales (motrice, oculomotrice, préfrontale et limbique) adaptées d'Alexander & Crutcher (Alexander & Crutcher, 1990). GPi = globus pallidus interne ; vl = ventrolatéral ; cdm = caudal dorsomédian ; ldm = latéral dorsomédian ; m = médian ; v = ventral ; va = antéroventral ; dm = dorsomédian.

Cette organisation en boucles reliant le cortex aux GB est également retrouvée pour un grand nombre de structures sous-corticales (McHaffie, Stanford, Stein et al., 2005). Il a en particulier été montré que la SNr projette sur de nombreuses structures sous-corticales telles que le noyau pédonculopontin ou encore le colliculus supérieur. Les liens anatomiques entre ces structures seront détaillés ultérieurement.

#### *1.1.3.3.3. Maladie de Parkinson : un dysfonctionnement des ganglions de la base*

Il est aujourd'hui clairement reconnu que la caractéristique biochimique principale de la MP est la dégénérescence progressive des neurones dopaminergique de la SNc (voir Figure 6). Bien qu'affectant d'autres systèmes de neurotransmission tels que les systèmes noradrénergique, cholinergique et sérotoninergique (Jellinger, 1991), leur degré de sévérité est moindre en comparaison du système dopaminergique et plus particulièrement au niveau de la SNc (parties caudale et ventro-latérale, où la perte neuronale peut atteindre les 75% (Donaldson, Marsden, Schneider et al., 2012). Les pertes neuronales sont également observées au niveau du locus coeruleus et du noyau raphé, conséquences probables des pertes noradrénergique et sérotoninergique (Defebvre, 2007). Plus en périphérie, des neurones dopaminergiques de la région fovéale de la rétine et de la paroi du tube digestif sont également souvent affectés dans la MP (Defebvre, 2007). Cette perte neuronale est associée à l'apparition d'inclusion arrondies éosinophiles anormales dans les neurones en dégénérescence, appelés Corps de Lewy (CDL) (voir Figure 6) (Olanow et al., 2009). Une agrégation pathologique de protéine synaptique d' $\alpha$ -synucléine au sein des CDL constitue une des caractéristiques pathologiques principales de la maladie (Gelb, Olivier and Gilman, 1999; Dujardin & Defebvre, 2006). Il existe en effet une seconde hypothèse physiopathologique de la MP proposée par Braak et collaborateurs indiquant que l'agrégation pathologique d' $\alpha$ -synucléine débiterait au niveau du bulbe olfactif et se propagerait ensuite au cerveau (Braak, Del Tredici, Rub et al., 2003; Braak, Bohl, Muller et al., 2006). Ces derniers ont décrit à travers différents stades un schéma de propagation de l' $\alpha$ -synucléine. Pour résumer, au cours des stades I et II une accumulation de CDL dans les régions olfactives ainsi que dans le noyau dorsal du nerf vague est observée, cette agrégation d' $\alpha$ -synucléine s'étendant ensuite durant les stades III et IV vers le tronc cérébral, notamment la SNc, et vers le prosencéphale et le cortex transenthorinal de l'hippocampe. Des dépôts sont ensuite observés au cours des stades V et VI au sein des aires associatives corticales de hauts niveaux, tels que les cortex temporal, insulaire et cingulaire antérieur. La progression s'étend enfin à l'ensemble du néocortex. Ainsi la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc et l'accumulation pathologique d' $\alpha$ -synucléine représentent les deux marqueurs principaux de la MP.

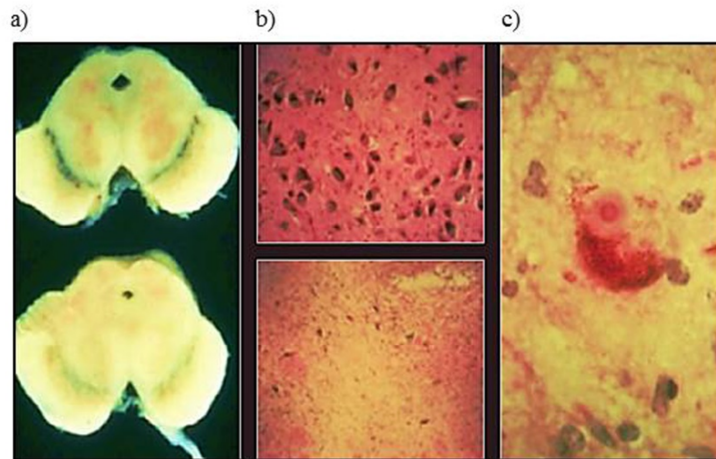


Figure 6. Dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc (Olanow et al., 2009). a) Forte réduction de neuromélanine présente dans les neurones dopaminergiques de la SNc d'un patient parkinsonien (bas) vs. d'un individu sain (haut) ; b) Forte réduction du nombre de neurones dopaminergiques dans la SNc d'un patient parkinsonien (bas) vs. un individu sain (haut) ; c) Corps de Lewy au sein d'un neurone dopaminergique (marquage à l'hématoxyline et à l'éosine).

Le contrôle de la motricité repose en grande partie sur une régulation fine et adéquate de la sécrétion de dopamine au sein du striatum (Lewis & Barker ; 2009). Dans le cas de la MP, la déplétion dopaminergique du striatum engendrée par la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc entraîne une perturbation du fonctionnement normal des boucles des GB. En effet cette déplétion dopaminergique entraîne une hyperactivation du GPi et de la SNr, engendrant à leur tour une forte inhibition des structures de sorties des GB, le thalamus et le noyau pédonculopontin (NPP). Plus précisément, au niveau de la voie directe, l'absence de stimulation des récepteurs D1 des neurones GABAergiques du striatum génère une désinhibition et donc une activation du GPi et de la SNr. Concernant la voie indirecte, l'absence de stimulation des récepteurs D2 des neurones GABAergiques du striatum engendre une hyperinhibition du GPe et par conséquent une hyperactivation du NST et des GPi et SNr. La voie thalamo-corticale est de ce fait hyperinhibée tout comme le NPP, à l'origine notamment des troubles moteurs caractéristiques de la MP tels que l'akinésie (Lewis & Barker, 2009) (voir Figure 7).

En résumé, la déplétion dopaminergique de la SNc engendre une dénervation du striatum et par conséquent un déficit de sécrétion de dopamine, donnant lieu à un syndrome parkinsonien, se caractérisant par une diminution de l'inhibition de la voie indirecte renforçant l'inhibition du thalamus et une diminution de l'activation de la voie directe provoquant une moindre stimulation du thalamus (Albin et al., 1989; DeLong, 1990). L'altération de cet équilibre d'activation et d'inhibition sous-tendu par les GB, engendre un

dysfonctionnement dans la régulation du système extrapyramidal à l'origine de deux syndromes : le syndrome parkinsonien (akinésie, tremblement de repos et rigidité - ultérieurement décrits) et les syndromes hyperkinétiques (dyskinésie, chorée et hypotonie musculaire) (Vanderheyden & Bouilliez, 2004). La SNc faisant relais entre les différentes boucles sensitivo-motrice, cognitive et limbique, la déplétion dopaminergique semble ainsi pouvoir perturber l'ensemble des circuits GB-thalamo-corticaux (Bayard, Cochen De Cock and Dauvillers, 2011).

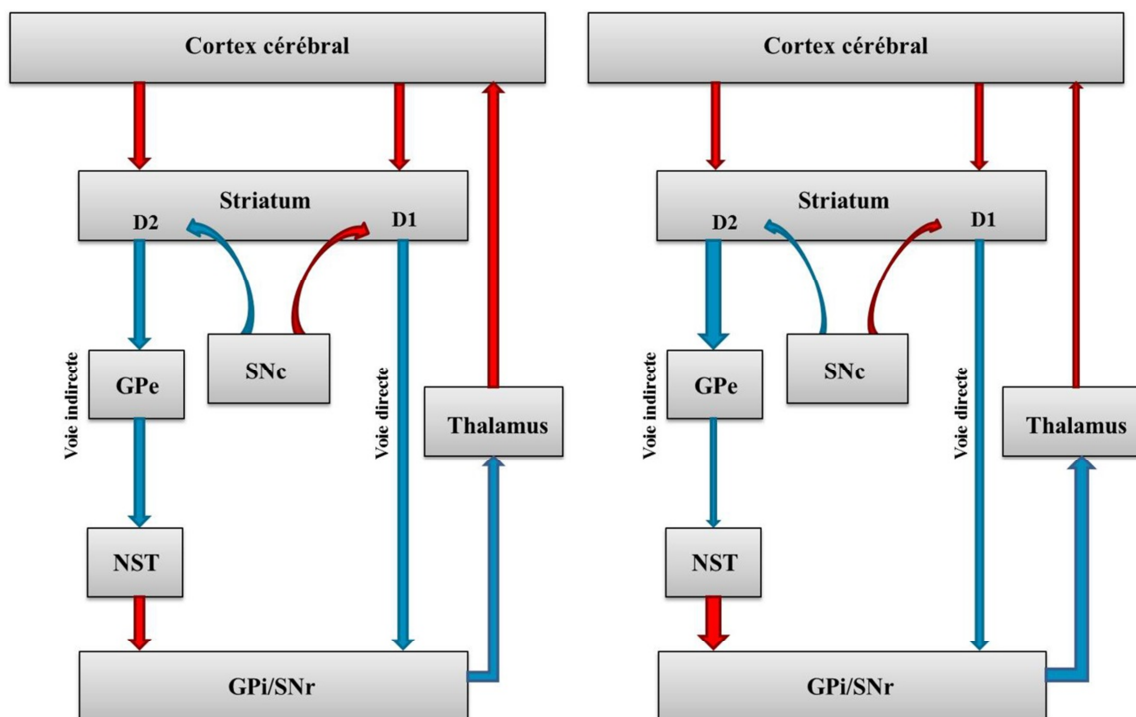


Figure 7. Organisation de la boucle motrice chez un individu sain (à gauche) et chez un individu atteint de la maladie de Parkinson (à droite). D1 = récepteur dopaminergique 1 ; D2 = récepteur dopaminergique 2 ; SNc : substance noire compacte ; SNr : substance noire réticulée ; GPe : globus pallidus (pallidum) externe ; GPi : globus pallidus (pallidum) interne ; NST : noyau sous-thalamique. Les flèches rouges représentent une excitation et les flèches bleues une inhibition. Adaptée de Yelnik, 2006.

#### ***1.1.4. Evolution de la maladie de Parkinson***

L'évolution de la MP tend le plus souvent vers une aggravation lente et progressive des symptômes, la déplétion dopaminergique au sein de la SN atteignant déjà les 70 à 80% en début de maladie. Elle évolue ainsi naturellement au cours du temps vers des complications motrices ainsi que vers un déclin cognitif s'associant à des troubles psychiques. L'échelle de Hoehn et Yahr (Hoehn & Yahr, 1967) est fréquemment utilisée dans le cadre médical pour

définir le stade de la maladie chez le patient. Six stades ont ainsi été mis en évidence à travers cette échelle :

- Stade 0 : pas de signes parkinsoniens.
- Stade I : signes unilatéraux avec handicap fonctionnel habituellement minime ou nul
- Stade II : atteinte bilatérale ou axiale souvent à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap sans altération de l'équilibre.
- Stade III : atteinte bilatérale avec apparition d'une instabilité posturale. Présence d'une certaine gêne fonctionnelle dans les activités mais poursuite du travail possible en fonction du type d'emploi (malade autonome).
- Stade IV : développement complet de la maladie entraînant un handicap sévère. Possibilité de marche sans aide mais avec de grandes difficultés, perte partielle de l'autonomie.
- Stade V : sans assistance le malade ne peut se déplacer qu'en chaise roulante ou alité, n'est plus autonome.

Bien que la réponse au traitement soit propre à chaque patient, cette dernière évolue le plus souvent à travers ces trois phases :

- La première, appelée « *lune de miel* », fait suite au diagnostic de la maladie et à l'instauration d'un traitement, ce dernier permettant la disparition quasi-totale des symptômes sur une période allant de 2 à 6 ans. Durant cette phase, le patient n'est que très peu affecté par la pathologie (Dujardin & Defebvre, 2006; Dujardin & Vérin, 2011). Cette période correspond aux stades I et II de l'échelle de Hoehn & Yahr (Hoehn & Yahr, 1967).
- La seconde se traduit par l'apparition de fluctuations motrices, c'est-à-dire une alternance de périodes « *on* » (dyskinésie : mouvements involontaires) et « *off* » (blocage). A cela s'ajoutent l'apparition de mouvements involontaires et de fluctuations non-motrices (thymiques, cognitives, dysautomiques et sensibles) (Nutt, Carter, Eric et al., 1997). Cette phase correspond aux stades III et IV (Hoehn & Yahr, 1967).
- Enfin, la dernière période correspond à une phase d'envahissement (atteintes cognitives, comportementales et motrices) suivie d'une phase de déclin. En effet, la marche est devenue impossible, les fluctuations motrices sont devenues moins importantes à contrario des signes axiaux et troubles cognitifs qui pour leur part se majorent, ayant pour conséquence la disparition totale de l'autonomie du patient, ce



dernier devant être constamment aidé dans les gestes de la vie quotidienne (Dujardin & Defebvre, 2006; Dujardin & Vérin, 2011). Cette période correspond au stade V (Hoehn & Yahr, 1967).

L'évolution de la maladie restant variable d'un patient à l'autre, il existe des formes d'évolution plus lentes et plus rapides, au sein desquelles les fluctuations de la symptomatologie apparaissent plus ou moins précocement (Dujardin & Defebvre, 2006).

Après plusieurs années d'évolution, en général 20 ans après le diagnostic de la maladie, une démence est observée chez 80% des patients (Hely, Reid, Adena et al., 2008), conséquence d'une aggravation progressive de leur état cognitif. L'altération du système dopaminergique n'est pas suffisante à elle seule pour entraîner des troubles cognitifs aussi sévères que la démence, des dysfonctionnements d'autres systèmes de neurotransmetteurs (cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique) y sont en général associés.

### ***1.1.5. Traitement thérapeutique***

La compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la MP restant incomplète, les traitements antiparkinsoniens employés actuellement ne peuvent qu'atténuer la symptomatologie de la maladie et ne sont à l'heure actuelle pas capable de ralentir son évolution ou d'empêcher la dégénérescence chronique des neurones dopaminergiques de la SNc. Ces traitements pharmacologiques permettent toutefois d'améliorer la qualité de vie des patients qui en sont atteints. Généralement, le choix du traitement se fonde sur plusieurs facteurs : l'âge du patient, le stade de la maladie, le niveau d'incapacités fonctionnelles, le statut cognitif ainsi que les effets secondaires associés au traitement.

Utilisée depuis plus de 50 ans (Birkmayer & Hornykiewicz, 1961), la L-DOPA (dihydroxy-phénylalanine) couplée à un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, demeure encore à l'heure actuelle le médicament le plus utilisé dans la MP en raison de son efficacité sur les symptômes moteurs. Une étude randomisée (Lees, Katzenschlager, Head et al., 2001) comparant la L-DOPA à un agoniste dopaminergique a, en effet, montré que la qualité de vie ainsi que les symptômes moteurs sont améliorés de 40 à 50% sous L-DOPA alors que cette amélioration n'atteint que les 30% sous l'agoniste dopaminergique. Une fois administrée, la L-DOPA est transformée en dopamine par la dopa-décarboxylase présente au sein du système nerveux central ainsi qu'en périphérie. La L-DOPA, précurseur de la dopamine est utilisée car elle est contrairement à la dopamine capable de traverser la barrière hématoencéphalique afin

de pénétrer dans le système nerveux central et y être convertie en dopamine. Etant donné qu'une transformation de la L-DOPA en dopamine s'opère également en périphérie, il est nécessaire d'administrer en combinaison de la L-DOPA un inhibiteur de la dopa-décarboxylase périphérique. Ces inhibiteurs permettent, de plus, d'augmenter la fraction de L-DOPA disponible pour le système nerveux central, permettant ainsi de réduire les doses du médicament et par conséquent de diminuer les effets secondaires digestifs et cardiovasculaires consécutifs à la circulation de dopamine. Cependant, après quelques années d'excellents résultats (5 à 10 ans), l'efficacité de ce traitement pharmacologique s'estompe et entraîne des complications motrices chez 50% des patients (Ahlskog & Muentner, 2001), se présentant sous la forme de fluctuations motrices survenant au cours de la journée, le patient passant ainsi d'une phase « *on* » de bien être moteur à une phase « *off* » où réapparaissent les symptômes parkinsoniens, auxquelles s'ajoutent des dyskinésies (mouvements choréiformes) induites par la L-DOPA, la dopathérapie perdant de son efficacité (Defebvre, 2007).

Bien que moins efficaces que la L-DOPA, les agonistes dopaminergiques telle que l'apomorphine sont une alternative possible pour traiter la MP. Un de leurs avantages en comparaison de la L-DOPA est un risque moins important d'apparition de dyskinésies et de fluctuations motrices (Defebvre, 2007). Les agonistes sont souvent utilisés de façon combinée à la L-DOPA dans le but de limiter les fluctuations motrices et les dyskinésies induites par cette dernière, tout en bénéficiant de ses effets positifs sur la MP. De plus, associés à la L-DOPA ils permettent de réduire sa posologie de 30%.

Des médicaments empêchant la dégradation de la dopamine (sélégine, entacapone..) sont également utilisés dans le traitement de la MP. Associés à la L-DOPA, ces médicaments permettent de prolonger les effets de cette dernière bien qu'il ait également été montré qu'ils induisent certains effets secondaires tels que des hallucinations ou des nausées (Kuzuhara, 2001).

Employés en raison de leur efficacité sur le tremblement et la rigidité, des médicaments anticholinergiques sont également employés, ces derniers inhibant l'action des neurones cholinergiques du striatum désinhibés par la perte des neurones dopaminergiques. Néanmoins, leur utilisation est très limitée en raison de leurs nombreux effets indésirables (troubles mnésiques, hypertension, constipation, glaucome...) (Katzenschlager, Sampaio, Costa et al., 2003).

Enfin, la pompe à apomorphine peut également être prescrite notamment lorsque la réponse thérapeutique à la L-DOPA devient irrégulière et ses effets sur le patient fluctuants. L'apomorphine peut ainsi être administrée par voie sous-cutanée de façon intermittente par

l'intermédiaire de stylos-injecteurs ou grâce à une pompe portable facilement dissimulable. Cette technique a un effet bénéfique sur les dyskinésies, la dystonie ainsi que sur des symptômes qui sont caractéristiques de la période « *off* » (problèmes intestinaux, urinaires) (Turjanski & Lees, 1990; O'Sullivan & Lees, 1999).

En raison des complications induites par les traitements pharmacologiques et/ou l'incomplète efficacité de ces derniers au cours de l'évolution de la maladie, des traitements chirurgicaux ont pris place dans le traitement de la MP. Les thérapies lésionnelles engendrant des lésions irréversibles, ces dernières ont quasiment été arrêtées et remplacées par la stimulation cérébrale profonde (SCP) à haute fréquence, modulable et réversible. Mise au point en 1987 par Alim-Louis Benabid (Benabid, Blond, Chazal et al., 1985; Benabid, Pollak, Louveau et al., 1987), la SCP est une technique largement utilisée depuis pour le traitement des formes avancées de la MP. Ce traitement nécessite une intervention neurochirurgicale dont le but est d'implanter dans le cerveau du patient des électrodes reliées à un neurostimulateur implanté sous la clavicule via une extension sous-cutanée. Grâce à ce système, un courant électrique continu à haute fréquence est envoyé dans la cible cérébrale (voir Figure 8). L'effet de la SCP sur les signes moteurs de la MP dépend de la cible. La SCP du noyau ventral intermédiaire du thalamus agit essentiellement sur le tremblement, celle du GPi agit sur les dyskinésies, et enfin, la SCP du NST améliore un vaste ensemble de signes moteurs de la MP (akinésie, rigidité et tremblement) (Montgomery, 1999; Pollak & Krack, 2007; Bronstein, Tagliati, Alterman et al., 2011; Mandat, Tykocki, Koziara et al., 2011). Cette chirurgie permet, de plus, de réduire de manière importante le traitement médical, améliorant les dyskinésies induites par la L-DOPA (Mandat et al., 2011). Ce traitement chirurgical n'est néanmoins proposé qu'à certains patients, répondant à des critères de sélection très précis (âge inférieur à 70 ans, tremblement résistant aux traitements médicamenteux, complications motrices liées à la L-DOPA, absence de problèmes cognitifs et psychiatriques...) (Dujardin & Defebvre, 2006; Kluger, Klepitskaya and Okun, 2009; Bronstein et al., 2011). Bien que permettant de diminuer les symptômes parkinsoniens tout en évitant l'apparition de fluctuations motrices (Yuan, Zhang, Liang et al., 2010), la SCP à haute fréquence peut toutefois entraîner quelques effets secondaires, notamment une dépression, des perturbations cognitives, une hypersexualité, voire des hallucinations (Witt, Daniels and Volkmann, 2012).

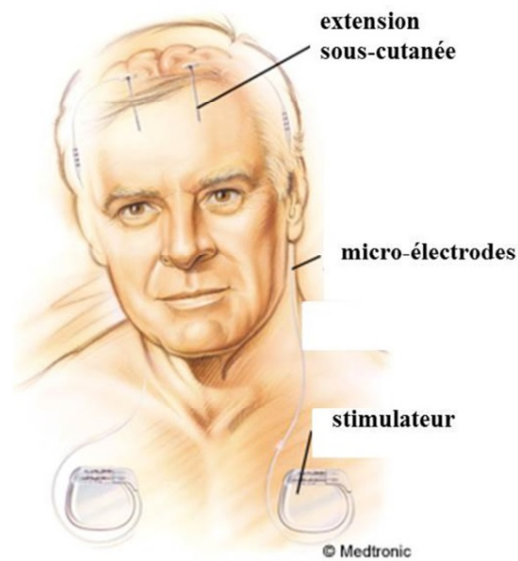


Figure 8. Principe de la SCP (stimulation cérébrale profonde): neurostimulateur relié à des micro-électrodes via une extension sous-cutanée

Sources: <http://www.medtronic.com>.

Malgré l'apport des traitements pharmacologiques et chirurgicaux, ces derniers ne peuvent éradiquer l'ensemble des symptômes parkinsoniens. D'autres axes de recherches sont à ce jour en développement, tels que la thérapie cellulaire, la thérapie génique ou encore la neuro-protection. Concernant ce dernier point, un dépistage plus précoce de la MP via la détection de nouveaux biomarqueurs de la pathologie pourrait à terme permettre la mise en place de traitements neuro-protecteurs susceptibles d'être prescrits dès les stades les plus précoces de la pathologie.

### ***1.1.6. Sémiologie***

L'apparition des symptômes et des signes cliniques de la MP est insidieuse. Trois étapes constituent généralement le diagnostic : 1) la mise en évidence d'un syndrome parkinsonien sur des critères cliniques, 2) l'exclusion d'autres causes possibles du syndrome parkinsonien via des examens cliniques et 3) la réponse au traitement. Cinq signes cliniques sont particulièrement évocateurs de la MP : le tremblement de repos, l'akinésie, la rigidité, l'instabilité posturale et l'asymétrie des symptômes.

La symptomatologie clinique de la MP relève directement de la dénervation dopaminergique. Celle-ci s'explique par l'organisation anatomo-fonctionnelle des GB comportant cinq circuits moteurs et non-moteurs, précédemment décrits, ayant chacun une origine corticale et une fonction spécifique et distincte. Alors que les symptômes moteurs sont

liés au circuit moteur, les troubles cognitifs sont associés aux circuits préfrontaux, les déficits exécutifs au circuit dorsolatéral, les troubles de l'apprentissage au circuit orbitofrontal et enfin les troubles de l'humeur et du comportement au circuit limbique (Dujardin & Defebvre, 2006). Pathologie évolutive, son expression clinique peut varier selon les patients et le stade de la maladie. Néanmoins, au sein de son tableau clinique figure un ensemble de symptômes moteurs et non-moteurs, consécutifs de la mort ou de la détérioration des neurones dopaminergiques.

#### **I.1.6.1. Symptômes moteurs**

Selon l'United Kingdom Parkinson's Disease Society Brain Bank (UKPDSBB) (Hugues, Daniel, Kilford et al., 1992), le syndrome parkinsonien se définit comme un syndrome moteur présentant trois signes cardinaux typiques : un tremblement de repos, une akinésie et une rigidité. Cette triade parkinsonienne constitue les signes initiaux les plus visibles et permet d'établir le diagnostic. En parallèle de celle-ci, d'autres signes moteurs peuvent être observés avec la progression de la maladie: une instabilité posturale, des troubles de la marche (freezing) et de la parole (dysarthrie et hypophorie) (Heremans, Nieuwboer and Vercruyse, 2013; Pinto, Cardoso, Sadat et al., 2016).

##### *I.1.6.1.1. Tremblement de repos*

Signe initial le plus fréquent et le plus facilement identifiable de la MP, ce symptôme est présent chez 69% des patients parkinsoniens en début de maladie et est observé avec l'évolution de la pathologie auprès de 75% des patients (Hugues et al., 1992). Apparition le plus souvent unilatérale (affecte en général le côté le plus atteint), les tremblements deviennent avec l'évolution de la pathologie, bilatéraux. Ils affectent généralement les extrémités distales des membres supérieurs (mains, doigts) mais peuvent également atteindre les membres inférieurs (pied, orteils), voir le visage (lèvres, menton, mâchoire) (Jankovic, 2002). Il s'agit d'un tremblement lent (4-8 cycles/s) et de faible amplitude (4-6 Hz), mettant en jeu une contraction alternée des muscles agonistes et antagonistes (Defebvre, 2007).

##### *I.1.6.1.2. Akinésie*

L'akinésie se définit comme une réduction de la motricité automatique et volontaire en l'absence de toute paralysie. Elle renferme différents aspects cliniques : l'hypokinésie (réduction de l'amplitude des gestes) et/ou la bradykinésie (lenteur d'exécution des gestes). Elle est souvent associée à la rigidité dès les premiers stades de la MP. Plus insidieuse, elle est

observée dans 20 à 30 % des cas, provoquant de ce fait d'importants retards de diagnostics (Dujardin & Vérin, 2011). Les mouvements automatiques disparaissent : rareté du clignement palpébral, perte d'expressions faciales notamment émotionnelles à l'origine d'hypomimie, réduction du ballant des membres supérieurs lors de la marche. A cela s'ajoute une déglutition et mastication difficile, une voix monocorde ainsi qu'une réduction du volume de la parole et une irrégularité du débit. Les mouvements volontaires quant à eux s'exécutent lentement, de façon incomplète et avec du retard. Une perte progressive de la capacité à planifier, initier et exécuter des mouvements moteurs volontaires est, en effet, observée chez les patients parkinsoniens, conséquence des altérations des boucles des GB. Les mouvements fins, alternatifs et rapides sont particulièrement altérés. Il en résulte des difficultés d'habillage, de marche ainsi qu'une micrographie (trouble progressif de l'écriture se caractérisant par une réduction progressive de la taille des lettres associée à une lenteur d'exécution) (Harrisson, 1992; Petit & Vermersh, 1994; Godeau & Herson, 1996; Viallet, Gayraud, Bonnefoi et al., 2010). L'ensemble de ces troubles affectant les patients explique que l'akinésie est à ce jour considérée comme étant l'un des symptômes moteurs les plus invalidants de la MP (Schrag, Jahanshahi and Quinn, 2000).

#### *1.1.6.1.3. Rigidité musculaire*

La rigidité musculaire représente la résistance à la mobilisation passive d'une articulation, égale quelle que soit l'amplitude du mouvement, de l'articulation, aussi bien en flexion qu'en extension. Cette dernière est la conséquence d'une insuffisance du relâchement musculaire. Asymétrique au début, elle affecte principalement la colonne vertébrale, les membres, le dos ainsi que les épaules et la nuque. Les patients qui en sont atteints souffrent de raideurs et de tensions musculaires pouvant devenir très douloureux et pouvant être à l'origine de déformations posturales (Stamey, Davidson and Jankovic, 2008). Cette rigidité est responsable de la posture caractéristique des patients parkinsoniens, attitude fléchie et penchée en avant. Cette dernière est qualifiée de « plastique » (vs. élastique) en raison du maintien de la position dans laquelle le membre du patient est placé suite à la manipulation par l'examineur.

Avec l'évolution de la pathologie, les symptômes moteurs affectant les patients se majorent. Les troubles posturaux ont tendance à se développer entraînant l'apparition de déformations articulaires de type rhumatismales, notamment au niveau de la main (« main d'écrivain ») et du pied (orteils en « griffe »). Des cyphoses sont également observées (Viallet

et al., 2010). Les troubles de la marche s'amplifient également, favorisant l'émergence du phénomène de « freezing ». Ce phénomène traduit une immobilité soudaine et brève du patient, habituellement accompagnée d'un piétinement sur place, les pieds restant collés au sol. Classiquement observés au cours de l'initiation de la marche, le freezing peut également survenir durant la marche, lors de franchissement de porte par exemple (Heremans et al., 2013). Au point de vue clinique, ces symptômes moteurs n'apparaissent qu'à partir d'un certain seuil de disparition d'environ 50 à 60% des neurones dopaminergiques de la SNc et de 60 à 80% de leurs terminaisons dans le striatum (Meissner, 2012). La période séparant le début de la dénervation dopaminergique de l'apparition des signes moteurs, période pré-motrice ou phase prodromique, est de 5 à 20 ans (Meissner, 2012). Ceci s'expliquerait par l'existence de mécanismes compensatoires au sein des GB, tels que le système nigro-striatal, qui permettrait de compenser la perte progressive des neurones dopaminergiques et ainsi retarder l'apparition des symptômes moteurs durant la phase pré-clinique de la pathologie (Bezard & Gross, 1998; Bezard, Crossman, Gross et al., 2001; Bezard, Gross and Brotchie, 2003). L'étude de Mounayar de 2007 (Mounayar, Boulet, Tandé et al., 2007) montre notamment que suite à l'intoxication progressive par MPTP de singes, modèle se rapprochant de la MP (vs. les précédents modèles par intoxication aiguë de MPTP) et donnant lieu à des symptômes moteurs proches de ceux observés chez les patients parkinsoniens, une récupération totale des symptômes comportementaux est observée chez les singes 3 à 5 semaines après la dernière injection, et cela malgré la large déplétion neuronale dopaminergique observée à travers les analyses d'immunohistochimie. Le mécanisme compensatoire décrit dans cette étude pourrait être très proche de celui observé durant les stades précoces de la MP. Ce dernier, bien que ne permettant pas la récupération des symptômes comportementaux chez les patients parkinsoniens, pourrait se manifester à travers le ralentissement de la progression de leurs symptômes cliniques, notamment moteurs.

Actuellement, le diagnostic de la MP repose largement sur l'évaluation des symptômes cliniques moteurs. Néanmoins, ce pur diagnostic clinique combiné aux similarités des symptômes de la MP avec ceux d'autres pathologies neurodégénératives et troubles du mouvement entraîne fréquemment des erreurs de diagnostic (Meara, Bhowmick and Hobson, 1999). De plus, la MP ne peut actuellement être confirmée, via ses caractéristiques pathologiques (corps de Lewy et neurites localisés dans les neurones résiduels ou les axones) qu'après une analyse anatomopathologique post-mortem (Shults, 2006). Enfin, le diagnostic de la MP n'est généralement effectué qu'aux niveaux de dégénérescence avancés de la

maladie, stades pour lesquels 60-80% des neurones dopaminergiques de la substance noire (SN) ont disparu (Fearnley & Lees, 1991; Bezdard & Gross, 1998) limitant ainsi l'efficacité de potentielles thérapies neuroprotectives (faible effectif de neurones restants). L'introduction de nouveaux traitements et interventions dans la MP dépend donc de l'amélioration du diagnostic, réalisé préférentiellement aux stades précoces pré-moteurs et donc en présence d'une large population de cellules dopaminergiques. Des études ont montré que certains signes non-moteurs précoces de la MP sembleraient précéder l'apparition des signes moteurs de la pathologie. La recherche s'est par conséquent focalisée ces dernières années sur ces signes non-moteurs de la maladie, leur importance étant à présent indéniable (Chaudhuri & Schapira, 2009) pour un diagnostic plus précoce de la MP, i.e. avant l'apparition des symptômes moteurs. L'objectif majeur est d'identifier les individus porteurs de la MP le plus tôt possible afin de les inclure à terme dans des essais cliniques lorsque des thérapies neuroprotectives auront été élaborées.

#### **I.1.6.2. Symptômes non-moteurs**

Bien que la MP ait longtemps été décrite comme une pathologie affectant essentiellement la motricité segmentaire des patients, des symptômes non-moteurs ont été clairement identifiés dès les stades prémoteurs de la pathologie. Ces derniers se présentent sous la forme de troubles cognitifs, psychiques, neurovégétatifs, du sommeil ou encore sensoriels (Chaudhuri & Schapira, 2009). S'aggravant avec l'évolution de la pathologie, l'ensemble de ces symptômes handicape tout autant, si ce n'est plus que les symptômes moteurs, la vie au quotidien des patients ainsi que de leur entourage (Chaudhuri & Schapira, 2009). De plus, tel qu'introduit ci-avant, certains de ces symptômes non-moteurs apparaissent plusieurs années avant les troubles moteurs, soit durant la phase prodromique de la MP, constituant ainsi des symptômes précurseurs de la pathologie.

##### *I.1.6.2.1. Troubles cognitifs*

Les troubles cognitifs participent grandement au tableau clinique de la MP. L'efficacité cognitive globale semble être préservée en début de maladie chez la plupart des patients atteints de MP, tout comme l'autonomie intellectuelle, leur permettant de s'adapter correctement aux différentes exigences de la vie quotidienne, familiale et professionnelle (Dujardin & Defebvre, 2006). Néanmoins, le tableau clinique de la MP présente tout de même des symptômes cognitifs, de nature certes discrète en début de maladie mais qui se majorent au cours de son évolution. Ces derniers touchent principalement la vitesse de traitement de



l'information, les fonctions exécutives, la mémoire, les capacités visuo-spatiales et l'attention (Muslimovic, Post, Speelman et al., 2005).

### Vitesse de traitement de l'information

Un ralentissement cognitif (bradyphrénie) peut être observé au cours de la maladie, freinant les processus de traitement de l'information et d'élaboration de réponse. Celui-ci peut être attribué à un ou à tous les stades de planification : au niveau de l'analyse perceptive du stimulus, de l'initiation et/ou l'exécution de la réponse. Apparaissant chez 40% des patients parkinsoniens, la bradyphrénie n'est pas améliorée par les traitements anti-parkinsoniens et semble être un précurseur de démence (Dujardin & Defebvre, 2006).

### Fonctions exécutives et déficits mnésiques

L'altération des fonctions exécutives au sein de la population parkinsonienne impacte fortement l'autonomie, l'intégration sociale et la réadaptation des patients. Les déficits surviennent aussi bien au niveau des fonctions exécutives dites de « haut niveau » telle que la planification, que de « bas niveau » telles que l'inhibition, la mise à jour ou la flexibilité mentale. Un syndrome dysexécutif est courant durant l'évolution de la pathologie. Ce dernier entraîne, entre autres, des troubles dans l'élaboration de concepts et dans l'utilisation de stratégies auto-générées, un manque de flexibilité mentale, une diminution du contrôle attentionnel ainsi qu'une atteinte de la planification, de l'initiation et de l'intégration temporelle. Ce syndrome est souvent décrit comme étant un composant clinique clef de la démence parkinsonienne (Dujardin & Defebvre, 2006).

Ces déficits exécutifs seraient, de plus, à l'origine des perturbations en mémoire épisodique (mémoire des événements) constatées chez ces patients, leurs processus de récupération et d'encodage semblant être déficitaires (composante frontale), en opposition à leurs processus de consolidation et de stockage (composantes temporelles internes et hippocampiques) qui semblent être préservées. Malgré l'absence de consensus, leur mémoire de travail, système permettant le stockage temporaire et la manipulation pour la planification d'une action ou une prise de décision, serait également déficitaire (Fournet, Moreaud, Roulin et al., 1996), ce déficit variant en fonction du stade évolutif de la maladie et la complexité de la tâche (Dujardin, Defebvre, Grunberg et al., 2001). Enfin, l'apprentissage procédural, reflétant la capacité à acquérir graduellement et de manière implicite une aptitude motrice ou cognitive, semble être touché chez ces patients, celui-ci étant en partie dépendant de l'intégrité du striatum et du cervelet (Dujardin & Defebvre, 2006) .

### Troubles visuo-spatiaux

Une altération des fonctions visuo-spatiales est fréquente au cours de la MP. Néanmoins l'interprétation de cette dernière reste controversée: pour certains ce déficit ferait partie intégrante du profil cognitif de la MP, et pour d'autres ce dernier serait une conséquence des troubles des fonctions exécutives, s'observant en effet lors d'épreuves faisant intervenir la flexibilité cognitive ou encore la mise en place de stratégies (Doyon, Bourgeois and Bédard, 1996).

### Troubles attentionnels

Alors que l'attention soutenue (capacité à maintenir une attention focalisée sur des stimuli-cibles durant une période relativement longue), les capacités de vigilance et d'alerte semblent être préservées durant les stades premiers de la MP, la littérature montre des déficits très précoces d'attention sélective (capacité à centrer volontairement ses mécanismes de perception sur un stimulus particulier et à traiter activement cette information en négligeant les stimuli non pertinents) et d'attention distribuée (capacité à traiter en parallèle plusieurs informations et à gérer l'allocation de ses ressources attentionnelles sur plusieurs cibles simultanément) chez les patients qui en sont atteints (Perbal, Couillet, Azouvi et al., 2003).

#### *1.1.6.2.2. Troubles psychiques*

Des troubles psychiques et comportementaux sont fréquemment constatés au cours de la maladie. Les troubles les plus fréquents sont la dépression (dans 80% des cas) et les troubles de l'humeur (Baquero & Martin, 2015). Bien que leur cause exacte (endogène ou réactionnelle à l'annonce du diagnostic) n'a à ce jour pas été clairement identifiée, la déplétion dopaminergique semble être le facteur causal le plus probable. Il est également important de noter que la dépression pourrait se manifester bien avant l'apparition des troubles moteurs, puisque des études (Tolosa, 2007; Ziemssen & Reichmann, 2007) montrent que 20 à 30% des patients parkinsoniens sont diagnostiqués dépressifs plusieurs années avant l'apparition même des troubles moteurs. L'anxiété survient également dans 30% des cas, le plus souvent associée à la dépression (Kano, Ikeda, Cridebring et al., 2011). De l'hypoactivité avec apathie survient également dans 30 à 40% des cas (Dujardin & Defebvre, 2006; Aarsland, Bronnick, Ehrt et al., 2007), associée ou non à la dépression et à l'anxiété (Chaudhuri & Schapira, 2009). Des troubles obsessionnels, des comportements impulsifs (jeu, achats compulsifs, boulimie, hypersexualité) ainsi qu'une personnalité rigide et associée à des hallucinations le plus souvent visuelles peuvent également être observés au cours de la

pathologie. Ces troubles du comportement ont été suggérés comme étant en partie les effets secondaires des traitements dopaminergiques (Diederich, Fenelon, Stebbins et al., 2009; Wood, Nguyen, Okun et al., 2010). Des périodes de confusion ainsi que des états psychotiques sont également rencontrés dans la MP. Chez les patients sous L-DOPA depuis plus de 5 ans la prévalence oscille entre 16 et 60 % (Zagnoli & Rouhart, 2006). Enfin, des troubles du contrôle des émotions ont été mis en évidence de façon très précoce au cours de la maladie : hyperémotivité, dysprosodie émotionnelle (incapacité à reconnaître ou exprimer des émotions dans une communication verbale) et troubles de la reconnaissance des émotions exprimées par le visage (Sprenghelmeyer, Young, Mahn et al., 2003; Lachenal-Chevallet, Bediou, Bouvard et al., 2006; Chaby & Narme, 2009) ou le corps d'autrui (Bellot et al., en préparation).

#### *1.1.6.2.3. Troubles neurovégétatifs*

En plus des troubles cognitifs et psychiques, des dysfonctions neurovégétatives sont fréquemment observées dans la MP. Très inconstantes d'un patient à l'autre, elles traduisent l'extension des lésions au système nerveux autonome, au noyau dorsal du vague, au locus coeruleus, à l'hypothalamus ainsi qu'aux ganglions sympathiques périphériques (Dujardin & Defebvre, 2006). Sont observés :

- Des troubles cardio-vasculaires, tels que de l'hyper ou hypotension dans 20 à 50% des cas, ces derniers étant aggravés par la L-DOPA et les anticholinergiques (Jankovic, 2002; Ziemssen & Reichmann, 2007; Viallet et al., 2010)
- Une altération des muscles respiratoires et de la fonction pulmonaire conséquents à une mauvaise coordination entre les muscles respiratoires et les voies aériennes supérieures (Dujardin & Defebvre, 2006; Dujardin & Vérin, 2011)
- Des perturbations gastro-intestinales sous la forme de troubles du tractus gastro-intestinal supérieur à l'origine de douleurs épigastriques, des nausées ou encore de la dysphagie.
- Une perte d'appétit, une lourdeur stomacale et des reflux gastriques.
- Des perturbations du tractus gastro-intestinal inférieur, sous la forme de constipation d'origine multifactorielle (activité des patients, traitements médicaux, ralentissement du péristaltisme colique...), cette dernière touchant 70 à 80% des patients et apparaissant souvent plusieurs années avant la MP, constituant ainsi un marqueur prédictif supplémentaire de la pathologie (Ziemssen & Reichmann, 2007; Jost & Reichmann, 2010).

- Des troubles vésico-sphinctériens se traduisant par des contractions désinhibées du détrusor, consécutives à la perte du contrôle exercé par les GB sur l'hypothalamus sont observés (Petit & Vermersh, 1994; Bonnet, 2001; Dujardin & Defebvre, 2006; Defebvre, 2007).
- Des perturbations uro-génitales, notamment chez les hommes, ces dernières se caractérisant sous la forme de douleurs mictionnelles, de symptômes obstructifs, d'une forte envie d'uriner et d'incontinence pour 60 à 80% des patients parkinsoniens (Ziemssen & Reichmann, 2007; Chaudhuri & Schapira, 2009).
- Des dysfonctions sexuelles telles qu'une baisse de la libido pour près de 80% des patients et une hypersexualité le plus souvent observée chez les patients jeunes ainsi qu'en début de pathologie (Ziemssen & Reichmann, 2007).
- Des troubles de la déglutition causés par un ralentissement des mouvements de la langue et favorisés par les traitements anticholinergiques (Petit & Vermersh, 1994).
- De l'hypersialorrhée, conséquence d'une stase salivaire résultante d'une diminution des mouvements de déglutition automatiques et d'une cyphose cervicale (Jankovic, 2002; Dujardin & Defebvre, 2006; Pollak & Krack, 2007; Basille-Fantinato & Krystkowiak, 2010).
- Des perturbations de la thermorégulation se manifestant sous la forme d'une intolérance au chaud ou au froid, auxquelles peuvent s'associer une sécheresse cutanée aux extrémités basses ou une encore une sudation excessive telle que notamment l'hyperhidrose de la tête et du cou (Ziemssen & Reichmann, 2007).
- Enfin, de l'hyperséborrhée donnant au visage un aspect pommadé (Jankovic, 2002; Dujardin & Defebvre, 2006; Pollak & Krack, 2007).

#### *1.1.6.2.4. Troubles du sommeil*

Bien que normal en début de maladie, des troubles du sommeil apparaissent avec son évolution, touchant 60 à 98 % des patients parkinsoniens. Ces derniers, ont été montrés comme étant corrélés à la sévérité de la MP et altèrent fortement de par leur intensité élevée la qualité de vie des patients (Najafi, Chitsaz, Askarian et al., 2013; Ylikoski, Martikainen, Sieminski et al., 2017). L'étiologie de ces symptômes est multifactorielle, ces derniers pouvant être liés à la progression de l'atteinte neurologique tout comme être une répercussion des symptômes non-moteurs tels que les troubles psychiatriques ou encore le syndrome des jambes sans repos (Ziemssen & Reichmann, 2007). Parmi les troubles les plus fréquents, on notera l'insomnie et le « syndrome des jambes sans repos », i.e. envie incontrôlable de bouger

les jambes associée à une sensation très désagréable, s'aggravant au repos et s'améliorant durant la marche (Chaudhuri & Schapira, 2009). Un tiers des patients présentent également le « syndrome des mouvements périodiques du sommeil », i.e. extension rythmique du gros orteil associée à une dorsiflexion du pied apparaissant à des intervalles plus ou moins réguliers, souvent associé à celui des jambes sans repos. Les complications motrices induites par le traitement (fluctuations motrices nocturnes, dystonies douloureuses, dyskinésies et myoclonies nocturnes fragmentaires) sont également responsables d'une fragmentation du sommeil chez les patients parkinsoniens. De l'akathasie nocturne est observée, ce syndrome traduisant une sensation subjective d'impatience empêchant le patient de rester immobile. De fréquentes parasomnies touchent également les patients parkinsoniens, ces dernières se traduisant sous la forme de cauchemars, terreurs nocturnes, attaques de panique ou encore troubles du sommeil paradoxal, en partie liées à la prise de L-DOPA ou d'agonistes dopaminergiques. A ces troubles de sommeil paradoxal s'associent des troubles du comportement, se manifestant sous la forme de comportements agressifs exprimant le vécu d'un rêve. Les patients parkinsoniens peuvent, en effet, souffrir de « rapid-eye-movement behavior disorder » (REM-RBD), trouble du sommeil correspondant à une suppression de l'atonie musculaire normale pendant les phases de sommeil de mouvements oculaires rapides (REM). Lors du RBD l'activité musculaire n'est pas totalement inhibée par le cerveau permettant à la personne de se débattre, parfois même violemment lorsqu'elle rêve. Ce dernier a été mis en évidence comme pouvant s'avérer être un symptôme avant-coureur de la MP. Une étude de 2006 (Iranzo, Molinuevo, Santamaria et al., 2006) a, en effet, montré que 45% des personnes atteintes de RBD développaient par la suite une MP ou une maladie apparentée. Une diminution de 20% du taux de dopamine au sein du striatum dans le cerveau de ces patients parkinsoniens (vs. 8% chez des contrôles sains) a de plus été montrée, la déplétion dopaminergique étant précurseur de la MP (Iranzo, Lomena, Stockner et al., 2010; Iranzo, Valldeoriola, Lomena et al., 2011). Allant en ce sens, des résultats récents indiquent que le RBD est l'un des symptômes les plus fortement corrélés avec la présence d' $\alpha$ -synucléinopathie (Postuma, Gagnon, Vendette et al., 2009). Ce symptôme non-moteur peut donc apparaître plusieurs années avant le début des signes moteurs (Iranzo et al., 2006; Iranzo et al., 2010; Iranzo et al., 2011; Iranzo, Fernandez-Arcos, Tolosa et al., 2014), mais peut également pour 40% des patients parkinsoniens annoncer le début des signes moteurs de la MP (Ziemssen & Reichmann, 2007).

#### *1.1.6.2.5. Déficits sensoriels*

Affectant particulièrement les personnes atteintes de MP, les troubles sensoriels se présentent le plus souvent sous la forme de douleurs, de troubles olfactifs et visuels.

##### Douleurs

La douleur touche tout au long de la maladie voire même avant son diagnostic (Tolosa, Compta and Gaig, 2007) 30 à 50% des patients parkinsoniens (Beiske, Loge, Ronningen et al., 2009). La MP étant une pathologie neurodégénérative multifocale et progressive, le traitement de la douleur peut ainsi être affecté à de multiples niveaux : au niveau de la transmission de l'information douloureuse par les structures périphériques aux centres supérieurs, au niveau de la réception de l'information ou encore au niveau de son interprétation. Différents types de douleurs sont observés au cours de la MP. Snider et collaborateurs (Snider, Fahn, Isgreen et al., 1976) ont distingué deux groupes principaux de symptômes douloureux : primaires (prenant leur origine au sein du système nerveux) et secondaire (prenant leur origine dans d'autres sources que le système nerveux). Ford (Ford, 2010) et Goetz (Goetz, Tanner, Levy et al., 1986) ont quant à eux distingué plusieurs catégories de symptômes : les douleurs musculo-squelettiques, les douleurs radiculaires, les douleurs liées à la dystonie ou encore les douleurs centrales. Les douleurs pseudo-radiculaires semblent précéder l'apparition des troubles moteurs (Aguilar, Pollak, Necochea et al., 2010). Des douleurs abdominales, faciales et liées au syndrome des jambes sans repos sont également observées (Chaudhuri & Schapira, 2009). La prévalence de tous ces types de douleurs ressenties par les patients parkinsoniens est de plus de 80% (Fil, Cano-de-la-Cuerda, Munoz-Hellin et al., 2013).

##### Troubles olfactifs

Reportés pour la première fois en 1975 par Ansari et Johnson (Ansari & Johnson, 1975), les troubles olfactifs affectent 70 à 90% des patients parkinsoniens. Ces derniers se présentent sous la forme d'une diminution des capacités de détection, d'identification et de discrimination des odeurs. Cette hyposmie résulte de la perte de neurones dopaminergiques du bulbe olfactif (Haehner, Hummel and Reichmann, 2011). Elle survient durant les stades les plus précoces de la MP et est indépendante de la sévérité de la pathologie, suggérant ainsi que cette dernière pourrait survenir bien avant le début des symptômes moteurs et pourrait de ce fait constituer un marqueur prédictif de la MP (Ponsen, Stoffers, Booij et al., 2004; Doty, 2007; Tolosa, 2007; Haehner et al., 2011). Cette observation est à l'origine du UPSIT

(University of Pennsylvania Smell Identification Test) (Doty, McKeown, Lee et al., 1995; Doty, 2007), ce test permettant de mesurer la diminution des capacités olfactives corrélée à une MP débutante. Ce test rendrait possible la différenciation entre la MP et d'autres pathologies neurodégénératives comportant au sein de leurs tableaux cliniques des troubles de l'olfaction, tels que notamment la paralysie supranucléaire paralysante (PSP) ou encore la dégénérescence cortico-basale (CBD) (Suchowersky, Reich, Perlmutter et al., 2006). Une étude récente prospective (Honolulu Asia Aging Study, HAAS) a montré que l'incidence de la MP et l' $\alpha$ -synucléinopathie asymptomatique était plus élevée chez les patients présentant les scores les plus faibles à la tâche d'identification olfactive. Ces patients présentent un risque plus élevé de développer la MP au cours des 4 prochaines années (Ross, Petrovithc, Abott et al., 2007), les niveaux de performance à la tâche de discrimination des odeurs ayant été montrés comme corrélant de manière robuste avec le risque de développer la MP (Ponsen, Stoffers, Twisk et al., 2009).

Comme décrit ci-avant, de nombreux symptômes non-moteurs de la maladie de Parkinson sembleraient apparaître bien avant les troubles moteurs, leur conférant ainsi un caractère prédictif possible de la pathologie. En effet, les symptômes non-moteurs les plus reportés durant les deux années de période pré-motrice sont l'anhédonie, l'apathie, les troubles mnésiques et l'inattention (Picillo, Moccia, Spina et al., 2015). Au cours des dix années précédant l'apparition des symptômes moteurs on retrouve une perte olfactive, des troubles de l'humeur, un déclin gustatif, une transpiration excessive, des douleurs et enfin une fatigue. Au-delà de ces dix années précédant les signes moteurs, une constipation, un syndrome REM-RBD et une somnolence excessive en journée sont observés (Pont-Sunyer, Hotter, Caig et al., 2015). Le syndrome REM-RBD et les troubles de l'olfaction ont été montrés comme étant les deux signes associés au plus grand risque de développer la MP (Schenck, Boeve and Mahowald, 2013). L'International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) a, pour cette raison, décidé de prendre en compte de nouveaux aspects dans leurs critères leur permettant de définir la MP. Sont pris en considération les symptômes non-moteurs (hyposmie, dysfonctions autonomiques, troubles du sommeil ...) et sont incluent des tests diagnostic annexes (olfactifs, imagerie dopaminergique pré-synaptique...).

Hormis les symptômes non-moteurs précédemment décrits et considérés pour certains comme prédicteurs de la maladie, d'autres déficits sensoriels sont observés chez les patients parkinsoniens, tels que notamment les troubles visuels, certains d'entre eux pouvant également apparaître durant la phase pré-motrice de la MP. Dans le chapitre suivant, nous

nous intéresserons à ces déficits visuels touchant précocement les patients atteints de MP et étant pour certains d'entre eux la conséquence d'un dysfonctionnement probable du colliculus supérieur.



## **I.2. Chapitre 2. Un dysfonctionnement sensoriel précoce du colliculus supérieur dans la maladie de Parkinson ?**

Tels qu'introduits en fin de chapitre précédent, des troubles visuels sont fréquemment observés au cours de la MP et pour certains d'entre eux dès les stades précoces, leur conférant de ce fait un caractère prédictif possible de la maladie. Nous nous intéresserons dans un premier temps aux structures et voies impliquées dans le traitement de l'information visuelle puis, dans un second temps nous aborderons les déficits visuels observés chez les patients parkinsoniens ainsi que leur(s) origine(s) et cause(s) probables.

### ***I.2.1. Traitement de l'information visuelle***

#### **I.2.1.1. Les premières étapes du traitement de l'information visuelle**

Première étape du traitement de l'information visuelle et centre de la vision, la rétine tapisse la face interne de l'œil (Masland, 2001; Masland, 2012). Cette dernière est constituée d'une zone centrale, la fovéa, correspondant au point de fixation du regard. La partie entourant la fovéa et s'étendant sur un champ circulaire de 6mm correspond à la macula. Le reste de la rétine est dit périphérique.

La rétine est constituée de six couches de cellules sous-tendant le premier traitement de l'information lumineuse. Les photorécepteurs, situés dans la première couche de la rétine, vont être les premières cellules à recevoir l'information visuelle et vont convertir le signal lumineux en message nerveux (Tessier-Lavigne, 1991). Deux types de photorécepteurs sont observés : les cônes et les bâtonnets. Il existe trois types de cônes, L, M et S, qualifiés ainsi d'après les caractéristiques du spectre d'absorption de l'opsine qu'ils possèdent : opsine S = maximum d'absorption à 420 nm, opsine M = maximum d'absorption à 530 nm, opsine L = maximum d'absorption à 560 nm. Cônes et bâtonnets se distinguent de par leur anatomie mais également de par leur fonction et répartition dans la rétine. L'œil humain est composé d'environ 7 millions de cônes principalement répartis au centre de la rétine (fovéa) et de 130 millions de bâtonnets majoritairement concentrés en périphérie (voir Figure 9). C'est la concentration élevée de cônes au niveau de la fovéa qui sous-tend une bonne acuité visuelle en vision centrale. Plus on s'éloigne de la fovéa et plus la densité des cônes diminue, laissant ainsi les bâtonnets traiter les objets placés en périphérie. L'acuité est ainsi maximale lorsque

le stimulus est situé au centre de la fovéa où la concentration de cônes est élevée. Sensibles aux longueurs d'ondes du rayonnement reçu et sous-tendant la vision chromatique diurne, les cônes sont associés à une bonne résolution temporelle et une meilleure résolution spatiale que les bâtonnets (Tessier-Lavigne, 1991). Les bâtonnets quant à eux sont impliqués dans la vision achromatique nocturne, sont sensibles à la luminance et sous-tendent la vision de faibles intensités lumineuses (Curcio, Sloan, Kalina et al., 1990).

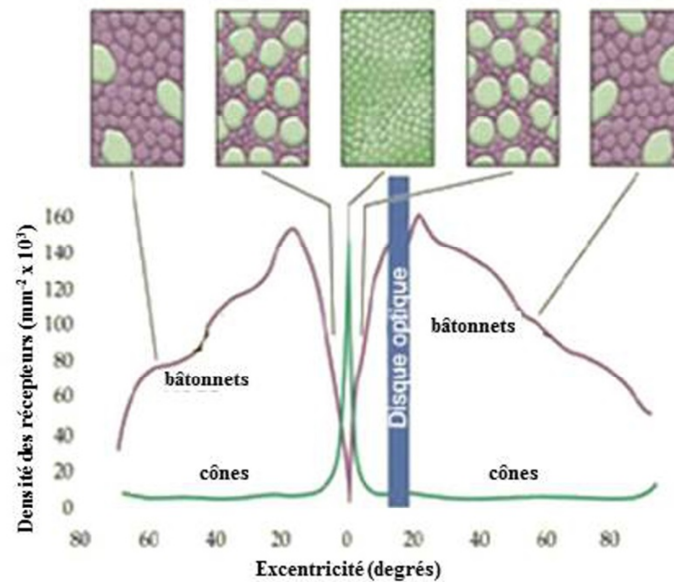


Figure 9. Organisation des photorécepteurs (cônes et bâtonnets) en fonction de l'excentricité au sein de la rétine. La valeur 0 en abscisse correspond à la fovéa (centre du champ visuel). Source : Purves et al., 2009.

Cônes et bâtonnets transmettent ensuite les informations reçues aux cellules bipolaires qui acheminent les informations jusqu'aux cellules ganglionnaires (Tessier-Lavigne, 1991; Livingstone & Hubel, 1994). Trois types de cellules ganglionnaires sont observés, ces types différant de par leurs propriétés anatomiques et fonctionnelles. Premier type, les cellules naines représentent 80% des cellules ganglionnaires et sont caractérisées par un petit corps cellulaire et une arborisation dendritique peu étendue. Second type, les cellules parasols représentent 10% des cellules ganglionnaires et sont caractérisées par de plus grand corps cellulaires et une arborisation dendritique plus étendue que les cellules naines (Polyak, 1941; Livingstone & Hubel, 1988; Roland & Sawchenko, 1993; Zeki, 1993). Les 10 % des cellules restantes sont majoritairement représentées par les cellules bistratifiées dont les propriétés sont encore mal connues. Les cellules naines et parasols sont également nommées respectivement cellules parvocellulaires (P) et magnocellulaires (M) du fait de leur projection spécifique dans les couches parvocellulaires et magnocellulaires des corps genouillés latéraux

(Rodieck & Watanabe, 1993). Le diamètre des champs récepteurs des cellules de type M est deux à trois fois plus grand que celui des cellules de type P à toute excentricité (Croner & Kaplan, 1995). Ainsi, les cellules M sont capables de détecter des contrastes très subtils grâce à leurs larges champs récepteurs, les cellules P semblant mieux adaptées, avec leurs petits champs récepteurs, à la discrimination de petits détails. Les cellules M sont caractérisées par une résolution spatiale faible, une vitesse de conduction rapide, sensibles aux stimulations brèves et transitoires (réponse phasique) mais également à des stimulations soutenues (réponse tonique). Elles sont capables de détecter des contrastes très subtils grâce à leur sensibilité à la luminance. Par conséquent la voie Magnocellulaire qu'elles composent traite préférentiellement les informations achromatiques à faible variation de contraste avec de basses fréquences spatiales et hautes fréquences temporelles permettant la détection du mouvement. A contrario, les cellules P sont caractérisées par une résolution spatiale élevée, une vitesse de conduction lente et sont exclusivement sensibles aux stimulations soutenues. Elles forment la voie Parvocellulaire qui traite les informations chromatique et statique de hautes fréquences spatiales et permettent la discrimination de la forme et de la chromaticité le long de l'axe L-M (Livingstone & Hubel, 1988; Curcio & Allen, 1990). La voie Koniocellulaire, composée des cellules bistratifiées, traite l'autre composante chromatique S-(L+M).

Les axones des cellules ganglionnaires forment les nerfs optiques (un par œil) et transmettent l'information au-delà de la rétine. Ainsi, le faisceau d'axones en provenance de la partie temporale de la rétine reçoit les informations du champ visuel opposé et continuent vers le tractus optique. Les axones provenant du côté nasal de la rétine vont se croiser au niveau du chiasma optique, afin que la moitié droite du champ visuel soit perçue par l'hémisphère cérébral gauche et vice-versa (Barr & Kierman, 1993). Après avoir traversé le chiasma optique et subit la décussation des fibres optiques, les axones empruntent le tractus optique, les fibres nerveuses de ce dernier se projetant majoritairement sur les corps genouillés latéraux (CGL), relais principal permettant d'amener les informations au cortex visuel primaire. On parle ici de la « voie rétino-géniculo-striée », voie visuelle principale, responsable de notre vision consciente.

#### **I.2.1.2. Le corps genouillé latéral**

La projection des fibres optiques sur les corps genouillés latéraux (CGL) se fait de telle sorte qu'il existe au niveau des CGL droit et gauche une représentation rétinotopique du

champ visuel controlatéral (Mason & Kandel, 1991). Les CGL sont de petits (5-10mm) relais thalamiques se situant entre la rétine et le cortex visuel (Sherman & Guillery, 2006) (voir Figure 10).

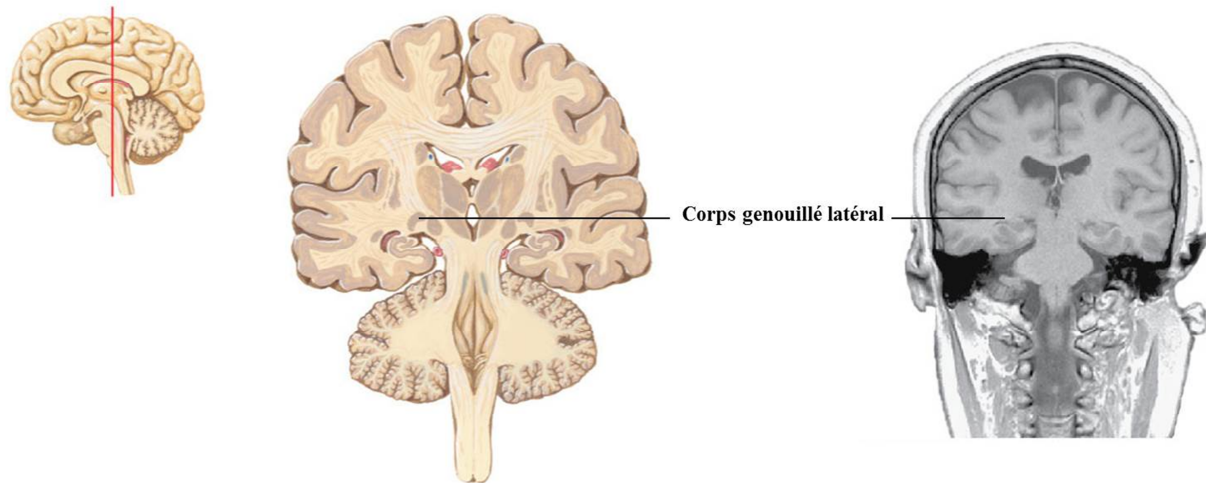


Figure 10. Coupe coronale de l'encéphale au niveau du corps genouillé latéral (CGL). Illustration à gauche et coupe d'imagerie en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) à droite. Source : image modifiée de Felten & Shetty, 2011.

Ces structures sont composées de six couches cellulaires superposées et numérotées de 1 à 6 de la couche la plus ventrale à la couche la plus dorsale (Snowden, Thompson and Troscianko, 2012). Les deux couches ventrales (1 et 2) reçoivent les afférences des cellules M, d'où leur nom « couches magnocellulaires » et les quatre couches dorsales (3 à 6) reçoivent les afférences des cellules P et sont donc appelées « couches parvocellulaires » (Dreher, Fukada and Rodieck, 1976; Schiller & Malpeli, 1977; Livingstone & Hubel, 1988) (voir Figure 11b). Les cellules P forment ainsi 80% des cellules du CGL et les cellules M 10% (Leventhal, Rodieck and Dreher, 1981; Calkins & Sterling, 1999). Les 10% de cellules restants, les cellules koniocellulaires (K) forment des couches intercalées entre les couches magnocellulaires et parvocellulaires et projettent directement dans l'aire visuelle primaire V1.

Chaque CGL reçoit et traite les informations visuelles issues de l'hémichamp visuel controlatéral et reçoit des afférences provenant des deux yeux. Il alterne, en effet, les informations issues de l'œil controlatéral (1, 4 et 6) avec celles issues de l'œil ipsilatéral (2, 3 et 5) (voir Figure 11). Les caractéristiques de l'information visuelle transmise par chaque type de cellules ganglionnaires (M et P) sont ainsi conservées au niveau du CGL tout comme l'organisation spatiale des informations visuelles captées par la rétine (= rétinotopie). La séparation des afférences des cellules ganglionnaires M et P au niveau de CGL constitue deux voies visuelles majeures : la voie magnocellulaire (M) et la voie parvocellulaire (P) (Felleman

& Van Essen, 1991). Ces deux voies sont connectées aux couches correspondantes dans l'aire visuelle primaire V1. Les différentes couches du CGL empruntent les radiations optiques pour se projeter via les voies principales de sortie magnocellulaire et parvocellulaire dans les différentes couches de V1 qui en feedback se connectent aux couches du CGL par l'intermédiaire d'interneurons inhibiteurs permettant ainsi de moduler l'activité neuronale du CGL (Sherman & Koch, 1986; O'Connor, Fukui, Pinsk et al., 2002; Sherman & Guillery, 2006; Snowden et al., 2012). Ceci constitue la première étape du traitement cortical des informations visuelles.

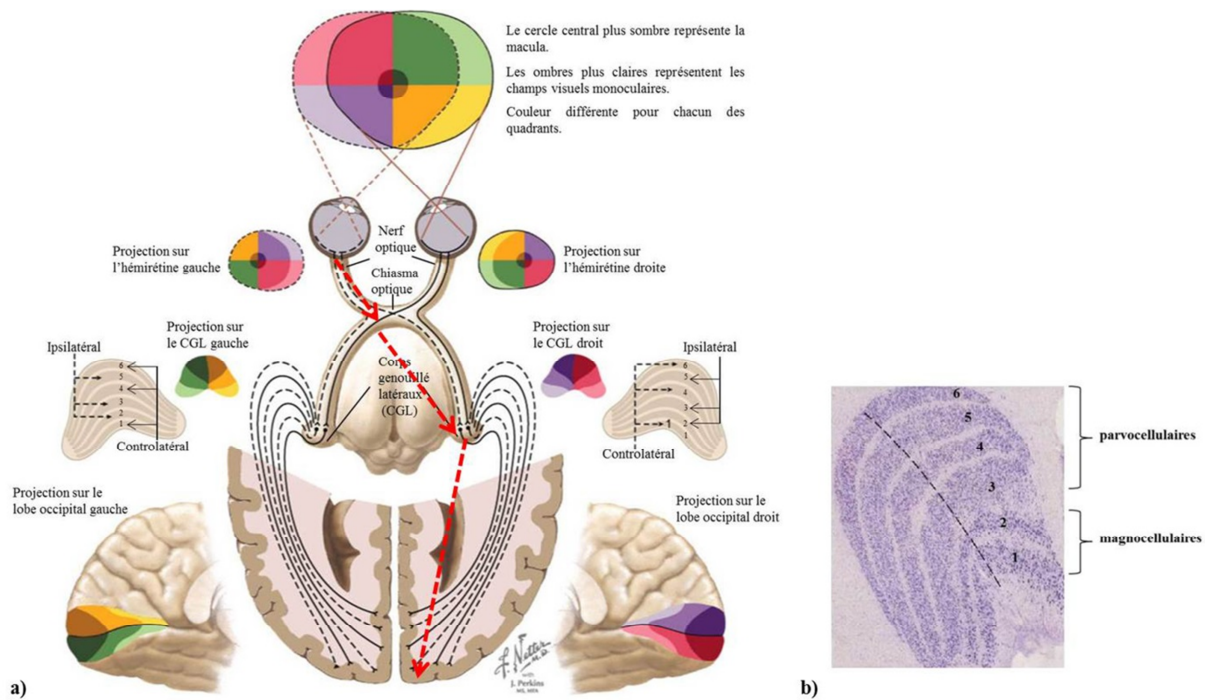


Figure 11. a) Représentation générale de la voie rétinogéniculostriée (flèches rouges en pointillé). b) Organisation laminaire du corps genouillé latéral chez le macaque : les couches 1 et 2 correspondent aux projections magnocellulaires et les couches 3 à 6 aux projections parvocellulaires. Source : images modifiées du site [hubel.med.harvard.edu](http://hubel.med.harvard.edu) et de Felten & Shetty, 2011

Bien que recevant la majorité des fibres du nerf optique, le CGL n'est pas la seule structure sous-corticale à être innervée par ces fibres. Une partie des informations provenant de la rétine ne passent pas par le CGL et va rejoindre le colliculus supérieur (CS), formant ainsi la « voie rétinotectale ».

### I.2.1.3. Le colliculus supérieur

Environ 10% des axones provenant des cellules ganglionnaires rétiniennes rejoignent le toit du mésencéphale (tectum) pour se terminer au niveau des couches superficielles du

colliculus supérieur (CS) (Kuypers & Lawrence, 1967; Hendrickson, Wilson and Toyne, 1970; Schiller & Malpeli, 1977; Wurtz & Albano, 1980; Sparks, 2002) (voir Figure 12). Le CS appartient à un réseau distribué de structures sous-tendant les saccades oculaires (mouvements rapides de l'œil destinés à fixer la fovéa sur les divers points d'intérêt du champ visuel), les fixations et le guidage de l'attention dirigée visuelle (Wurtz & Albano, 1980; Moschovakis, 1996; Krauzlis, Liston and Carello, 2004). Cette structure détecte l'apparition-disparition tout comme le mouvement d'un stimulus visuel saillant afin de le positionner en vision centrale permettant ainsi l'exécution de traitements visuels plus élaborés.

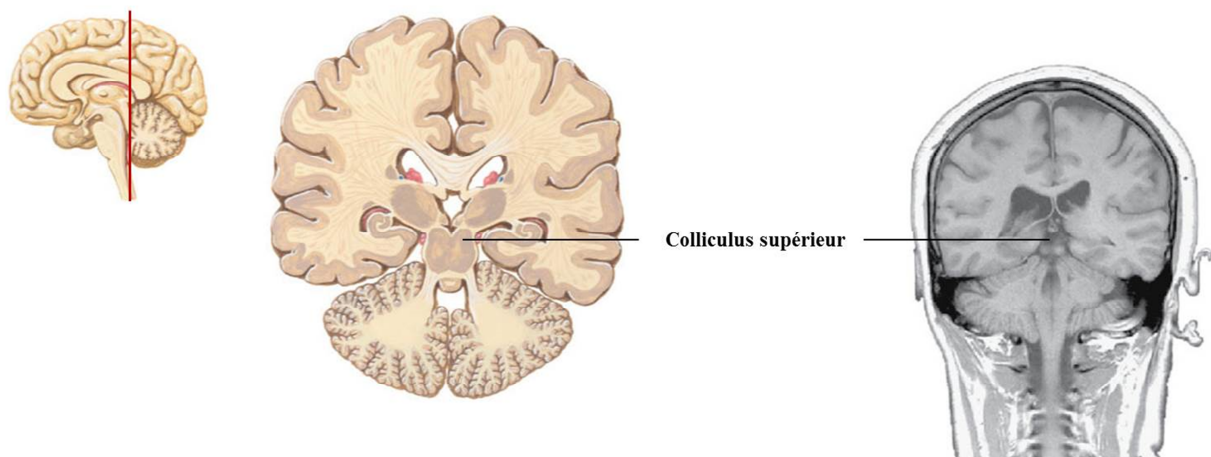


Figure 12. Coupe coronale de l'encéphale au niveau du colliculus supérieur (CS). Illustration à gauche et coupe d'imagerie en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) à droite. Source : Felten & Shetty, 2011.

Décrit comme un centre réflexe visuel, le CS a largement été étudié chez le primate non humain ainsi qu'à travers d'autres espèces via l'utilisation de techniques d'anatomie et d'électrophysiologie (Moschovakis, 1996; Krauzlis et al., 2004). Ces études ont permis de mettre en évidence l'organisation laminaire de cette structure visuelle, cette dernière étant divisée en 7 couches anatomiquement différentes : les trois couches supérieures sont dites superficielles, les deux couches suivantes sont dites intermédiaires et enfin les deux dernières sont dites profondes (Tardif & Clarke, 2002) (voir Figure 13). Ces 7 couches sont regroupées en deux régions fonctionnelles : une région superficielle (couches 1 à 3) dont la fonction est exclusivement dédiée au traitement visuel et une région profonde (couches 4 à 7) multisensorielle qui contribue au contrôle des mouvements orientés des yeux et de la tête en réponse à des stimuli sensoriels (Stein, Stanford and Rowland, 2009; Wurtz, McAlonan, Cavanaugh et al., 2011; White, Marino, Boehnke et al., 2013). Les couches superficielles reçoivent des afférences sensorielles en provenance de la rétine (voie rétino-tectale), du cortex visuel strié (V1) et extrastrié (V2-V3-V4) et de l'aire oculomotrice frontale (Kuypers &



Lawrence, 1967; Wurtz & Goldberg, 1972; Kunzle & Akert, 1977; Sommer & Wurtz, 2000). Le nombre de fibres rétino-tectales a systématiquement diminué au cours de l'évolution face à l'élaboration croissante du système géniculostrié. Les ratios de fibres rétinienne se projetant sur le CS et le CGL sont en effet passés de 3:1 chez le hamster à 2:1 chez le rat et enfin 1:8 chez le macaque rhésus (Schiller & Malpeli, 1977). Les neurones des couches superficielles répondent à un large rang de stimulations visuelles en mouvement ou transitoire, indépendamment de l'orientation du stimulus, de la taille, de la forme ou de la vitesse du mouvement (Cynader & Berman, 1972; Wurtz & Goldberg, 1972). Les réponses de ces neurones ont été montrées comme étant augmentées lorsque l'attention se dirige vers un stimulus inattendu. Les couches intermédiaires et profondes du CS reçoivent quant à elles des afférences sensorielles à la fois visuelles, auditives et somatosensorielles. Les couches intermédiaires contiennent en effet des neurones visuels et visuomoteurs déchargeant avant le déclenchement des saccades (Ma, Graybiel and Wurtz, 1991), les couches profondes étant quant à elles constituées de neurones répondant à des stimuli sensoriels multimodaux (somatosensoriels, auditifs et visuels) (Sparks & Hartwich-Young, 1989). Les cibles des neurones du CS sont pour la plupart des structures sous-corticales : formation réticulée, colliculus inférieur, thalamus et moelle épinière. Les neurones du CS exercent également leur influence sur des structures des ganglions de la base (GB) (McHaffie et al., 2005) ainsi que sur deux structures impliquées dans la vision : le CGL et le pulvinar (Benevento & Fallon, 1975; Munoz & Coe, 2011).

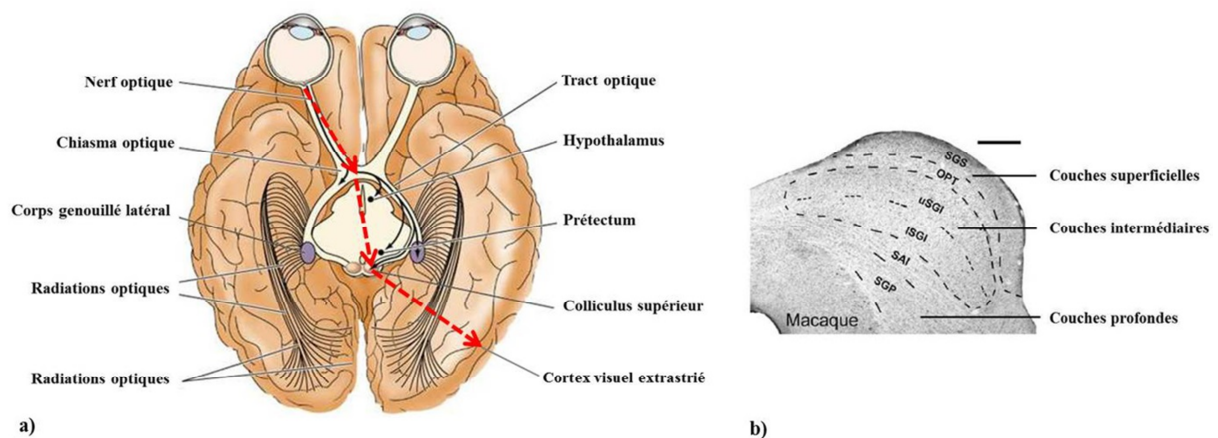


Figure 13. a) Représentation générale de la voie rétino-tectale (flèches rouges en pointillé). b) Coupe frontale du colliculus supérieur médian chez le macaque représentant son organisation laminaire : les couches SGS correspondent aux couches superficielles, les couches uSGI et iSGI correspondent aux couches intermédiaires et les couches SAI et SGP aux couches profondes. Source : images modifiées des études de May, 2006 et Coubard et al., 2014.

L'information visuelle sera définie par sa localisation dans le champ visuel et une carte sensorielle topographique sera construite dans la couche supérieure du CS (DuBois & Cohen, 2000; Schneider & Kastner, 2005; Kaytal, Zughni, Greene et al., 2010) : les parties supérieure et inférieure du champs visuel sont représentées médialement et latéralement respectivement, la fovéa et la périphérie du champ visuel étant quant à elles représentées antérieurement et postérieurement respectivement (Cynader & Berman, 1972; Wurtz & Goldberg, 1972). Cette rétinitopie a été démontrée chez de nombreuses espèces de vertébrés inférieurs et a été mise en évidence dernièrement chez l'homme (Kaytal et al., 2010). Il s'en suivra une modification de l'activité neuronale au sein de la couche profonde du CS, couche au sein de laquelle le champ d'exploration visuelle est représenté sous la forme d'une carte motrice (Sparks, 1988; Lee, Helms, Augustine et al., 1997; Tardif & Clarke, 2002). La saccade s'effectue vers une position du champ visuel qui correspond à la région active de la carte motrice. Il existe donc des cartes topographiquement organisées de l'espace moteur et de l'espace sensoriel. Ces cartes contiennent de grossières représentations orthogonales de l'amplitude et de la direction des saccades.

L'exécution d'une saccade ne nécessitant pas obligatoirement que les informations visuelles aient auparavant été traitées par le cortex visuel, les efférences du CS contournent l'aire visuelle primaire et se projettent directement sur les aires visuelles extrastriées, constituant ainsi la voie « rétino-tectale » (voir Figure 13).

#### **I.2.1.4. L'aire primaire visuelle V1**

Le cortex visuel primaire ou cortex strié - aire V1 - aire 17 de Brodmann, est la seule aire du cortex visuel à recevoir directement l'information de la rétine par l'intermédiaire du CGL (Zeki, 1978).

Situé au niveau du lobe occipital, le cortex visuel occupe 18% de la surface corticale totale. Bien défini anatomiquement par sa position le long de la scissure calcarine et par la présence de stries le long de sa surface corticale, le cortex visuel primaire est composé de 6 couches laminaires numérotées, la couche 4 étant elle-même subdivisée en 3 couches : 4A, 4B et 4C. La couche 4C a également été subdivisée à son tour en 4C $\alpha$  et 4C $\beta$  (Lund, 1988; Hendry & Yoshioka, 1994). Alors que la première (4C $\alpha$ ) reçoit des projections provenant des couches magnocellulaires du CGL, la seconde (4C $\beta$ ) reçoit des projections en provenance des couches parvocellulaires du CGL. Les couches koniocellulaires projettent quant à elles leurs axones vers les couches 2 et 3 de V1 (Merigan & Maunsell, 1993). Les aires visuelles de V1 à



V4 sont organisées, tout comme le CGL et le CS, de façon rétinotopique : les informations venant du centre du champ visuel (fovéa) sont traitées par la partie postérieure de V1 et celles provenant de la périphérie du champ visuel sont traitées par sa partie antérieure. La représentation du champ visuel est inversée : le champ visuel supérieur se projette sur la partie inférieure de V1 (au-dessous de la scissure calcarine) et le champ visuel inférieur se projette sur sa partie supérieure (au-dessus de la scissure calcarine). Cette représentation se poursuit au-delà de l'aire V1 dans les aires visuelles extrastriées, assurant une analyse de plus en plus globale de l'information visuelle (Zeki, 1978).

A partir de V1 deux grandes voies visuelles anatomiquement et fonctionnellement différentes sont observées : la voie occipito-temporale ou voie ventrale, sous-tendant l'identification des objets et la voie occipito-pariétale impliquée dans les relations spatiales entre les objets et la poursuite visuelle d'objets en mouvement (Ungerleider & Haxby, 1994). Les fonctions de ces deux voies sont liées aux propriétés de leurs cellules, la voie ventrale étant majoritairement constituée de cellules parvocellulaires impliquées dans le traitement de la couleur et de la forme permettant ainsi la représentation de l'objet et son identification consciente et la voie dorsale étant composée en majeure partie de cellules magnocellulaires, impliquées dans le traitement du mouvement (Livingstone & Hubel, 1988). A noter toutefois que ces deux voies ne sont pas totalement indépendantes (Merigan & Maunsell, 1993).

De plus, comme expliqué auparavant la vision est meilleure au sein de la région fovéale. Cette région est surreprésentée par rapport à la périphérie au sein de V1. On parle de facteur de magnification corticale. Ainsi, un stimulus présenté en fovéa occupera une zone plus grande dans le cortex visuel qu'un stimulus localisé en périphérie. Ce facteur de magnification est proportionnel à l'acuité visuelle (voir Figure 14) (Cowey & Rolls, 1974; Brewer & Barton, 2012a).

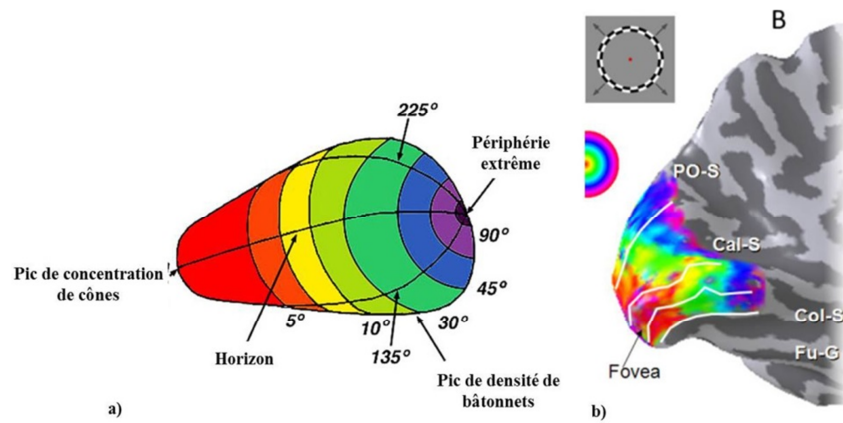


Figure 14. a) Illustration de la magnification corticale au sein de V1 : surreprésentation de la partie fovéale du champ visuel au sein de l'aire visuelle primaire V1 controlatérale. b) Organisation rétinotopique en terme d'excentricité dans V1. Le jeu de couleur traduit la correspondance entre la position du champ visuel et sa projection au sein du cortex. Sources : Brewer & Barton, 2012a ; Hubel, 1994.

Le comportement de V1 est très similaire à celui de la voie parvocellulaire. On observe, en effet, une faible sensibilité pour les basses valeurs de contraste (Wandell, 1995). Sa réponse augmente de façon monotone avec le contraste dès qu'il dépasse les 6% (Tootell, Reppas, Kwong et al., 1995; Boynton, Engel, Glover et al., 1996). L'aire V1 ne présente pas non plus de forte sensibilité au mouvement, sa réponse étant la même pour un objet en mouvement ou stationnaire (Tootell et al., 1995), sa réponse décroissant même linéairement avec la vitesse du mouvement (Chawla, Phillips, Buechel et al., 1998). Enfin, Engel et collaborateurs ont mis en évidence l'implication de V1 dans la perception des couleurs (Engel, Zhang and Wandell, 1997).

La quasi-totalité de l'information visuelle passe donc par l'aire visuelle primaire V1 (hormis la voie retino-tectale) avant d'être distribuée vers les autres aires visuelles, expliquant ainsi le rôle critique que joue V1 dans le traitement de l'information visuelle (Felleman & Van Essen, 1991).

### ***1.2.2. Effet du vieillissement normal sur le traitement de l'information visuelle***

En parallèle des déficits cognitifs classiquement observé au cours du vieillissement normal, des troubles visuels liés à l'âge ont été fréquemment reportés dans la littérature, ces derniers impactant la qualité de vie des personnes âgées. Une dégradation de nombreuses fonctions visuelles a, en effet, été observée touchant, entre autres, la sensibilité au

mouvement, le traitement des fréquences spatiales ou encore la sensibilité au contraste de luminance. Cette altération n'est pas uniquement liée aux changements des propriétés optiques de l'œil (Elliott, Whitaker and MacVeigh, 1990; Owsley, 2011), mais résulte également de changements neuronaux liés à l'âge survenant le long du parcours visuel, soit au niveau de la rétine (altération des photorécepteurs et des cellules ganglionnaires), au niveau cortical et enfin sous-cortical. Des études en électrophysiologie effectuées sur des modèles animaux ont en effet démontré que de nombreux aspects des réponses neuronales et comportementales, tels la latence (Wang, Zhou, Ma et al., 2005; Yu, Wang, Fu et al., 2005; Ball, Edwards and Ross, 2007), la discrimination des couleurs (Knoblauch, Saunders, Kusuda et al., 1987; Knoblauch, Vital-Durand and Barbur, 2001), la sensibilité à la vitesse/au mouvement (Atchley & Andersen, 1998; Yang, Zhang, Liang et al., 2009) ou encore la sensibilité au contraste (Yang, Liang, Li et al., 2008) se modifiaient avec l'âge le long des multiples étapes du parcours visuel. Néanmoins, au stade actuel, nous ne savons pas encore exactement de quelles manières les traitements visuels corticaux et sous-corticaux sont affectés par le vieillissement normal.

L'altération de la voie parvocellulaire (P) au cours du vieillissement normal est, à ce jour, bien établie (Owsley, Sekuler and Siemsen, 1983; Elliott, 1987; Elliott et al., 1990; Elliott & Werner, 2010). A contrario, l'influence de l'âge sur la voie magnocellulaire (M) est bien moins documentée. Bien que certaines études suggèrent une préservation de cette voie avec l'âge, une perte sélective de la sensibilité au contraste pour les basses fréquences spatiales a été mise en évidence (Elliott, 1987; Elliott et al., 1990; Lux, Marshall, Thimm et al., 2008; Bordaberry, Lenoble and Delord, 2012; Allard, Renaud, Molinatti et al., 2013), laissant présager d'un dysfonctionnement de la voie M au cours du vieillissement normal. Bordaberry et collaborateurs mettent en effet en évidence un dysfonctionnement important du système P associé à une altération plus faible mais existante de la voie M, cette dernière semblant s'accroître avec l'âge (Bordaberry et al., 2012). L'ensemble de ces résultats controversés, concernant la préservation ou non de la voie M au cours du vieillissement normal pourrait, en partie, être dû au fait que ces données proviennent uniquement d'études en psychophysique.

### ***1.2.3. Troubles visuels dans la maladie de Parkinson***

De nombreux dysfonctionnements visuels touchent les patients souffrant de MP. Il a, en effet, été reporté que 78% des patients parkinsoniens se plaignait au moins d'un symptôme visuel au cours de la maladie (Archibald, Clarke, Mosimann et al., 2011; Urwyler, Nef, Killen et al., 2014; Urwyler, Nef, Muri et al., 2015).

Des perturbations du système visuel ont été détectées, comme le rapporte l'étude princeps de Bodis-Wollner et Yahr (Bodis-Wollner & Yahr, 1978) montrant des potentiels évoqués visuels (VEP - Visual Event Potential) induits par la présentation de grilles sinusoïdales de fréquences spatiales moyennes dont les latences s'avèrent être anormalement plus longues chez les patients atteints de MP en comparaison de celles enregistrées chez les contrôles. La mise en évidence d'un possible problème de conduction du système visuel chez ces patients parkinsoniens fut à l'époque assez surprenante, au vu de la conception que l'on sait aujourd'hui erronée de la MP comme étant une maladie affectant essentiellement la motricité. Au vu de ces résultats, les auteurs de l'étude ont émis l'hypothèse d'une influence indirecte des GB dans la génération des VEPs, en particulier par le biais du réseau impliquant le striatum, la SN, le CS et le cortex visuel. Ce résultat a été par la suite affiné à l'aide de stimuli aux fréquences spatiales moyennes, les fréquences basses étant peu affectées (Tartaglione, Pizio, Bino et al., 1984; Bodis-Wollner, 1990; Wang, Kuroiwa and Kamitani, 1999; Bandini, Pierantozzi and Bodis-Wollner, 2001; Archibald, Clarke, Mosimann et al., 2009). Les mêmes résultats sont également retrouvés chez le singe (Ghilardi, Bodis-Wollner, Onofrij et al., 1988) et le rat (Bodis-Wollner, Yahr and Mylin, 1984) suite à une réduction pharmacologique des systèmes dopaminergiques.

Des études ultérieures ont permis de mieux caractériser les troubles visuels dont souffrent les patients parkinsoniens.

#### *Troubles ophtalmologiques*

A l'aide des tableaux ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) (ETDRSGroup, 1991) et Snellen (Snellen, 1862) permettant d'évaluer l'acuité visuelle (la capacité à discerner un objet situé le plus loin possible) d'un individu, des études ont mis en évidence des performances chez les patients parkinsoniens inférieures à celles de leurs contrôles (Jones, Donaldson and Timmings, 1992; Repka, Claro, Loupe et al., 1996; Uc, Rizzo, Anderson et al., 2005). L'altération de l'acuité visuelle observée dans la MP ne semble pas être corrigée par les traitements dopaminergiques (Archibald et al., 2011).

Hormis l'acuité visuelle, de très nombreux troubles ophtalmologiques caractérisent la MP. Sont le plus fréquemment observés :

- Une vision de près altérée.
- Une vision floue.
- Une fatigue oculaire (stades moyens).
- Un strabisme : désalignement des yeux engendrant une vision double en raison de l'incapacité à supprimer la vision centrale de l'œil dévié (stade sévère).
- Une extropie : œil se tournant vers l'extérieur.
- Une réduction de la convergence : capacité des yeux à s'aligner exactement et suivre un objet en mouvement proche de soi et à l'écart de l'observateur.
- Une sensibilité à la lumière altérée.
- Un blépharospasme : contractions répétées et involontaires des muscles des paupières entraînant la fermeture des paupières de façon répétitive et incontrôlée, interférant avec la vision, accentué par le traitement dopaminergique.
- Un nystagmus : instabilité ou ataxie de la fixation oculaire de différents types selon le trouble et l'origine. Si le nystagmus est acquis via une dysfonction centrale, le patient n'est généralement plus capable de supprimer l'image générée par les mouvements oculaires anormaux ce qui donne lieu à de l'oscillopsie (perception pathologique d'instabilité du champ visuel) (Repka et al., 1996).

Le champ visuel des patients atteints de MP semble quant à lui être sans anormalités, aucune hémianopsie (perte de la vision de la moitié du champ visuel) n'est en général constatée, si ce n'est après traitement chirurgical pour pallidotomie.

### *Illusions et hallucinations*

Des illusions (interprétation visuelle erronée) et hallucinations (apparition d'une perception visuelle étrangère à toute existence réelle) sont fréquemment observées chez les patients, notamment avec l'évolution de la pathologie et sont supposées être en partie seulement la conséquence des traitements pharmacologiques (Diederich et al., 2009; Diederich, Stebbins, Schiltz et al., 2014).

### *Négligence spatiale*

Les patients souffrant de MP dont la pathologie est principalement latéralisée à gauche montrent un biais vers la droite lorsqu'on leur demande de placer une marque au milieu d'une ligne (tâche de bisection de ligne) (Lee, Harris, Atkinson et al., 2001; Laudate, Neargarder and Cronin-Golomb, 2013). Ce phénomène reflète une négligence spatiale vers la gauche,

soit de façon ipsilatérale au côté affecté par les symptômes moteurs de la maladie. En lien avec cette observation, les patients avec une latéralisation de la MP à gauche sembleraient percevoir les objets situés dans leur champ visuel gauche plus petits que ceux situés dans leur champ visuel droit (Harris, Atkinson, Lee et al., 2003) et ont des représentations visuelles réduites des embrasures de portes (Lee et al., 2001). Ces différences perceptuelles pourraient contribuer au phénomène de « freezing » dont souffrent les patients en s'approchant d'une porte (Weil, Schrag, Warren et al., 2016). Des lésions du CS chez le rat et le hamster ont été observées comme produisant de sévères négligences visuelles (Dean & Redgrave, 1984). Les analyses de mouvements oculaires montrent en accord avec cette observation que lors de recherche visuelle les patients avec une latéralisation de la MP à gauche explorent dans un premier temps l'hémichamp visuel droit, à contrario des contrôles sains et des patients avec une latéralisation de la maladie à droite qui explorent tout d'abord leur hémichamp visuel gauche (Ebersbach, Trottenberg, Hattig et al., 1996). De façon similaire, les patients avec une maladie latéralisée à gauche présentent des latences plus longues pour les saccades effectuées vers des cibles situées à gauche vs. à droite (Ventre, Zee, Papageorgiou et al., 1992; Weil et al., 2016).

### *Perception des couleurs*

Au niveau de la perception des couleurs, une absence de consensus est observée en ce qui concerne les patients parkinsoniens en début de maladie. En effet, alors qu'Armstrong avance une vision des couleurs non affectée chez ces patients (Armstrong, 2011), Müller et collaborateurs mettent en évidence des scores d'erreurs au test de Farnsworth-Munsell 100-Hue (test permettant de déterminer des anomalies de la vision des couleurs ainsi que l'aptitude à classer les couleurs dans un ordre de tonalité, de saturation et de clarté) (Farnsworth, 1943) chez les patients nouvellement diagnostiqués significativement plus élevés en comparaison des contrôles (Muller, Kuhn, Buttner et al., 1997). Ces erreurs pourraient, d'après ces auteurs, représenter des altérations spécifiques des mécanismes centraux du traitement visuel, induites par une déficience en dopamine du CGL et du cortex visuel (CV). Alors que pour certains auteurs cette vision anormale des couleurs semblerait affecter principalement les axes protan et deutane (rouge-vert) (Silva, Faria, Regateiro et al., 2005), d'autres études ont montré un plus grand déficit pour l'axe tritan (bleu-jaune) (Haug, Kollé, Trenkwalder et al., 1995), notamment chez les patients aux stades les plus avancés (Crevits, 2003). Leurs réponses évoquées aux stimuli chromatiques bleu-jaune présentent, en effet, une amplitude diminuée ainsi qu'une latence augmentée. Cette altération de la

discrimination des couleurs a été mise en évidence à travers une étude longitudinale comme étant corrélée à la sévérité de la MP (Muller et al., 1997), à l'âge ainsi qu'au déficit moteur (UPDRS - Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (Diederich, Raman, Leurgans et al., 2002; 2003; Movement-Disorder-Society-Task-on-Rating-Scales-for-Parkinson's-Disease, 2003). Néanmoins, aucun consensus ne ressort aujourd'hui sur la nature de ces anomalies de la vision de la couleur, rétinienne ou corticale, bien qu'il semblerait au vu des données que ce changement de sensibilité à la couleur soit multifactoriel (Weil et al., 2016).

### *Perception visuelle du mouvement*

Afin d'évaluer la perception visuelle des patients parkinsoniens (non déments) Uc et collaborateurs (Uc et al., 2005) ont employé au sein de leur étude le test « Useful Field Of View » (Edwards, Ross, Wadley et al., 2006). Ce test comprend 4 tâches d'identification visuelle de cibles : 1) rapidité de traitement (le sujet doit identifier une cible localisée en vision centrale), 2) attention divisée (le sujet doit identifier une cible localisée dans le champ visuel périphérique tout en identifiant une autre cible en vision centrale), 3) attention sélective (la cible périphérique du test 2 est entouré de distracteurs) et 4) attention divisée sélective (le sujet doit déterminer si deux cibles complexes présentées par paires en vision centrale sont les mêmes ou sont différentes). Afin de mesurer la perception du mouvement des patients, un cinquième test, le « Random dot cinematograms » (Rizzo, Anderson, Dawson et al., 2000) a été réalisé. Au cours de ce test, il est demandé au sujet d'identifier la forme d'un objet en mouvement présenté au sein de distracteurs. Des performances significativement plus faibles des patients parkinsoniens en comparaison de celles des groupes contrôles ont été mises en évidence pour l'ensemble de ces tests. A noter également que l'étude d'Armstrong (Armstrong, 2011) montre chez les patients parkinsoniens une difficulté à percevoir les stimuli en mouvement lorsque ce dernier est rapide. Des scores de discrimination de vitesse plus mauvais ont, en effet, été mis en évidence chez les patients parkinsoniens en comparaison des contrôles (Mosimann, Mather, Wesnes et al., 2004). Des traitements visuels ralentis ont été proposés comme pouvant entraîner ce déclin de la perception visuelle des changements rapides de stimuli visuels.

### *Aptitudes visuo-cognitives*

Des performances déficitaires dans les tâches impliquant des traitements visuels élaborés ont été mises en évidence chez les patients souffrant de MP. En effet, aux tâches de construction visuelle, où il est demandé au sujet de recopier une figure complexe puis de la redessiner cette fois-ci sans le modèle (test de la figure complexe de Rey-Osterrieth)

(Wechsler, 1939; Rey, 1941; Osterrieth, 1944), ou de reproduire un pattern en mosaïque à l'aide de cubes de couleurs (Blocks design subtest) (Kohs, 1923; Wechsler, 1939), le taux de réussite des patients parkinsoniens est significativement diminué (Uc et al., 2005). Des mesures objectives de potentiels évoqués visuels « primaires » (Visual Event Potential, VEPs) et « cognitifs » (Event Related Potential, ERPs) ont été employées par certains auteurs afin d'approfondir ces résultats (Antal, Pfeiffer and Bodis-Wollner, 1996; Sagliocco, Bandini, Pierantozzi et al., 1997; Wang et al., 1999; Antal, Keri, Dibo et al., 2002). Pour ce faire, des stimuli visuels ont été élaborés de manière à utiliser des paramètres de contrastes et fréquences spatiales pour lesquels les réponses visuelles primaires des patients parkinsoniens ne présentent que peu de déficits. Les différentes composantes des ERPs permettent d'identifier le niveau de traitement visuel impliqué : plus les latences sont longues et plus le niveau de traitement est profond. Les résultats obtenus ont montré que malgré une réponse sensorielle relativement normale, les amplitudes des ondes tardives des ERPs enregistrées chez les patients parkinsoniens étaient anormalement réduites par rapport à leurs groupes contrôles et ce, dès l'établissement du diagnostic de la maladie.

### *Mouvements oculaires*

Les saccades sont des mouvements traduisant une réponse motrice volontaire ou réflexe à une stimulation visuelle. Deux types de saccades sont à différencier : les saccades volontaires et les saccades réflexes, ces différentes saccades étant différemment déclenchées et affectées dans la MP.

Les saccades volontaires sont générées de façon interne en l'absence de tous stimuli déclencheur et sont sous-tendues par le CS sous le contrôle du champ oculomoteur frontal (frontal eye field, FEF) et du champ oculomoteur supplémentaire localisés au niveau du cortex préfrontal (Hikosaka & Wurtz, 1989; Gaymard, Ploner, Rivaud et al., 1998; Dias & Segraves, 1999). Des travaux ont mis en évidence des différences notables concernant les saccades initiées volontairement par les patients parkinsoniens en comparaison de contrôles. Il a en effet été établi que ce type de saccade est perturbé chez les patients parkinsoniens présentant une hypométrie ainsi qu'une difficulté à initier ou supprimer volontairement leurs saccades (van Stockum, MacAskill, Anderson et al., 2008). La méta-analyse de 47 études réalisée par Chambers & Prescott (Chambers & Prescott, 2010) suggère, néanmoins, que les patients parkinsoniens initieraient des saccades plus rapidement que leurs contrôles lorsque les cibles à atteindre sont situées à de petites excentricités, alors que ces derniers seraient plus lents que leurs contrôles lorsque l'excentricité des cibles est large. Des difficultés à inhiber les



saccades, testé via les paradigmes d'antisaccades, ont été mises en évidence chez les patients parkinsoniens présentant des dyskinésies, la L-DOPA ayant été montrée comme majorant la latence d'inhibition de ce type de saccades (Terao, Fukuda, Yugeta et al., 2011). D'après Terao et collaborateurs (Terao, Fukuda, Ugawa et al., 2013), l'altération des saccades volontaires pourraient être causée par une inhibition excessive du CS due à l'hyperactivité des structures de sortie des GB et la diminution de l'activité du circuit cortex frontal-GB.

Une absence de consensus est rencontrée en ce qui concerne les saccades réflexes. Ces dernières sont déclenchées par l'apparition de stimuli visuels imprévisibles temporellement et spatialement entraînant une orientation de la tête et des yeux vers ce changement (Wurtz & Albano, 1980). Ces saccades sont sous-tendues par le CS et impliquent les cortex visuel et pariétal postérieur. Bien que certaines études rapportent des temps de réponse inchangés ou plus longs pour ces saccades réflexes dans la MP (White, Saint-Cyr, Tomlinson et al., 1983; Kimming, Haussmann, Mergner et al., 2002), une majorité d'entre elles met en évidence une facilitation de ces saccades, présentant des latences plus courtes chez les patients atteints de la MP en comparaison de leurs contrôles (Bekkering, Neggers, Walker et al., 2001; Briand, Hening, Poizner et al., 2001). L'étude de Terao et collaborateurs (Terao et al., 2011) montre, de plus, que le nombre de saccades « express », saccades tenant leur nom des latences courtes (80-120 ms) qui les caractérisent, est doublé sous l'effet de la L-DOPA, i.e. période « on-DOPA » vs. « off-DOPA ». Cette proportion augmentée de saccades « express » sous l'effet de la L-DOPA s'expliquerait par un déséquilibre de la balance des voies directe et indirecte du striatum survenant au cours de la MP. En effet, comme introduit auparavant, la déplétion dopaminergique survenant au cours de la MP entraîne une perturbation des voies directe et indirecte du striatum. Il s'en suit une majoration de l'inhibition exercée par les structures de sortie des GB sur ses cibles de projection, en particulier sur le CS, structure clef dans la génération des saccades, augmentant par conséquent l'inhibition ou ralentissant du moins l'initiation de saccades. L'administration artificielle de dopamine via la dopathérapie est supposée engendrer une perturbation encore plus importante de ce système. Il est en effet supposé que cette dernière pourrait soit renforcer l'activité inhibitrice soit altérer la voie contrôle, laissant ainsi place à l'émergence de ces saccades express. Ces mouvements anormaux pourraient ainsi être le reflet de dyskinésies oculomotrices (Terao et al., 2011; Terao et al., 2013).

### *Sensibilité aux contrastes*

A l'aide des tableaux Pelli-Robson (Pelli, Robson and Wilkins J, 1988) (Uc et al., 2005) et de tableaux similaires au Snellen mais dont le contraste des lettres varie (Regan & Neima, 1984), des difficultés à percevoir les lettres lorsque le contraste est moyen ou faible ont été mises en évidence auprès de patients parkinsoniens. Cette perturbation au niveau des fréquences spatiales moyennes différencie les patients parkinsoniens des sujets âgés, l'effet de l'âge se répercutant principalement sur les hautes fréquences spatiales (Diederich et al., 2002). Ces déficits ont été décrits plus précisément dans d'autres travaux utilisant des stimuli tels que des grilles sinusoidales générées par ordinateur, confirmant cette altération de la sensibilité aux contrastes dans une grande variété de fréquences spatiales (Bodis-Wollner, Marx, Mitra et al., 1987; Regan & Maxner, 1987; Bulens, Meerwaldt, van der Wildt et al., 1989; Bodis-Wollner, 1990; Wang et al., 1999; Bandini et al., 2001; Diederich et al., 2002). Dans l'étude de Regan et Maxner (Regan & Maxner, 1987) notamment, il était demandé aux sujets dans un premier temps d'ajuster le contraste d'un écran à l'aide d'un bouton jusqu'à ce que celui-ci soit différent d'un écran blanc, permettant ainsi de mesurer un premier indice de détection appelé « flicker threshold ». Dans un second temps les sujets devaient continuer d'ajuster le contraste de l'écran jusqu'à ce que ces derniers puissent percevoir des barres traversant l'écran, déterminant ainsi un second seuil d'identification appelé cette fois-ci le « pattern threshold ». Les barres étaient présentées avec différentes orientations afin de mesurer l'implication corticale dans les déficits observés, les informations d'orientation n'étant codées qu'à partir du cortex visuel strié au sein duquel se localisent les neurones répondant spécifiquement à une orientation donnée. Cette étude a permis de confirmer l'augmentation des seuils de détection chez les patients souffrant de MP (sous L-DOPA) et a montré un déficit particulièrement marqué pour les barres présentées horizontalement. Cette sensibilité à l'orientation sera largement confirmée ultérieurement (Bulens et al., 1989; Lieb, Brucker, Bach et al., 1999). Ce déficit de sensibilité au contraste s'est révélé être indépendant de l'acuité visuelle des patients (Regan & Maxner, 1987). Cette dépendance de la perte visuelle aux fréquences spatiales combinée à la préservation de l'acuité visuelle pourrait s'expliquer par le fait que la MP affecte préférentiellement la voie visuelle rétine-cortex via les couches magnocellulaires du CGL. Quant à la perte préférentielle de la sensibilité au contraste pour les barres horizontales, il a été suggéré que celle-ci pourrait être liée à une anomalie fonctionnelle du cortex strié et une préservation relative du cortex extrastrié.

En conclusion, cette modification de la sensibilité au contraste spatio-temporel semble être liée au déficit en dopamine. Une amélioration de la sensibilité au contraste est en effet

constatée lors de la phase « on-DOPA » vs. « off-DOPA », les performances des patients se rapprochant de celles des contrôles (Uc et al., 2005). Toutefois, ce déficit de sensibilité au contraste a été reconnu comme se majorant progressivement avec l'aggravation de la pathologie, l'âge, la durée de la maladie et le niveau de déficit moteur (UPDRS) (Movement-Disorder-Society-Task-on-Rating-Scales-for-Parkinson's-Disease, 2003). Pour finir, ce déficit a été montré comme contribuant aux altérations de perception spatiale, de mouvement ainsi que d'attention (Uc et al., 2005).

Tout comme certains troubles non-moteurs décrits auparavant (REM-RBD, hyposmie, dépression, somnolence diurne excessive ou encore constipation), certains de ces déficits visuels apparaissent tôt dans l'évolution de la MP (Antal et al., 2002; Postuma, Lang, Massicotte-Marquez et al., 2006) et comme grand nombre de symptômes non-moteurs, leur(s) cause(s) et leur(s) origine(s) n'ont à ce jour été que très peu étudié. Il s'avère donc actuellement important de comprendre les origines et les causes de ces derniers. En effet, si l'apparition précoce de ces symptômes visuels est confirmée, ces derniers pourraient potentiellement permettre de dépister plus précocement la MP. Concernant leurs origines et causes, deux hypothèses prédominent, la première impliquant un niveau précoce du système visuel, la rétine, la seconde mettant en jeu une structure sous-corticale profonde, le CS.

#### **I.2.3.1. Déplétion dopaminergique au sein de la rétine**

Tel qu'introduit précédemment, une première hypothèse impliquant un niveau très précoce de déficit visuel, à savoir la rétine, permet d'expliquer certains déficits visuels observés au cours de la MP.

Malgré l'absence de consensus, de nombreuses études de tomographie en cohérence optique (Optical Coherence Tomography, OCT), une technique non invasive d'imagerie structurale à haute résolution de la rétine permettant d'accéder à ses différentes couches, ont mis en évidence des différences structurelles au niveau de la rétine chez les patients parkinsoniens (Inzelberg, Ramirez, Nisipeanu et al., 2004; Altintas, Iseri, Ozkan et al., 2008; Hajee, March, Lazzaro et al., 2009; Cubo, Doumbe, Martinez-Martin et al., 2014; Garcia-Martin, Rodriguez-Mena, Satue et al., 2014). La couche des fibres optiques nerveuses rétinienne semblerait, en effet, être amincie dès deux ans de pathologie (Inzelberg et al., 2004; Yu, Feng, Xiang et al., 2014), voire dès le stade *de novo* (Hajee et al., 2009), cette réduction semblant toucher plus spécifiquement les cadrans supérieur, nasal, temporal et

inférieur (Altintas et al., 2008) et être plus marquée du côté controlatéral à la MP (La Morgia, Ross-Cisneros, Hannibal et al., 2011). Aucune corrélation entre la durée de la maladie et l'épaisseur de la couche des fibres optiques nerveuses rétinienne n'a été reporté (Inzelberg et al., 2004; Cubo et al., 2014). Une corrélation entre l'épaisseur de cette couche et la sévérité de la pathologie (évaluée via l'UPDRS (2003; Goetz, Fahn, Martinez-Martin et al., 2007)) a toutefois été observée (Altintas et al., 2008; Cubo et al., 2014), l'épaisseur fovéale ayant été avancée comme pouvant permettre de prédire la sévérité de la MP (Garcia-Martin et al., 2014). Une étude récente alliant la technique d'OCT à l'électrophysiologie visuelle a montré que la morphologie rétinienne pourrait constituer un indicateur fiable pour le diagnostic de la MP (Miri, Glazman, Mylin et al., 2016). Certaines études, à l'inverse ne montrent aucune différence significative d'épaisseur au niveau de la couche des fibres optiques nerveuses rétinienne entre les sujets contrôles et les individus atteints de MP (Aaker, Myung, Ehrlich et al., 2010). Aucun réel consensus ne semble donc ressortir au sein de la littérature concernant l'impact de la MP sur la structure de la rétine.

Néanmoins, avec une résolution de 3 à 5 microns, l'OCT ne permet pas de différencier les différents types cellulaires. Des études effectuées chez l'animal, soit le rat, le chat et le primate humain et non-humain, ont montré l'existence d'une sous-catégorie de cellules rétinienne, les cellules amacrine A18, ces dernières étant des neurones dopaminergiques (Kolb, Cuenca, Wang et al., 1990; Tatton, Kwan, Verrier et al., 1990) (Witkovsky, 2004) (voir Figure 15). Bien que de faible densité, le rôle de ces neurones pourrait néanmoins être crucial de par leur importante arborisation dendritique et les connexions axonales qui les relient entre elles, ainsi qu'aux cellules bipolaires et autres cellules amacrine (Pourcho, 1982; Kolb et al., 1990).

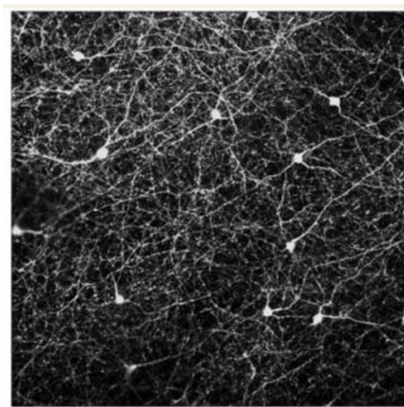


Figure 15. Cellules dopaminergiques de rétine de rat visualisées par coloration immunocytochimique au moyen d'anticorps contre la tyrosine hydroxylase. Source : Archibald et al., 2009.

Au niveau fonctionnel, les cellules A18 modulent le champ récepteur des cellules ganglionnaires, permettant ainsi d'ajuster la sensibilité optimale aux contrastes spatiaux (Bodis-Wollner, 2003). Une étude post-mortem de la rétine de patients parkinsoniens n'ayant reçu aucun traitement à la L-DOPA dans les heures précédant leur décès, a permis de mettre en évidence une concentration de dopamine et de ses métabolites plus faibles en comparaison des sujets contrôles ou d'autres patients ayant recours à un traitement L-DOPA au cours des 15 heures précédant le décès (Harnois & Di Paolo, 1990). Cette réduction du contenu dopaminergique de la rétine a été confirmée chez le singe ayant subi une lésion dopaminergique via injection de MPTP (1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine) et présentant par conséquent tous les symptômes moteurs associés à la lésion (Ghilardi, Chung, Bodis-Wollner et al., 1988; Ghilardi, Marx and Marchettini, 1988), tout comme chez la souris ayant subi le même traitement (Tatton et al., 1990). La mise en évidence de cette dénervation dopaminergique pourrait expliquer les problèmes fonctionnels de la rétine observés chez les patients parkinsoniens à l'aide d'un électrorétinogramme (ERG), ce dernier mesurant la réponse électrique de la rétine à une stimulation lumineuse. Les ERGs enregistrés auprès de patients parkinsoniens, montrent, en effet, une diminution de l'amplitude et une augmentation de la latence de l'onde b, cette dernière étant supposée refléter l'activité des couches internes de la rétine. Chez le singe MPTP une anomalie au niveau de l'onde a, liée à l'activité des photorécepteurs, s'ajoute à celle de l'onde b précédemment observée. Une étude récente montre que la couche interne de la rétine de patients parkinsoniens contiendrait des agrégats d' $\alpha$ -synucléine mal repliée ainsi que phosphorylée (Beach, Carew, Serrano et al., 2014), témoignant des altérations rétinienne dans la pathologie.

Aucun lien fonctionnel formel n'a néanmoins pu être établi entre le dysfonctionnement dopaminergique rétinien et l'ensemble des problèmes visuels observés chez les patients parkinsoniens (Archibald et al., 2009). Comme le souligne Bodis-Wollner (Bodis-Wollner, 2003) ce déficit dopaminergique de la rétine ne peut, à lui seul, expliquer l'ensemble des déficits visuels présents chez les patients atteints de MP. Hormis l'acuité visuelle, l'ensemble des déficits visuels décrits auparavant peuvent être relié au dysfonctionnement des systèmes visuels centraux. En effet, les informations de contraste et d'orientation sont traitées par le cortex visuel strié (V1), la perception visuelle par les aires visuelles extra-striées (V2-V3) et le mouvement met en jeu les aires médio-temporales (V5). Quant aux tests visuo-cognitifs, ces derniers impliquent les structures se situant en fin de traitement visuel : le cortex inféro-temporal, le cortex temporal, l'aire médio-temporale et la partie postérieure du cortex pariétal. La négligence visuelle est, elle, sous-tendue par des lésions des voies centrifuges dorsales

impliquant les cortex occipital et pariétal ainsi que le CS et le striatum. Pour finir, les saccades réflexes sont générées par le CS, qui pour rappel détecte l'apparition-disparition, tout comme le mouvement d'un stimulus visuel saillant afin de le positionner en vision centrale permettant ainsi l'exécution de traitements visuels plus élaborés. Les saccades volontaires quant à elles, mettent en jeu un réseau plus complexe incluant le CS mais également le champ oculomoteur frontal (frontal eye field, FEF), structure oculomotrice corticale.

L'état de fonctionnement de ces structures y compris dans un analogue animal mimant la MP n'a, à notre connaissance, que très peu été étudié, en dehors des travaux cliniques très descriptifs précédemment détaillés. Ceci nous amène à présent à une deuxième hypothèse alternative aux troubles rétinien, peu explorée dans la littérature mais potentiellement explicative de certains troubles visuels survenant au cours de la MP, cette dernière impliquant une structure sous-corticale, le CS.

#### **1.2.3.2. Déplétion dopaminergique au sein de la substance noire compacte**

Il est à présent largement reconnu que les troubles moteurs de la MP proviennent de la dégénérescence des neurones dopaminergiques mésencéphalique, cette dernière perturbant le fonctionnement de l'ensemble du réseau des GB et des structures qui lui sont associées. Toutefois, même si les études neuro-anatomiques restent actuellement peu nombreuses, nous savons qu'il existe un réseau de connexions entre les structures visuelles corticales et sous-corticales et les GB, dont la fonction reste toujours débattue.

Le cortex strié des mammifères (V1) se projette vers la région dorso-médiale du striatum (Lopez-Figueroa, Ramirez-Gonzalez and Divac, 1995), mais cette voie semble être peu significative chez le singe, voire inexistante selon la technique d'étude utilisée (Kemp & Powell, 1970; Saint-Cyr, Ungerleider and Desimone, 1990). La taille des projections cortico-striatales s'élargit si l'on considère respectivement les cortex visuels extra-striés (V2-V4), médio-temporal et temporal inférieur. A l'instar des autres boucles corticales vers les GB, celles-ci sont topographiquement organisées en boucles fermées via le thalamus (Kemp & Powell, 1970; Saint-Cyr, Taylor and Nicholson, 1995; Middleton & Strick, 1996; Silkis, 2007).

D'autre part, des évidences anatomiques ont mis en évidence que cette organisation en boucle, reliant le cortex aux GB, pouvait également se retrouver pour un grand nombre de structures sous-corticales incluant le CS (McHaffie et al., 2005). A l'aide des techniques de

traçage neuro-anatomique et d'électrophysiologie, il a en effet été montré chez le rat, le chat et le primate que le CS se projette vers les principales structures d'entrées des GB, comme le NST, la SNc ou encore le striatum (Comoli, Coizet, Boyes et al., 2003; McHaffie, Jiang, May et al., 2006; Coizet, Graham, Moss et al., 2009; May, McHaffie, Stanford et al., 2009). De plus chez le rat, ce réseau neuronal permet la transmission d'informations visuelles (Coizet, Comoli, Westby et al., 2003; Dommett, Coizet, Blaha et al., 2005; Coizet et al., 2009; Schultz, Kitamura, Post-Uiterweer et al., 2009). Contrairement aux boucles reliant le cortex aux GB, le relais thalamique est situé à l'entrée de ces boucles sous-corticales (voir Figure 16). Les structures du mésencéphale et du rhombencéphale, incluant les colliculi supérieurs et inférieurs (Krout, Loewy, Westby et al., 2001; Krout, Belzer and Loewy, 2002), le noyau périaqueducal gris (Krout & Loewy, 2000), le noyau pédunculo-pontin (Erro & al., 1999), l'aire cunéiforme et le complexe parabrachial (Krout & Loewy, 2000) fournissent des afférences aux structures d'entrée des GB via un relais situé au niveau du complexe intralaminare de la ligne médiane du thalamus. En retour une projection directe en provenance des structures de sortie des GB vers chacune de ces structures du mésencéphale et rhombencéphale est observée (Schneider, 1986; Yasui, Nakano, Kayahara et al., 1991; Deniau & Chevalier, 1992; Redgrave, Marrow and Dean, 1992; Takada, Tokuno, Ikai et al., 1994; Kirouac, Li and Mabrouk, 2004; Takakusaki, Saitoh, Harada et al., 2004). Cette organisation en boucle fermée avec les GB et le CS a été démontrée comme étant robuste (May & Hall, 1984).

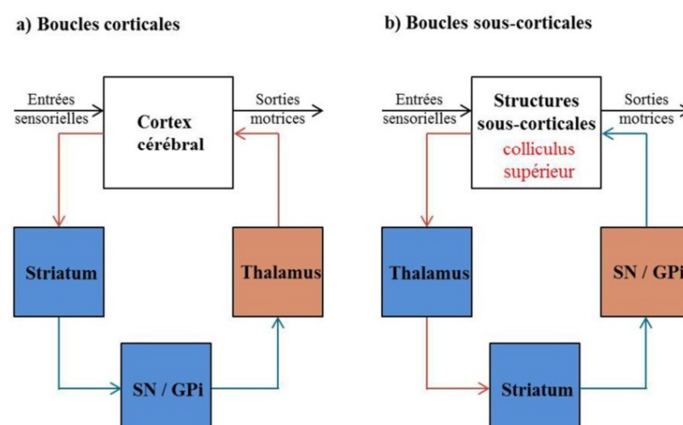


Figure 16. Boucles sensori-motrices corticales (a) et sous-corticales (b) impliquant les ganglions de la base (GB). a) Au sein des boucles corticales, le relais thalamique se situe sur le bras de retour de la boucle b) Au sein des boucles sous-corticales, le relais thalamique se situe en entrée des boucles. Les régions et connexions excitatrices sont en rouge, les régions et connexions inhibitrices sont en bleu. SN = substance noire, GPi = globus pallidus interne. Source : image adaptée de McHaffie et al., 2005.

Pour rappel, les couches composant le CS se distinguent d'un point de vue fonctionnel, les couches superficielles recevant des entrées visuelles unisensorielles en provenance de la rétine et les couches profondes des entrées visuelles, auditives et somatosensorielles de régions corticales et sous-corticales (Stein & Meredith, 1993; Sefton & Dreher, 1995). Les projections descendantes des couches profondes projettent directement vers les noyaux prémoteurs du rhombencéphale responsable de l'orientation du regard vers les cibles saillantes (Wurtz & Albano, 1980; Stein & Meredith, 1993). Les neurones des couches profondes répondent aux stimuli unisensoriels et multisensoriels (Stein & Meredith, 1993) et présentent des bouffées d'activité étroitement couplées à l'apparition de stimuli et à l'initiation de la réponse motrice (Jay & Sparks, 1987). En plus de ses connexions sensorimotrices, le CS est l'une des principales cibles de projection des noyaux de sorties des GB (Deniau & Chevalier, 1992; Redgrave et al., 1992; Takada et al., 1994; Jiang, Stein and McHaffie, 2003). Ces connexions sont traditionnellement considérées comme étant les voies principales à travers lesquelles le traitement de l'information au sein des GB influence les mécanismes moteurs du tronc cérébral, notamment dans le cadre du contrôle oculomoteur (Hikosaka, Takikawa and Kawagoe, 2000). En plus de leurs projections descendantes vers le pont et le bulbe rachidien, les couches superficielles et profondes du CS présentent également des projections ascendantes vers de le thalamus, incluant le noyau postéro-latéral (Abramson & Chalupa, 1988) et le complexe nucléaire intralaminaire de la ligne médiane (Chevalier & Deniau, 1984; Krout et al., 2001). Dans le contexte présent, il est intéressant de noter que les projections ascendantes du CS ciblent spécifiquement les régions du thalamus fournissant l'apport thalamique majeur aux deux structures d'entrée principales des GB (Feger, Bevan and Crossman, 1994; Takada et al., 1994; Van der Werf, Witter and Groenewegen, 2002). Cet arrangement suggère que le CS est une importante source d'afférence à la fois sensorielle et motrice, en plus d'être une cible principale des structures de sortie des GB. Ces relations d'« entrée-sortie » entre GB et CS sont caractérisées par des systèmes de boucles fermées possiblement indépendantes mais se chevauchant néanmoins.

Les couches superficielles et profondes du CS présentent ainsi une organisation en boucle similaire à celle reliant le cortex aux GB. On observe, en effet, trois principaux systèmes fonctionnellement ségrégués en boucles fermées, le premier prenant son origine au sein des couches superficielles du CS et les deux suivants au sein de ses couches profondes (voir Figure 17). Ces boucles se différencient principalement en fonction de leurs cibles thalamiques mais également selon la manière dont ces régions thalamiques connectent ensuite le striatum. On observe donc :



- Une boucle reliant les couches superficielles du CS au thalamus visuel extragéniculé : une projection ascendante majeure des couches superficielles du CS est dirigée vers le thalamus visuel (noyau postéro-latéral et pulvinar) (Abramson & Chalupa, 1988; Berson & Graybiel, 1991; Harting, Updyke and Van Lieshout, 2001), qui à son tour projette vers le putamen dorsolatéral et le noyau caudé (Harting et al., 2001) (voir Figure 17a). Le relais au sein du noyau postéro-latéral du thalamus constitue une voie à travers laquelle les entrées visuelles sous-corticales peuvent être directement mise à disposition du striatum (Takada, Itoh, Yasui et al., 1985; Takada et al., 1994; Harting et al., 2001). La topographie directe de la projection striatonigrale garantit aux informations visuelles en provenance du thalamus postéro-latéral d'être préférentiellement dirigées vers les parties latérales de la SNr et vers la SN *pars lateralis* (Gerfen & Wilson, 1996). C'est au sein de ces régions nigrales que les signaux liés à l'orientation visuelle sont le plus souvent observés (Hikosaka & Wurtz, 1983). Cette boucle visuelle se termine par une projection finale de retour à partir des régions nigrales vers les couches superficielles (et possiblement profondes) du CS (Harting, Huerta, Hashikawa et al., 1988; Redgrave, Marrow and Dean, 1992).
- Deux boucles reliant les couches profondes du CS aux noyaux intralaminaires du thalamus : des projections ascendantes des couches profondes du CS se projettent vers deux régions principales du thalamus, le complexe intralaminaire caudal (noyaux centromédian et parafasciculaire) (voir Figure 17b) et le groupe thalamique intralaminaire rostral (noyaux centrolatéral, paracentral et centromédial) (voir Figure 17c) (Chevalier & Deniau, 1984; Krout et al., 2001). Les noyaux intralaminaires caudaux et rostraux du thalamus projetant de manière topographique vers l'ensemble des territoires fonctionnels du striatum (Van der Werf et al., 2002), les projections « colliculo-thalamo-GB-colliculaires » impliquant ces sous-régions intralaminaires du thalamus pourraient par conséquent constituer des composants de boucles parallèles fonctionnellement indépendantes (voir Figure 17b/c). Deux différences dans le type de projections observées entre les fibres des noyaux intralaminaires caudaux et rostraux du thalamus et les neurones épineux moyens striataux supportent cette vision : i) les fibres individuelles des noyaux intralaminaires caudaux ont tendance à se regrouper en clusters permettant la mise en place de multiples contacts avec chaque neurone épineux moyen striatal (Ichinohe, Iwatsuki and Shoumura, 2001), et ii) les contacts synaptiques des noyaux intralaminaires caudaux apparaissent principalement sur les arbres dendritiques des neurones épineux moyens (Smith, Raju, Pare et al., 2004),

alors que les entrées synaptiques du groupe intralaminaire rostral (noyau centrolatéral) semblent prédominer sur les épines dendritiques (Ichinohe et al., 2001). Il est également important de noter que les terminaisons du complexe intralaminaire caudal sont dirigées préférentiellement vers la substance P positive des neurones épineux moyens et font contact avec de larges interneurons cholinergiques non épineux (Smith et al., 2004).

En résumé, trois systèmes à boucles sous-corticales fermées semblent exister, prenant leur origine au sein du CS, traversant les GB pour se finir à nouveau au sein du CS. Ces systèmes couvrent en grande partie des territoires se chevauchant au sein des GB, mais sont discernables de par leurs cibles thalamiques situées en entrée de boucle.

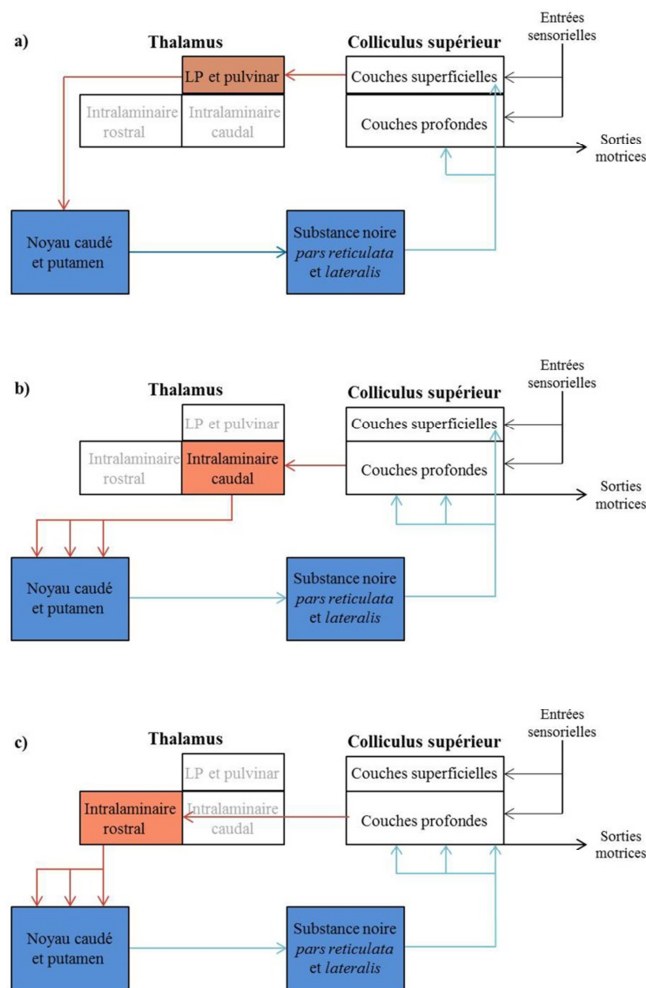


Figure 17. Principales boucles reliant le colliculus supérieur (CS) aux ganglions de la base (GB) : a) boucle reliant les couches superficielles du CS au thalamus visuel extragéniculé, b) boucle reliant les couches profondes du CS aux noyaux intralaminaires caudaux du thalamus, c) boucle reliant les couches profondes du CS aux noyaux intralaminaires rostraux du thalamus. Les régions et connexions activatrices sont en rouge, les régions et connexions inhibitrices sont en bleu. Source : image adaptée de McHaffie et al., 2005.

Du fait de ces connexions anatomiques étroites entre les GB et les structures visuelles telles que le cortex visuel ou le CS, il paraît ainsi légitime de se demander si, à l’image des troubles moteurs, la perte des neurones dopaminergiques centraux pourrait perturber la transmission et le traitement des informations visuelles, sous-tendant les déficits visuels observés chez les patients parkinsoniens. Ceci est d’autant plus pertinent pour le CS recevant une projection directe de la SNr et étant donc sous son influence directe. En effet, comme expliqué auparavant, l’hypothèse physiopathologique classique de la MP stipule que la perte des neurones dopaminergiques conduit à une augmentation du taux de décharge des structures de sortie des GB, telle que la SNr. Il en résulte une augmentation de l’inhibition exercée par les neurones GABAergiques de cette structure sur ses cibles de projection incluant le CS (voir Figure 18).

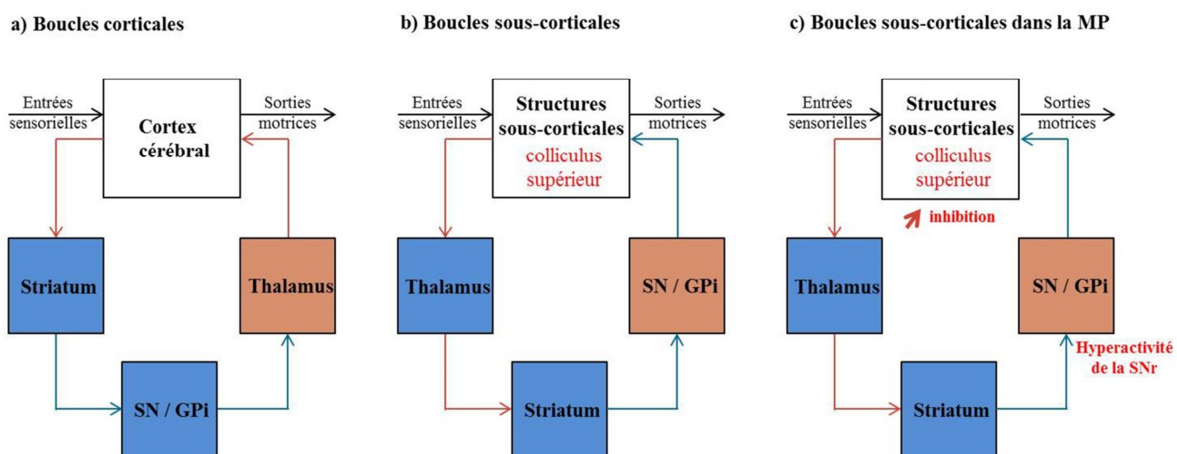


Figure 18. Boucles sensori-motrices corticales (a) et sous-corticales (b) impliquant les ganglions de la base (GB) chez le sujet sain. c) Perturbation des boucles sous-corticales chez le patient parkinsonien, mettant en évidence la haute probabilité pour les structures sous-corticales d’être influencées par l’hyperactivité de la SNr aux stades débutants de la maladie de Parkinson (MP). Les régions et connexions excitatrices sont en rouge, les régions et connexions inhibitrices sont en bleu. SN = substance noire, GPi = globus pallidus interne. Source : image adaptée de McHaffie et al., 2005.

L’implication des dénervations dopaminergiques rétinale ou cérébrale dans les déficits visuels observés dans la MP est à l’heure actuelle toujours débattue. Dans ce projet, nos hypothèses de travail s’appuient sur une dénervation dopaminergique centrale comme principale cause des déficits visuels, du moins en début de maladie. Cette supposition est basée sur une étude récente réalisée au sein de l’équipe (Rolland et al., 2013), utilisant un protocole d’électrophysiologie *in vivo* chez un modèle de rat parkinsonien anesthésié, ce dernier ayant permis de tester la capacité du CS à répondre à la présentation de flashes lumineux naturels. Dans ces conditions d’anesthésie, les neurones des couches intermédiaires

et profondes du CS se projetant vers les principales structures d'entrée des GB, ne répondent pas aux stimulations visuelles. Cependant, une sensibilité normale aux événements visuels peut être restaurée par des injections locales de bicuculline, un antagoniste des récepteurs GABA<sub>A</sub>, par le biais d'une canule couplée à l'électrode d'enregistrement. Ce protocole a permis de mettre en évidence que les rats ayant subi une lésion dopaminergique par injection de la neurotoxine 6-OHDA (6-hydroxydopamine), analogue hydroxylé de la dopamine (Ungerstedt, 1968) dans la SNc, présentaient des réponses visuelles exacerbées (voir Figure 19). Les réponses observées chez ces rats étaient, en effet, plus rapides, de plus grande amplitude et de plus longue durée en comparaison de celles enregistrées chez les rats contrôles ayant subi la même injection (voir Figure 20). Ces résultats ont suggéré qu'une neuro-adaptation s'est mise en place dans le CS suite à la lésion dopaminergique de la SNc, probablement pour compenser l'influence inhibitrice en provenance de la SNr, permettant ainsi de maintenir un fonctionnement normal. La réduction pharmacologique soudaine de cette influence inhibitrice anormale, exprimée par un impressionnant rebond sensoriel consécutif à l'injection de bicuculline a contribué à révéler cette plasticité dans le CS (voir Figure 20).

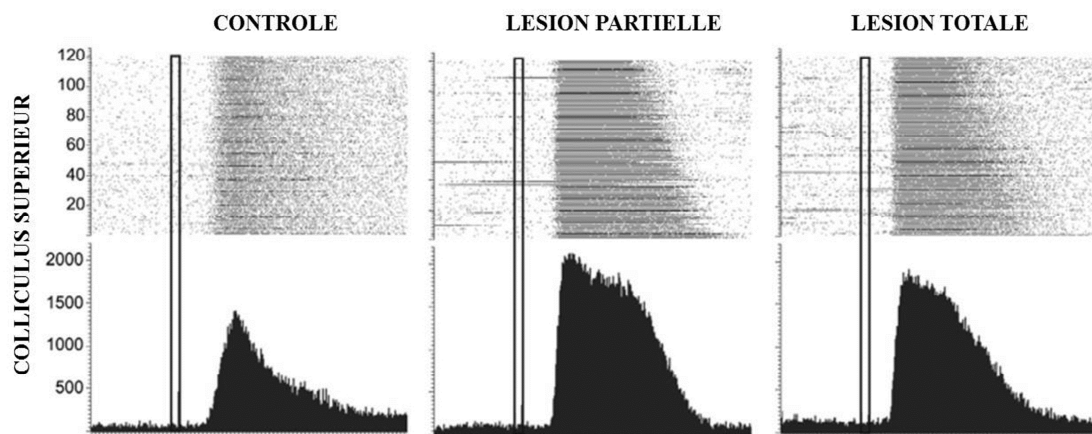


Figure 19. Effets de lésions à la 6-OHDA sur les réponses visuelles du colliculus supérieur. Histogrammes centrés sur le stimulus (PSTH) et rasters montrant des exemples individuels de réponses visuelles enregistrées dans le colliculus supérieur suite à la présentation d'un flash (0, ligne double) chez un rat contrôle (histogramme de gauche), un rat avec une lésion dopaminergique partielle (histogramme du milieu) et une lésion dopaminergique totale (histogramme de droite). Source : Rolland et al., 2013.

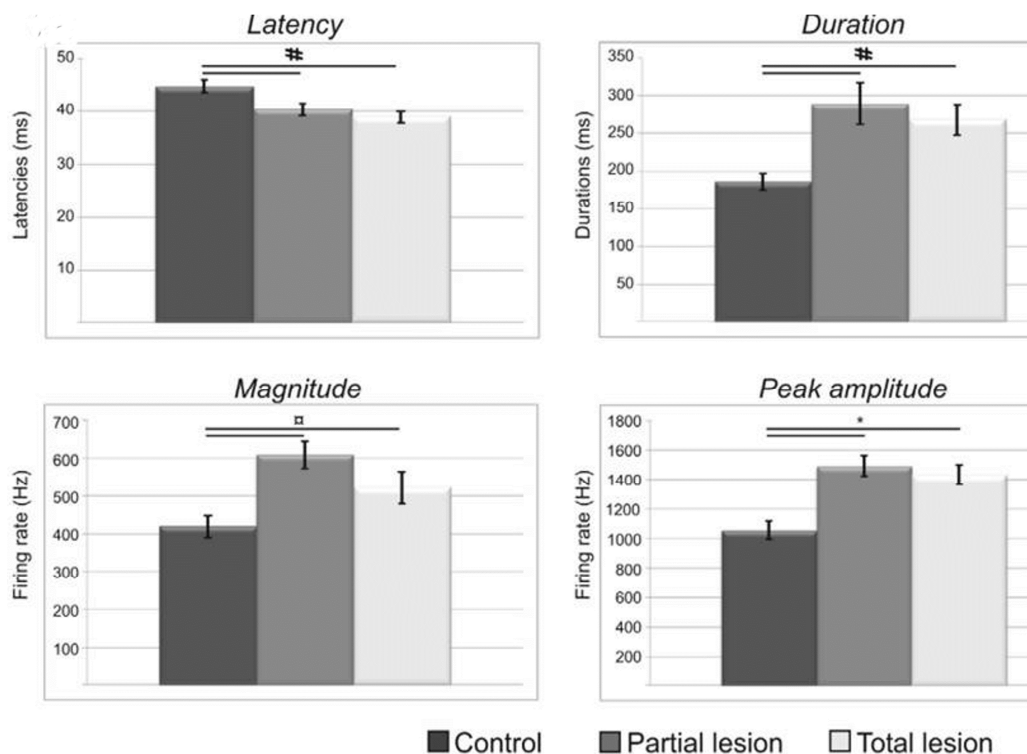


Figure 20. Effets de lésions 6-OHDA sur les réponses visuelles des couches profondes du colliculus supérieur. Paramètres associés aux réponses aux flashes lumineux pour les trois groupes expérimentaux (moy±se), suite à l’injection intra-colliculaire de bicuculline. Source : Rolland et al., 2013.

Ces données obtenues chez le rat ont été les premières à montrer que la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNc induit des modifications des réponses visuelles enregistrées directement dans une structure visuelle, le CS, chez un modèle de rats parkinsoniens.

#### ***1.2.4. Problématique***

Les résultats préliminaires obtenus au sein de notre équipe auprès d’un modèle de rat parkinsonien (Rolland et al., 2013) démontrent qu’une lésion dopaminergique de la SNc induit un déficit du traitement de l’information visuelle (réponses anormales) au sein d’une structure du tronc cérébral, le CS, et ce dans deux modèles de lésion dopaminergique unilatérale partielle et totale. Ce déficit apparaît dès le stade de lésion unilatérale partielle, mimant possiblement le stade précoce de la MP, suggérant ainsi la possibilité d’utiliser les réponses sensorielles du CS comme mesure d’un dysfonctionnement non-moteur précoce de la maladie. Ces résultats soulèvent également une question importante concernant le fonctionnement du CS chez les patients qui souffrent de MP. En effet, si cette structure présente une compensation fonctionnelle similaire à celle observée chez le rat parkinsonien,

l'introduction d'un traitement dopaminergique chez les patients nouvellement diagnostiqués (*de novo*), connu pour normaliser l'hyperactivité de la SNr (Gilmour, Piallat, Lieu et al., 2011), pourrait être comparée au traitement pharmacologique (bicuculline) administré aux rats parkinsoniens. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que le CS pourrait également présenter un rebond sensoriel lors de l'introduction du traitement dopaminergique chez les patients parkinsoniens *de novo*. Dans cette hypothèse, une accélération et amplification des réponses sensorielles du CS pourraient expliquer les difficultés observées chez les patients pour inhiber les saccades réflexes déclenchées par l'apparition de stimuli visuels inattendus. En effet, comme introduit ci-avant, le CS joue un rôle important dans l'orientation de la tête et des yeux (saccades) en direction d'un changement soudain et inattendu dans notre environnement (Wurtz & Albano, 1980), et les réponses visuelles de cette structure sont corrélées avec la rapidité des saccades oculaires (Marino, Levy, Boehnke et al., 2012).

### ***1.2.5. Objectifs et hypothèses***

L'objectif principal de cette thèse a été d'évaluer l'état fonctionnel du CS chez le patient parkinsonien *de novo*, c'est-à-dire durant la phase précoce de la MP et d'évaluer les phénomènes de compensation et de rebond sensoriel au sein de cette structure lors de l'introduction du traitement. Le but ultime de ce travail a été d'évaluer la possibilité de détecter précocement la MP en adoptant un angle d'attaque tout à fait original, à savoir démontrer la valeur prédictive des réponses à une stimulation visuelle du CS agissant alors comme biomarqueur. Les anomalies fonctionnelles du CS chez les patients parkinsoniens *de novo* ont été étudiées par Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), cette technique semblant être la plus appropriée chez l'homme pour mesurer l'activité de cette structure sous-corticale profonde en réponse à des stimuli visuels. L'analyse IRMf a été étendue à l'aire visuelle primaire (V1) et au corps genouillé latéral (CGL) afin de vérifier quelles étapes du traitement visuel primaire sont altérées dans la MP et pourraient expliquer les autres déficits visuels observés dans cette pathologie et décrits en introduction (déficits en perception du mouvement, troubles de la perception).

Notre hypothèse de **dysfonctionnement du CS (inhibition exacerbée)** a été testée en comparant les réponses BOLD de cette structure chez les patients parkinsoniens *de novo* avant traitement à celles obtenues par le groupe de sujets sains appariés en âge.

Notre hypothèse de **neuro-adaptation** a, quant à elle, été évaluée en comparant les réponses BOLD du CS des patients parkinsoniens avant versus après instauration du premier traitement dopaminergique. Ce phénomène de neuro-adaptation compensatoire est bien connu dans la MP, notamment au niveau des GB. En effet, il est à ce jour largement démontré que les signes moteurs n'apparaissent que lorsque le taux de dénervation dopaminergique atteint un seuil critique de 60 à 80%. De nombreuses évidences neuropathologiques et de neuroimagerie suggèrent que le système nigro-striatal compense la perte des neurones dopaminergiques jusqu'à un certain stade, stade où cette compensation n'est plus possible face à l'évolution de la maladie laissant apparaître les premiers symptômes moteurs (Bezard & Gross, 1998). Ce type de compensation fonctionnelle n'a été que peu étudiée pour les structures cérébrales reliées fonctionnellement en boucle aux GB. A notre connaissance, seule une étude de Kojovic et collaborateurs (Kojovic, Bologna, Kassavetis et al., 2012) a mis en évidence ce type de compensation fonctionnelle. A travers de la stimulation magnétique transcraniale du cortex sensori-moteur de patients parkinsoniens cliniquement asymétriques et n'ayant encore jamais reçu de traitement, ces derniers ont mis en évidence une augmentation de la plasticité corticale motrice du côté le moins affecté, pouvant correspondre à un changement compensatoire qui n'a pu être retrouvé sur le côté le plus affecté (Kojovic et al., 2012). Les résultats obtenus par Rolland et collaborateurs (Rolland et al., 2013) à travers le modèle de rat parkinsonien précédemment introduit montrent que cette compensation au niveau du CS est équivalente lorsque la dénervation dopaminergique est partielle ou totale au niveau du système nigro-striatal, suggérant que cette compensation est observée à un stade précoce (lésion partielle) et avancé (lésion totale) de la maladie et n'évolue pas avec sa progression.

Suivant l'hypothèse que le CS présente une plasticité neuronale sous-tendant une compensation fonctionnelle, l'analyse devrait révéler une activité anormale chez les patients non traités et une hyperactivité marquée sous l'effet du traitement par L-DOPA, équivalent au rebond sensoriel observé chez les rats. Les réponses IRMf devraient donc être plus intenses, après l'introduction du traitement, comparées aux sujets contrôles.

Dans la partie suivante (Méthodologie), nous présenterons la méthodologie IRMf développée pour l'étude de l'état fonctionnel du CS, nous détaillerons les analyses de connectivité effective associées, et enfin nous présenterons la tâche de psychophysique développée en parallèle, cette dernière apportant des informations complémentaires sur le traitement perceptuel. La partie suivante (Résultats) sera consacrée aux résultats issus de

l'application de la méthodologie développée d'une part, à des sujets sains variant en âge, évaluant ainsi le fonctionnement du CS, du CGL et de V1 au cours du vieillissement normal et permettant de cette manière de différencier les effets liés à l'âge de ceux liés à la pathologie (Etude 1) et d'autre part, à des patients parkinsoniens *de novo* avant et après instauration du premier traitement dopaminergique, évaluant ainsi les effets de la MP et du traitement sur le fonctionnement de ces structures (Etude 2). Ces résultats seront discutés en fin de chaque étude. Enfin, la dernière partie de ce manuscrit discutera des principales conclusions de ces travaux de thèse et présentera les perspectives de recherche à venir.





## ***II. Méthodologie***



## **II.1. Imager le colliculus supérieur humain : une difficulté méthodologique.**

Tel qu'introduit ci-avant, la technique d'IRMf fonctionnelle semble être la technique la plus adaptée pour étudier le fonctionnement de notre structure d'intérêt, le CS, dans la MP. Néanmoins, l'étude par IRMf du CS est rendue difficile du fait de sa petite taille, de sa localisation en profondeur et à proximité de structures vasculaires pulsatiles potentiellement contaminante du signal BOLD sur lequel repose cette technique. Dans ce chapitre, nous présenterons dans un premier temps les avancées techniques et méthodologiques en neuroimagerie et leur impact dans le diagnostic de la MP, nous verrons ensuite les difficultés techniques liées à l'imagerie du CS chez l'Homme, nous présenterons la méthodologie IRMf développée au cours de cette thèse pour l'évaluation de l'état fonctionnel du CS ainsi que celle développée en psychophysique, apportant des informations complémentaires sur les traitements perceptuels mis en jeu, et enfin nous présenterons les deux populations sur lesquelles a été testé la méthodologie développée.

### ***II.1.1. L'Imagerie par Résonance Magnétique, un allié pour le diagnostic de la maladie de Parkinson***

Au vu de l'accroissement de la population âgée, le principal défi à l'heure actuelle est de développer des biomarqueurs pré-moteurs de la MP. La recherche s'est principalement intéressée à deux types de biomarqueurs : a) les biomarqueurs chimiques principalement basés sur l' $\alpha$ -synucléine, quantifiée dans le sang, la salive (Edwards, Pfeiffer, Quigley et al., 1991), les fibroblastes de peau (Hoepken, Gisper, Azizov et al., 2008), le liquide céphalo-rachidien ou encore le plasma (Hong, Shi, Chung et al., 2010) et sur l'élévation du stress oxydatif (Sato, Mizuno and Hattori, 2005) et b) les biomarqueurs génétiques basés sur les mutations génétiques à l'origine de la forme familiale de la MP, soient les gènes PARK2 (Veeriah, Morris, Solit et al., 2010), GBA (glucocerebroside) (Westbroek, Gustafson and Sidransky, 2011) et LRRK2 (Lesage & Brice, 2009). Ces types de biomarqueurs sont aujourd'hui bien caractérisés et corrélés avec la MP ainsi qu'avec la sévérité de la maladie. Néanmoins ils font face à un manque de spécificité et sensibilité, difficultés surmontées par la neuroimagerie actuelle hautement sensible et spécifique à la MP.

Le diagnostic de la MP est actuellement principalement basé sur les symptômes cliniques de la pathologie et s'appuie en général uniquement sur la technique de DaTSCAN pour confirmer ce dernier, les autres techniques d'imagerie n'étant ainsi qu'exceptionnellement employées. Des risques de surdiagnostics sur des bases purement cliniques sont néanmoins fréquents, le taux d'erreurs diagnostiques étant d'environ 20%, ce taux se majorant avec la précocité du diagnostic (Chaudhuri & Schapira, 2009). De plus, l'imagerie pourrait être particulièrement utile pour une détection plus précoce de la maladie et pour le suivi de sa progression. En neuroimagerie, les biomarqueurs sont des mesures dérivées d'images, reflétant la présence de la pathologie et/ou quantifiant sa sévérité. Ils peuvent être utilisés pour un diagnostic plus précoce de la maladie ou pour suivre les réponses aux interventions thérapeutiques. Seraient considérés comme des biomarqueurs prometteurs, les biomarqueurs capables de détecter des changements à différents niveaux du système nerveux central, incluant la substance noire (SN), le tronc cérébral, les GB et le cortex (Stoessl, Lehericy and Strafella, 2014). Les nouvelles techniques d'imagerie tout comme les nouvelles techniques d'analyse ont amélioré la visualisation de la SN et des autres noyaux du tronc cérébral. En effet, de nombreuses avancées techniques et méthodologiques ont vu le jour ces dernières décennies et peuvent actuellement être utilisées pour une détection plus précoce des changements survenant au cours de la MP.

A l'heure actuelle, la Tomographie par Emission de Positron (PET) et la Tomographie par Emission Monophotonique (SPECT) avec utilisation de radio-isotopes sont les techniques d'imagerie les plus utilisées pour diagnostiquer la MP, ces dernières permettant de mettre en évidence les altérations dopaminergiques typiques de la maladie. En plus de confirmer la dénervation dopaminergique, ces techniques, et plus particulièrement la scintigraphie cérébrale au DaTSCAN, permettent avec une spécificité de 98% (Bajaj, Hauser and Grachev, 2013) et une sensibilité de 78 à 95% (Kägi, Klein, Wood et al., 2010) de différencier la MP d'un parkinsonisme atypique (Stoessl et al., 2014). Ces techniques d'imagerie pourraient donc s'avérer être particulièrement prometteuses pour un diagnostic précoce de la maladie. Des travaux ont, en effet, montré que des sujets souffrant d'hyposmie et présentant un DaTSCAN pathologique ont un risque bien plus élevé de développer une MP (Ponsen et al., 2009). Des anomalies dopaminergiques ont également été observées chez des individus à risque de développer la MP, souffrant de REM-RBD (Iranzo et al., 2010). Ainsi, l'étude des populations à risque pourrait permettre d'avancer dans la compréhension de la MP à ses stades les plus précoces et pourrait à terme permettre, une fois développées, l'introduction de thérapies neuroprotectrices avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie et ainsi

avant une déplétion dopaminergique trop étendue. A noter toutefois que l'évaluation pré-symptomatique à long terme via l'utilisation de ce type de technique, notamment le DaTSCAN, n'est pas réellement faisable, en raison des coûts élevés et de l'accès limité associé à cette technique ainsi que de la difficulté de travailler avec des traceurs radioactifs.

A contrario des techniques PET/SPECT, l'IRM bien que moins coûteuse est peu utilisée en pratique clinique. Or, les avancées en imagerie fonctionnelle et structurale sous-tendues par le développement de hauts champs magnétiques ont amélioré la performance de cette technique dans la détection des changements associés à la survenue de la MP ainsi que dans le diagnostic différentiel entre MP et autres syndromes parkinsoniens. L'IRM montre, en effet, une atrophie accélérée de l'ensemble du cerveau des patients parkinsoniens (Hu, White, Chaudhuri et al., 2001). A cela s'ajoute des irrégularités morphologiques de la SN chez les patients parkinsoniens aux stades débutants de la maladie, observables à haut champ (7T), ces dernières étant corrélées avec une augmentation du dépôt de fer, connu pour être lié à une perte neuronale (Martin, Wieler and Gee, 2008). L'IRM anatomique tout comme l'IRM de diffusion sembleraient permettre de différencier les troubles parkinsoniens des troubles liés à une Paralyse Progressive Supranucléaire (PSP) (Seppi & Poewe, 2010; Cochrane & Ebmeier, 2013). La combinaison des paramètres  $R2^*$  (taux de relaxation  $T2^*$ ) et du facteur d'anisotropie pourrait, de plus, servir de bon marqueur pour différencier les patients MP des contrôles sains âgés et cela avec une performance atteignant les 95% (Du, Lewis, Styner et al., 2011). Allant en ce sens, Vaillancourt et collaborateurs (Vaillancourt, Spraker, Prodoehl et al., 2009) ont réussi à obtenir une bonne sensibilité et spécificité dans la différenciation entre patients parkinsoniens et contrôles, en se basant sur l'imagerie de la partie caudale de la SN. Une étude similaire a obtenu une performance de 96% dans la différenciation des patients parkinsoniens et contrôles via l'utilisation d'une technique d'IRM multimodale de la substance grise sous-corticale (Peran, Cherubini, Assogna et al., 2010). Ces troubles détectés grâce à l'IRM sont répertoriés dans le Tableau 1. Le développement des hauts champs magnétiques sous-tendant les nouvelles séquences d'acquisition IRM nous offrent ainsi l'opportunité de déceler plusieurs marqueurs ayant le potentiel de nous informer sur les processus impliqués dans la MP et d'imager sa progression durant la phase pré-diagnostique. En particulier l'IRM fonctionnelle est une modalité de neuroimagerie dont l'utilisation pourrait avoir un fort potentiel pour la mise en évidence de biomarqueur pré-moteur de la MP.

Tableau 1. Techniques d'IRM employées pour la détection de changements cérébraux liés à la maladie de Parkinson (MP). Source : adapté de Pyatigorskaya et al., 2014 et Stoessl et al., 2014.

Méthode	Techniques / Informations	Changements dans la MP
<b>Imagerie structurale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournit des informations concernant la morphologie cérébrale (volume, forme, surface, épaisseur de substance grise).</li> <li>• Techniques conventionnelles (signal pondéré en T1, signal pondéré en T2, inversion-reconstruction) permettant la segmentation du putamen, du noyau caudé, du globus pallidus et du thalamus.</li> <li>• Amélioration de la visualisation grâce à de nouveaux contrastes imageant la substance noire (transfert d'aimantation [MT] et cartographie multiparamétrique) et le locus coeruleus (imagerie sensible à la neuromélanine).</li> <li>• IRM microscopique à très haut champ (<math>\geq 7T</math>) améliore la résolution spatiale et les contrastes.</li> </ul>	<p>Substance noire : changements du volume variable.</p> <p>Cortex : réduction du volume et de l'épaisseur.</p>
<b>Imagerie de sensibilité à la neuromélanine</b>  <b>Imagerie par transfert d'aimantation</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Présence de cellules contenant de la mélanine.</li> <li>• Repose sur le transfert d'énergie entre les protons de l'eau libre et les protons fortement liés semi-mobiles.</li> <li>• Meilleure visualisation des noyaux des ganglions de la base et du tronc cérébral par augmentation du contraste avec la matière blanche environnante.</li> <li>• Considérée comme une mesure quantitative de la teneur en myéline (degré de myélinisation et de densité axonale).</li> </ul>	<p>Réduction de l'intensité du signal.</p> <p>Réduction du ratio MT (<math>MTR = M_0 - M_T/M_0</math>).</p>
<b>Relaxométrie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcul du temps et du taux de relaxation, caractéristiques de la composition d'un tissu et dépendant de sa structure moléculaire.</li> <li>• T1 montre des interactions entre les protons et leur entourage et dépend principalement de la mobilité de l'eau dans son microenvironnement.</li> <li>• T2/T2* est utilisé comme estimation de la teneur en fer.</li> </ul>	<p>Réduction du T2/T2*</p> <p>Augmentation du R2/R2*</p>
<b>Imagerie de susceptibilité magnétique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Combine les informations d'amplitude et de phase d'une séquence IRM en écho de gradient.</li> <li>• Est utilisée afin de quantifier la concentration en fer.</li> </ul>	<p>Susceptibilité accrue due au transport de fer.</p>
<b>Imagerie de diffusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estime la diffusion de l'eau grâce à l'application d'impulsions de gradient de champ magnétique.</li> <li>• Imagerie par tenseur de diffusion nécessite l'application de forts gradients de diffusion</li> </ul>	<p>Réduction du facteur d'anisotropie.</p>

	<p>dans au moins six directions.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Métrieque:</b>  <i>Diffusivité moyenne:</i> déplacement de molécules et présence d'obstacles de diffusion  <i>Fraction d'anisotropie:</i> orientation de la diffusion dans les structures telles que les axones en faisceaux de fibres, l'anisotropie concerne les membranes, la myéline, les filaments longitudinaux et le cytosquelette.  <i>Diffusivité axiale / longitudinale:</i> diffusion le long de la direction principale de diffusion attribuée au dommage axonal.  <i>Diffusivité radiale / transverse:</i> diffusion perpendiculaire à la direction principale de diffusion censée indiquer une altération de myéline.</li> </ul>	
<b>Tractographie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reconstruction de faisceaux de fibres spécifiques.</li> </ul>	Réduction de la probabilité de connexions.
<b>Imagerie fonctionnelle</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Signal dépendant de la proportion d'oxygène dans le sang (BOLD).</li> <li>• Mesures les changements relatifs à la quantité relative d'oxy/déoxyhémoglobine associée à l'activité neuronale.</li> <li>• Reflète les potentiels de champs locaux, indiquant des événements pré-synaptiques.</li> </ul>	<p>Réduction de la connectivité fonctionnelle dans les aires sensorimotrices.</p> <p>Réduction de la connectivité fonctionnelle dans les aires associatives.</p>
<b>Spectroscopie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournit des informations sur les concentrations des métabolites dans le cerveau.</li> <li>• <b>Méthodes:</b>  <i>Spectroscopie en voxel unique.</i>  <i>Imagerie par déplacement chimique:</i> concentrations des métabolites sont obtenues à partir de tranches.</li> <li>• <b>Métabolites principalement étudiés:</b>  <i>N-acétylaspartate</i> (marqueur neuronal).  <i>Choline</i> (marqueur de démyélinisation et prolifération cellulaire).  <i>Myo-inositol</i> (marqueur de stress osmotique et astrogliose).  <i>Lactate</i> (fréquemment associé avec la présence d'une pathologie).  <i>Neurotransmetteur</i> (<math>\geq 3T</math>): Glutamate, glutamine, glutathione, GABA.</li> </ul>	Diminution de l'ATP dans le tronc cérébral.
<b>Perfusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fournit des informations concernant la perfusion cérébrale.  Mesurée par les techniques de marquage de spins artériels (ASL).  Fournit des informations sur le débit sanguin cérébral régional.</li> </ul>	<p>Diminution dans le cortex.</p> <p>Variable dans les ganglions de la base.</p>

ATP, adénosine triphosphate; BOLD, blood oxygen level-dependent contrast, signal reflétant les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transportée par l'hémoglobine en fonction de l'activité du cerveau; MT, transfert d'aimantation; MTR, ratio de transfert d'aimantation; T2, temps de relaxation T2; T2\*, temps de relaxation T2 echo de gradient; R2, taux de relaxation transverse; R2\*, taux de relaxation T2\*.



### ***II.1.2. Difficultés techniques liées à l'imagerie du colliculus supérieur***

Le développement des techniques d'IRMf avancées a ainsi rendu possible, sous certaines conditions, l'investigation non-invasive de l'activité fonctionnelle de noyaux sous-corticaux chez l'Homme (Schneider & Kastner, 2005; Sylvester, Jiosephs, Driver et al., 2007; Wall, Walker and Smith, 2009; Linzenbold, Lindig and Himmelbach, 2011). Néanmoins, mesurer l'activité fonctionnelle du CS peut se révéler être un véritable challenge technique en raison de la petite taille de cette structure, de sa localisation en profondeur et à proximité de structures vasculaires pulsatiles, potentiellement contaminante du signal BOLD sur lequel repose la technique d'IRMf (Poncelet, Wedeen, Weisskoff et al., 1992; DuBois & Cohen, 2000). De plus, le CS, largement étudié chez l'animal mais très peu chez l'Homme, est une structure dont l'activité est très rapidement saturée et donc difficilement modulable (Schneider & Kastner, 2005). Notre objectif étant de mettre en évidence des différences dans l'activité fonctionnelle du CS entre d'une part, des patients parkinsoniens sans traitement et des individus contrôles appariés en âge et d'autre part, entre ces mêmes patients avant vs. suite à l'instauration du premier traitement, il nous a fallu :

- 1) Développer une technique d'IRMf efficace pour l'étude de l'activité fonctionnelle du CS et adaptée pour des patients souffrant de la MP.
- 2) Déterminer et développer les meilleurs paramètres de stimulation visuelle permettant d'une part d'activer le CS et d'autre part de moduler finement son activité visuelle.
- 3) Prendre des mesures spécifiques pour le traitement des données fonctionnelles du CS.

### ***II.1.3. Nos développements méthodologiques en IRM pour l'étude du colliculus supérieur***

#### **II.1.3.1. Acquisition des données**

Tel qu'introduit ci-avant, le CS est une structure de petite taille et localisée en profondeur. Il nous fallait donc sélectionner les paramètres d'acquisition les plus adaptés pour imager l'activité fonctionnelle de cette structure. Ces paramètres ont été sélectionnés sur base de la littérature pour ensuite être testés au cours d'une phase de pré-test auprès de participants contrôles sains.

#### *II.1.3.1.1. Acquisition IRM*

Les expériences ont été effectuées via l'utilisation d'un scanner corps entier Philips 3T au sein de la plateforme IRMaGe de Grenoble. Une antenne tête 32 canaux a été utilisée.

Concernant les images fonctionnelles, une séquence EPI MS-FFE (gradient echo planar imaging) a été utilisée, cette dernière étant caractérisée par les paramètres suivants : TR/TE = 2000/30ms, angle de bascule = 80°, matrice d'acquisition = 128 x 144, champ de vue = 192 x 216, 25 coupes transversales, épaisseur de coupe = 1.5mm, taille de voxel = (acquisition/reconstruction) = 1.5 x 1.5 x 1.5 mm<sup>3</sup>. Les coupes ont été orientées de telle manière à couvrir les structures impliquées dans les premières étapes du traitement visuel : le colliculus supérieur (CS), le corps genouillé latéral (CGL) et l'aire visuelle primaire (V1).

Le signal BOLD étant très faible et le CS localisé en profondeur, ce champ à 3T permet, en effet, d'optimiser le rapport signal sur bruit et semblerait permettre d'imager correctement cette structure sous-corticale (Schneider & Kastner, 2005; Sylvester et al., 2007; Schneider & Kastner, 2009; Wall et al., 2009; Kaytal et al., 2010; Linzenbold et al., 2011), tout comme la résolution spatiale choisie, permettant d'observer avec succès l'activité liée aux stimulations visuelles du CS (DuBois & Cohen, 2000; Schneider & Kastner, 2005; Sylvester et al., 2007; Schneider & Kastner, 2009). Concernant la résolution temporelle, afin de limiter le temps d'acquisition de chaque volume et réduire le volume couvert à quelques coupes, nous avons opté pour un nombre restreint mais suffisant de coupes (Gitelman, Parrish, Friston et al., 2002; Wall et al., 2009; Kaytal et al., 2010; Krebs, Woldorff, Tempelmann et al., 2010) et un TR de 2 secondes (Schneider & Kastner, 2005; Schneider & Kastner, 2009). Bien que la littérature soit partagée entre une orientation des coupes coronale ou transversale, nous avons opté pour la dernière option, afin d'orienter nos coupes autour du sillon calcarin et ainsi inclure l'aire visuelle primaire V1 au sein de notre fenêtre d'acquisition. Enfin, en accord avec la littérature et dans l'optique de réduire au maximum le temps d'acquisition, nous avons opté pour la technique ultra-rapide d'acquisition EPI (echo planar imaging) (Schneider & Kastner, 2005; Himmelbach, Erb and Karnath, 2007; Schneider & Kastner, 2009; Wall et al., 2009; Krebs et al., 2010; Linzenbold et al., 2011).

Une image EPI avec les mêmes paramètres mais couvrant cette fois-ci l'ensemble du cerveau (89 coupes transversales) a été acquise afin de faciliter le réalignement des données structurelles et fonctionnelles.

Des images structurelles à haute résolution ont été acquises grâce à une séquence pondérée en T1 3D MP-RAGE caractérisée par une résolution spatiale = 1 x 1 x 1 mm<sup>3</sup>, 180

coupes sagittales, une matrice d'acquisition = 256 x 240, un TR/TE/TI = 4.8/2.3/616 ms et un angle de bascule = 9°. Bien que cette séquence soit suffisante pour la délimitation des ROIs CS et V1, elle ne l'est pas pour une visualisation correcte du CGL. C'est pourquoi, une séquence pondérée en T1 FGATIR avec une résolution spatiale = 0.75 x 0.75 x 1mm<sup>3</sup>, des coupes transversales, une matrice d'acquisition = 268 x 233, un TR/TE/TI = 7.7/3.8/342 et un angle de bascule = 8° a été utilisée, facilitant la délimitation manuelle du CGL.

Des images de perfusion cérébrale au repos ont également été acquises. Une séquence d'ASL pseudo-continue (pCASL) couvrant l'ensemble du cerveau a été effectuée cette dernière comprenant un marquage = 1800ms, un délai post-marquage = 1634ms et une EPI single-shot multi-coupes (3.5 x 3.5 x 3.5 mm<sup>3</sup>, 20 slices, TE/TR = 4230/12ms). Trente images de pCASL, une image ASL de référence et une carte T1 ont été acquises pour la quantification du débit sanguin cérébral. Nous avons en effet décidé d'ajouter ces mesures de perfusion cérébrale basale afin de nous assurer que les différences potentiellement observées au niveau des variations du signal BOLD avec la MP soient bien liés à des changements de l'activité neuronale (origine fonctionnelle) et non la conséquence d'une modification de la perfusion basale (origine vasculaire).

Tel qu'expliqué ci-avant, ces différents paramètres d'acquisition ont été testé au cours d'une phase pré-test nous permettant, au besoin, de les ajuster. L'ensemble des paramètres a été conservé. Ainsi, pour chaque sujet, le déroulement des acquisitions a été le suivant : 5 sessions fonctionnelles, une image structurelle (MP-RAGE), une image EPI de l'ensemble du cerveau, 4 sessions fonctionnelles, une image structurelle (FGATIR) et une séquence ASL de perfusion. Durant l'ensemble des acquisitions le participant était confortablement couché, sa tête entourée de cales en mousse réduisant ainsi les mouvements de sa tête.

#### *II.1.3.1.2. Acquisition des données physiologiques*

Comme expliqué, le CS est localisé en profondeur à proximité de structures vasculaires pulsatiles potentiellement contaminante du signal BOLD sur lequel repose l'IRMf. Notre objectif était donc de minimiser ces potentiels artéfacts vasculaires. Pour cela, nous avons supposé que la principale source de bruit contaminant l'examen du CS sont les artéfacts cardio-respiratoires. Durant chaque session fonctionnelle, le signal cardiaque a par conséquent été indirectement mesuré à 100Hz en utilisant la technique de photopléthysmographie digitale, utilisant un capteur optique positionné au bout du doigt du participant, particulièrement sensible au pouls hémodynamique. Le programme du scanner

enregistre automatiquement le signal plethysmographique maximal (pic R) et enregistre son occurrence ainsi que les temps de début et de fin d'acquisition IRMf dans un fichier appelé ScanPhysLog. Cette mesure est particulièrement importante, des études ayant montré une modification de la variabilité du rythme cardiaque (VRC) dans la MP (Ashahina, Mathias, Katagiri et al., 2014) ainsi que sous traitement L-Dopa (Meng, Dunckley and Xu, 2015).

### II.1.3.2. Stimuli et design expérimental

Afin de répondre à l'objectif principal de ce travail, i.e. mettre en évidence des différences d'activité fonctionnelle du CS entre patients parkinsoniens et contrôles sains ainsi qu'avant vs. après instauration du premier traitement dopaminergique, nous devons déterminer et développer des stimuli visuels nous permettant d'une part d'activer et d'autre part de finement moduler l'activité du CS. Assez peu décrite chez l'Homme, certaines études montrent néanmoins que le CS est une structure dont l'activité est très rapidement saturée et par conséquent difficilement modulable (Schneider & Kastner, 2005). Sur base de la littérature, il semblerait toutefois possible de moduler son activité en jouant sur deux paramètres : (a) la vitesse de mouvement et (b) le contraste de luminance de stimulation visuelle.

- a) Le vitesse de mouvement. Une étude de Lau et collaborateurs (Lau, Zhang, Xing et al., 2011) menée chez le rat s'est appuyée sur des réseaux organisés linéairement de LED s'allumant séquentiellement à différentes vitesses (7, 14, 41, 82 et 164°/s) pour tenter de moduler l'activité du CS. Des blocs de stimulation visuelle étaient ainsi présentés, entrelacés par des périodes stationnaires (LED en phase « ON »). Les auteurs ont ainsi mis en évidence une augmentation de l'amplitude du signal BOLD du CS pour les stimulations en mouvement de 7°/s à 82°/s suivie d'une large réduction de cette amplitude pour les vitesses atteignant les 164°/s, témoignant de la saturation de l'activité de cette structure, une fois cette vitesse maximale franchie (voir Figure 21). Chez le rat l'activité du CS semble donc être sensible et modulée par les lentes vitesses de stimulation visuelle. Néanmoins, cette modulation de l'activité visuelle du CS par la vitesse de mouvement a uniquement été démontrée chez le rat, la reproductibilité de ces résultats chez l'Homme n'étant ainsi pas certaine.

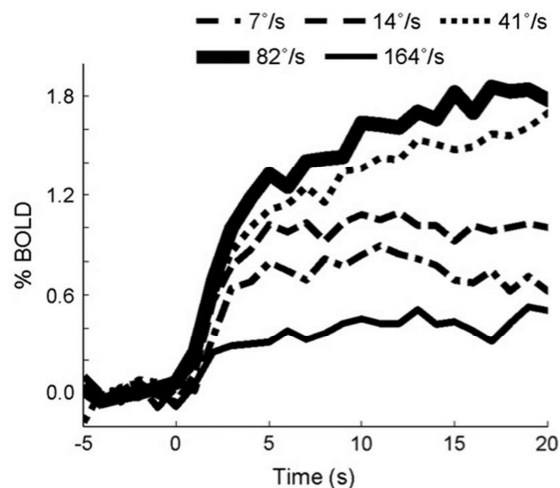


Figure 21. Signal BOLD moyen obtenu au sein du colliculus supérieur chez le rat pour chaque vitesse (7, 14, 41, 82 et 164°/s) de stimulation visuelle. D'après Lau et al., 2011.

Bien qu'une étude réalisée chez l'Homme (Schneider & Kastner, 2009) ait mis en évidence une augmentation de l'activité du CS durant des blocs de stimulation visuelle en mouvement vs. des blocs de stimulation visuelle statique, montrant tel qu'observé chez le rat (Lau et al., 2011) une sensibilité du CS aux lentes vitesses (7°/s), aucune modulation de son activité par la vitesse du mouvement n'a cependant été testée ou démontrée.

- b) Le contraste de luminance. Une étude de Schneider & Kastner (Schneider & Kastner, 2005) réalisée chez l'Homme s'est appuyée sur des hémichamps de damiers clignotants et variant dans leurs niveaux de contraste (5, 10, 25 et 100%), présentés dans chaque hémichamp visuel, pour tenter de moduler l'activité du CS. Les résultats obtenus dans cette étude semblent témoigner d'une modulation possible de cette structure par le contraste de luminance. En effet, le CS semble être bien activé dès 5% de contraste de luminance (contraste le plus faible testé) et montre une augmentation de son activité pour un contraste de 10%. Néanmoins, cette structure semble ensuite montrer une rapide saturation de son activité, dès lors que l'on dépasse ce contraste (voir Figure 22). La modulation de l'activité visuelle du CS humain par le contraste de luminance semble donc être possible, en prenant toutefois garde à jouer sur des niveaux de contrastes très faibles, i.e. *a priori* inférieurs à 10%.

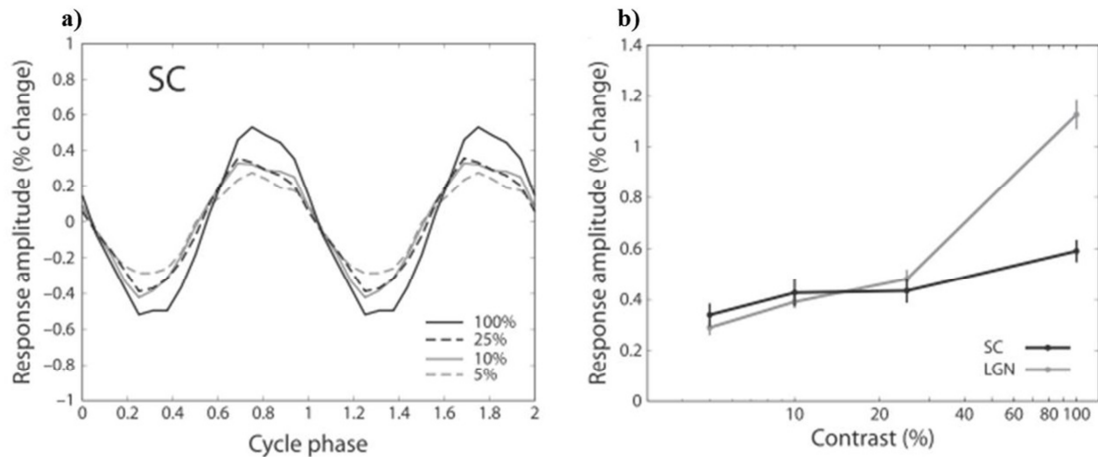


Figure 22. a) Réponse fonctionnelle moyenne du colliculus supérieur obtenue en IRMf en réponse à des hémichamps de damiers clignotants et variant dans leurs niveaux de contraste (5, 10, 25 et 100%). b) Amplitude de la réponse IRMf du colliculus supérieur en fonction du contraste. Les barres verticales représentent les erreurs-type. D'après Schneider & Kastner, 2005.

#### II.1.3.2.1. Stimuli

Sur base des résultats obtenus dans la littérature, nous avons donc décidé de choisir les variations de contraste de luminance pour tenter de moduler l'activité du CS. Nous avons dans un premier temps, testé un intervalle de niveaux de contraste de luminance assez large (1, 5, 7, 11, 25 et 75%), dans le but de vérifier la véracité de la saturation du CS pour les niveaux de contraste supérieurs à 10% et tester la modulation de son activité par les contrastes inférieurs à ces 10%. Nos pré-tests ont clairement mis en évidence la saturation de l'activité du CS pour les contrastes supérieurs à 10%. Nous avons ainsi redéfini notre intervalle de contrastes pour la phase test, intervalle située sous ces 10% et contenant 4 niveaux de contrastes, 1, 3, 5 et 9%, ce nombre nous semblant suffisant pour obtenir une courbe de modulation de l'activité visuelle du CS et étant suffisamment restreint pour réduire au maximum la durée du protocole. De plus, ces stimuli à bas niveaux de contraste de luminance et basses fréquences spatiales permettent de stimuler préférentiellement la voie magnocellulaire (M) et ainsi le CS (Derrington & Lennie, 1984; Merigan & Maunsell, 1990; Denison, Vu, Yacoub et al., 2014; Zhang, Zhou, Wen et al., 2015). Des damiers achromatiques (fréquence spatiale moyenne : 0.42 cpd) avec quatre niveaux de contraste de luminance (1, 3, 5 et 9%), clignotant à une fréquence de 4 Hz et présentés alternativement dans chaque hémichamp visuel sur un arrière-plan gris ont ainsi été utilisés (voir Figure 23). Les contrastes de luminance ont été définis sur la base du contraste de Michelson,  $\frac{L_{max}-L_{min}}{L_{max}+L_{min}}$ , où  $L_{max}$  and  $L_{min}$  sont respectivement les luminances maximale et minimale du stimuli. Les stimuli ont été élaborés via le programme

MATLAB (MathWorks, MA, USA) et présentés grâce au module Psychtoolbox (Brainard, 1997) sur un ordinateur Dell Precision fonctionnant avec Windows 7. Ces stimuli ont été présentés par l'intermédiaire d'un vidéo-projecteur LCD (Epson 7250 M, Espon Inc., Long Beach, CA) situé à l'extérieur de la salle, projetant les images sur un écran translucide positionné à l'arrière de l'aimant. Les calibrations spectrale et de luminance de l'affichage ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre PR650 SpectraScan Colorimeter (PhotoResearch) et ont été utilisées pour la correction gamma dans la spécification des stimuli. Une luminance moyenne de  $147\text{cd/m}^2$ , égale à l'arrière-plan gris (CIE  $xy = 0.29, 0.30$ ) a été définie pour l'ensemble des stimuli. Les participants ont perçu l'écran à une distance de 128 cm grâce à un système de miroir fixé sur l'antenne de réception IRM, et les stimuli sous un angle visuel de  $14^\circ$  horizontalement et  $14^\circ$  verticalement.

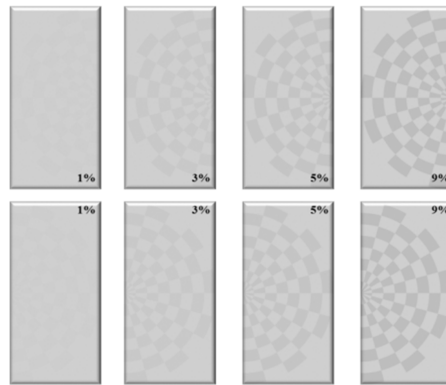


Figure 23. Stimuli visuels. Hémichamps de damiers achromatiques (0.42cpd) variant en luminance (1, 3, 5 et 9%), clignotant à une fréquence de 4Hz et présentés dans chaque hémichamp visuel.

#### *II.1.3.2.2. Design expérimental*

Nous avons utilisé un paradigme en blocs avec quatre niveaux de contraste (1, 3, 5 et 9%). Ce type de paradigme en bloc permet en effet d'augmenter le rapport signal sur bruit et de diminuer la sensibilité à des dérives lentes de la ligne de base (Sanders, Lewine and Orrison, 1996). De plus, l'activité du CS saturant rapidement, nous voulions éviter de saturer cette dernière par la présentation brève de stimulation visuelle, caractéristique des paradigmes événementiels. Neuf sessions fonctionnelles ont été présentées au participant, chaque session durant 4min et 12s. Chaque session était composée de quatre principaux blocs de stimulation visuelle (voir Figure 24), chacun étant constitué de quatre blocs de 12s (un bloc par niveau de contraste de luminance) et cinq blocs de fixation de 12s (croix de fixation au centre de l'écran). Au total chaque niveau de contraste a été présenté 36 fois. Afin que le temps

d'acquisition soit compatible avec la MP, notre phase pré-test au cours de laquelle ce protocole expérimental a été testé nous a permis de réduire au maximum le nombre de répétitions de chaque condition et ainsi le nombre de sessions nécessaires pour imager l'activité visuelle du CS.

Nous avons également décidé d'introduire au sein de notre protocole expérimental une tâche attentionnelle afin de s'assurer du maintien de la fixation de nos participants (risque d'endormissement) et d'éviter tout effet d'une potentielle allocation d'attention inégale entre nos différents blocs de contraste. Nous avons initialement développé une tâche au cours de laquelle étaient présentés au centre de l'écran des chiffres aléatoires (0 à 9) de couleur aléatoire (noir ou blanc). Le participant devait fixer le centre de l'écran et détecter le plus rapidement possible en appuyant sur un bouton lorsque le chiffre présenté correspondait au chiffre cible affiché en début de session (par exemple un 5 noir). Nous avons testé la faisabilité de cette tâche au cours de la phase pré-test et n'avons observé aucune activation du CS par nos stimuli. En effet, la forte charge attentionnelle requise par cette tâche, connue pour exacerber l'activité du CS, combinée à la luminance maximale des couleurs des chiffres présentés (blanc et noir), a très probablement entraîné une saturation de l'activité du CS, ce dernier n'étant ainsi plus réceptif à nos stimulations visuelles, expliquant l'absence d'activité observée. Nous avons, par conséquent, ajusté notre tâche en prenant garde à ce que cette dernière ne soit pas trop coûteuse au niveau attentionnel afin de ne pas saturer l'activité du CS. Dans cette nouvelle tâche, il a été demandé aux participants de fixer durant la durée totale de chaque session une croix de fixation située au centre de l'écran et de presser le plus rapidement et correctement possible un bouton, lorsque l'orientation de cette croix de fixation changeait (passage d'un + à un x et retour à un +).

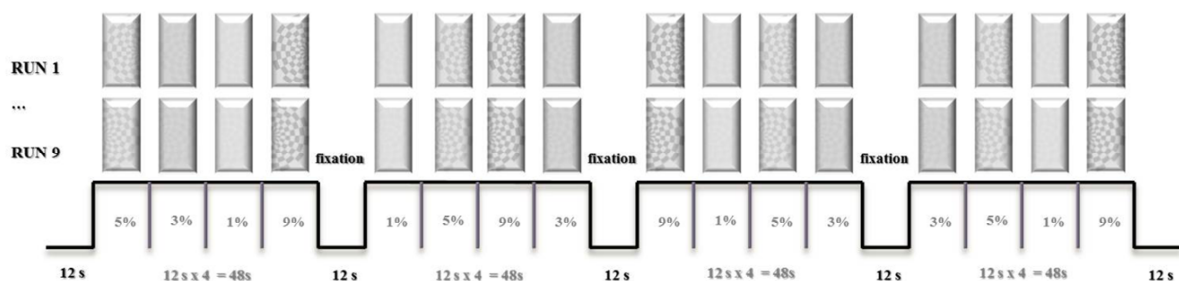


Figure 24. Protocole expérimental et stimuli visuels. Haut : stimuli visuels, hémichamps de damiers achromatiques (0.42cpd) variant en luminance (1-9%) et clignotant à une fréquence de 4Hz. Bas : paradigme expérimental, design en bloc constitué de quatre niveaux de contrastes de luminances (1, 3, 5 et 9%) entrelacés par des périodes de fixation.



Le CS étant une structure impliquée dans la génération de saccades oculaires et la MP étant caractérisée par des troubles des mouvements oculaires tels que notamment la génération de saccades dites « express » (Bekkering et al., 2001; Terao et al., 2011; Terao et al., 2013), nous devons nous assurer que ces dernières ne contaminaient pas nos mesures. En d'autres termes, que le nombre de saccades effectuées durant le protocole d'IRMf soit similaire entre les patients parkinsoniens et les sujets contrôles. De cette manière, nous nous assurons que les différences de signal BOLD potentiellement observées entre patients et contrôles avant vs. après instauration du traitement seraient uniquement liées à la pathologie et au traitement respectivement et non à une contamination des troubles oculomoteurs survenant au cours de la maladie. C'est pourquoi, nous avons utilisé un oculomètre (eye-tracker ASL 6000) afin d'enregistrer les mouvements oculaires des participants.

### **II.1.3.3. Analyse des données**

#### *II.1.3.3.1. Analyse des données physiologiques*

La variabilité du rythme cardiaque (VRC) est un indicateur de l'activité cardiovasculaire. L'analyse spectrale de la VRC représente une évaluation fiable et quantitative de ses fluctuations. Une telle analyse a été effectuée via l'utilisation d'un programme développé en langage R dans notre équipe (Rubio, Van Oudenhove, Pellissier et al., 2015). Le principe consiste à lire au sein du fichier ScanPhysLog les temps correspondants aux pics R obtenus par photoplethysmographie et de calculer les intervalles inter-pics. Des valeurs aberrantes (outliers) peuvent survenir lorsque le capteur optique localisé au bout du doigt bouge durant l'acquisition. Ce type de valeurs aberrantes est automatiquement détecté (valeurs supérieures à la valeur moyenne des intervalles inter-pics  $\pm$  3 écarts-type) et remplacé par la précédente valeur valide. Les séries temporelles inter-pics ont été ré-échantillonnées à la fréquence d'échantillonnage de l'IRMf, i.e. 0.5Hz et filtrées par transformation d'ondelettes en trois sous-bandes de basses fréquences (BF) : la bande  $BF_{\text{haute-VRC}}$  de 0.12 à 0.25Hz, la bande  $BF_{\text{moyenne-VRC}}$  de 0.06 à 0.12Hz et la bande  $BF_{\text{basse-VRC}}$  de 0.03 à 0.06Hz. Les effets de bords et les décalages temporels induits par le filtrage d'ondelettes ont également été corrigés. Les trois types de fréquence cardiaque ont ainsi pu être introduits dans notre modèle en tant que régresseurs de non-intérêt, cette procédure nous permettant de minimiser le bruit physiologique lié à la proximité du CS de structures vasculaires pulsatiles.

#### *II.1.3.3.2. Pré-traitements et analyse des données IRM*

Les acquisitions fonctionnelles obtenues au cours de notre protocole expérimental ont été analysées en utilisant le modèle linéaire général (General Linear Model, GLM) (Friston, Holmes, Worsley et al., 1995) implémenté dans le logiciel SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K. ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) développé sous MATLAB. Pour chaque participant, les images fonctionnelles de toutes les acquisitions ont tout d'abord été réalignées entre elles afin de corriger les mouvements survenant au niveau de la tête du sujet grâce à une transformation rigide, utilisant pour référence la première image fonctionnelle acquise suite à l'image structurelle. Un volume fonctionnel moyen a ainsi été calculé sur lequel a été réaligné l'EPI couvrant entièrement le cerveau. Les volumes structurels (3D MP-RAGE et FGATIR) ont ensuite été coregistrés sur ce volume fonctionnel moyen. Le décours temporel de chaque voxel des images fonctionnelles a ensuite été filtré via un filtre passe-haut (fréquence de coupure à 1/128 Hz) afin d'atténuer les effets dus au bruit physiologique (respiration et fréquence cardiaque) et à la dérive de la ligne de base du signal IRMf, ces derniers étant majoritairement présents dans les basses fréquences temporelles du signal. Les clusters d'activations obtenus au sein des régions CS et CGL étant de petite taille, nous avons opté pour un lissage spatial gaussien de taille 2mm FWHM (Full Width at Half Maximum).

Suite aux pré-traitements des données, nous avons pour chaque participant réalisé un GLM sur les données fonctionnelles. Nous avons opté pour une fonction de réponse hémodynamique (HRF) canonique pour le traitement de nos données. Certaines études ont employé un modèle incluant une HRF optimisée, i.e. avec un pic de réponse plus précoce à 4-5s, le CS semblant avoir un profil temporel de réponse différent des aires visuelles corticales et sous-corticales telles que le CGL. Le CS présenterait, en effet, une corrélation négative avec le modèle de HRF canonique, dont le pic de réponse apparaît plus tardivement à 7s. Allant dans ce sens, Wall et collaborateurs (Wall et al., 2009) ont montré qu'au sein de leur population considérée (6 jeunes femmes) le modèle standard de la HRF tel qu'implémentée dans SPM (Friston et al., 1995) était sous-optimisé pour le CS mais néanmoins correct pour V1 et le CGL. Ces derniers ont donc utilisé une approche d'imagerie fonctionnelle du CS optimisée, avec une HRF dont la réponse atteint plus précocement son pic de réponse. A l'instar de ces auteurs, Krebs et collaborateurs (Krebs et al., 2010) ont, quant à eux, combiné pour imager l'activité fonctionnelle du CS une HRF standard à une HRF plus précoce dont la réponse atteint son pic vers 4-5s. Toutefois, d'autres études ont employé la HRF canonique, utilisée de manière standard en IRMf, cette dernière leur

permettant d'imager avec succès l'activité visuelle du CS humain (Gitelman et al., 2002; Himmelbach et al., 2007; Sylvester et al., 2007; Linzenbold et al., 2011). Dans un souci de traiter au mieux nos données, nous les avons analysé au cours de nos pré-tests en employant des modèles flexibles de la HRF (approche « Finite Impulse Response »), ces dernières n'ayant pas confirmé le besoin d'utiliser des modèles spécifiques de HRF pour le CS, différents de ceux employés pour V1 ou le CGL.

Une matrice de dessin (Design Matrix) a été créée, cette dernière permettant de modéliser notre paradigme expérimental et d'estimer pour chaque voxel les variations de signal BOLD. Nous avons ainsi défini cinq conditions d'intérêt pour notre modèle (1%, 3%, 5%, 9% et fixation). Nous avons également ajouté à notre modèle sept régresseurs de non-intérêt, six d'entre eux représentant les paramètres de mouvements de la tête du sujet, obtenus suite au réaligement des images fonctionnelles (trois coordonnées de translation et trois coordonnées de rotation) et le septième représentant la fréquence cardiaque du sujet obtenue grâce à la technique de photoplethysmographie. L'inclusion de ces facteurs de nuisance permet d'augmenter le nombre de voxels activés. Le module SPM nous a ainsi permis de créer des contrastes entre nos conditions selon une méthode dite « soustractive ». Cinq contrastes ont de cette manière été définis, i.e. un contraste pour chaque niveau de contraste de luminance (1%, 3%, 5% et 9%) vs. la baseline (fixation) ainsi qu'un contraste englobant l'ensemble des contrastes de luminance vs. la baseline. Afin d'étudier spécifiquement les premières étapes du traitement de l'information visuelle, nous avons effectué des analyses par région d'intérêt (ROI) au sein du CS, du CGL et de V1, ces ROIs ayant été individuellement définies. Nous avons dans un premier temps à partir des images structurales obtenues (MP-RAGE et FGATIR) délimité manuellement nos ROIs à l'aide du logiciel MRICron (Rorden & Brett, 2000). Des exemples de délimitations individuelles de nos ROIs sont présentés sur la Figure 25. Concernant V1 nous avons délimité ses frontières le long de la scissure calcarine. Nous avons, en effet, considéré que ce type de délimitation permettait d'inclure la majorité des voxels de V1 (ainsi qu'une partie de ceux de V2). Les masques anatomiques ont ensuite été appliqués aux cartes d'activation calculées à partir de notre matrice de dessin (carte seuillée à  $p < 0.001$  non corrigé). Ainsi, les voxels actifs durant la totalité des périodes de stimulation visuelle vs. les périodes de fixation (tous les contrastes de luminance vs. la baseline) et incluent au sein de ces masques anatomiques ont défini nos ROIs gauche et droite.

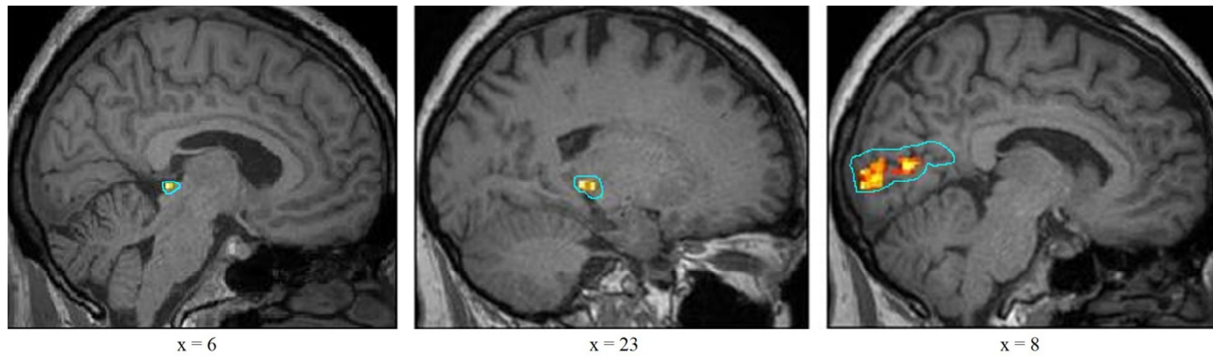


Figure 25. Régions d'intérêt pour un participant. Masques anatomiques délinés manuellement en 3D (ligne cyan). Masque fonctionnel : activation fonctionnelle individuelle obtenue pour l'ensemble des stimulations visuelles vs. la fixation et projetée vers l'image structurelle correspondante. De gauche à droite : le colliculus supérieur, le corps genouillé latéral et l'aire visuelle primaire V1.

En réalignant chaque image structurelle individuelle vers un espace de référence (MNI) via une transformation non-linéaire à haut degré de liberté (Ashburner & Friston, 2005) et en convertissant les coordonnées obtenues pour chaque ROI dans l'espace de Talairach nous avons pu vérifier que nos coordonnées individuelles du CS et du CGL étaient en accord avec celles reportées dans la littérature (O'Connor et al., 2002; Schneider, Richter and Kastner, 2004; Schneider & Kastner, 2005; Schneider & Kastner, 2009) (voir Tableau 2).

Pour l'ensemble de nos sujets, le nombre de voxels par ROI est identique, soit 20 voxels pour le CS, 80 pour le CGL et 200 pour V1, les voxels associés à chaque contraste ayant été moyennés au sein de chaque ROI. Les valeurs du signal BOLD ont ensuite pu être extraites pour chaque niveau de contraste (1%, 3%, 5% et 9%) vs. la baseline au sein de chaque ROI, pour chaque participant grâce à la boîte à outil Marsbar (Brett, Anton, Valabregue et al., 2002) rattachée au module SPM.

Tableau 2. Coordonnées dans l'espace de Talairach (X, Y, Z en mm) pour les trois régions d'intérêt (Colliculus Supérieur : CS, Corps Genouillé Latéral : CGL et l'aire visuelle primaire V1) obtenues dans notre étude et au sein de la littérature.

Auteurs, année	Structures			Hémisphère
	CS	CGL	V1	
<i>Notre étude</i>	-6 -31 0 6 -31 0	-23 -20 -4 22 -19 -3	-8 -80 12 8 -80 9	G D
<i>Zeki et al., 1991</i>			-4 -90 0	G
<i>Gitelman et al., 2002</i>	-3 -27 -6		0 -90 -9	G
<i>Dougherty et al., 2003</i>			-13 -63 3 9 -64 5	G D
<i>Schneider et al., 2004</i>		-21 -23 -3 23 -23 -3		G D
<i>Kastner et al., 2004</i>		-21 -23 -4 22 -22 -4		G D
<i>Schneider &amp; Kastner, 2005</i>	-6 -28 -2 6 -28 -1			G D
<i>Krebs et al., 2010</i>	-2 -28 -6 2 -26 -6	-18 -32 0 24 -28 0		G D
<i>Mullen et al., 2010</i>		-21.5 -25 -3.4 21.4 -26.2 -2		G D
<i>Arcaro et al., 2015</i>	-5 33 -3 5 33 -3	-24 25 -6 24 25 -6		G D
<i>Chang et al., 2016</i>	-5 -28 -3 5 -28 3	-22 -24 -1 19 -24 -1		G D

Arcaro et al., 2015, *J Neurosci*, 35(27), 9848-9871. ; Chang et al., 2015, *Neurobiol Aging*, 36(1), 315-322. ; Dougherty et al., 2003, *J Vis*, 3(10), 586-598. ; Gitelman et al., 2002, *Neuroimage*, 15(4), 970-982. ; Kastner et al., 2004, *J Neurophysiol*, 91(1), 438-448. ; Krebs et al., 2010, *PLoS One*, 5(1), e8691. ; Mullen et al., 2010, *J Vis*, 10(13), 13. ; Schneider et al., 2004, *J Neurosci*, 24(41), 8975-8985. ; Schneider, & Kastner, 2005, *J Neurophysiol*, 94(4), 2491-2503. ; Zeki et al., 1991, *J Neurosci*, 11(3), 641-649.

Tout comme les données fonctionnelles, les images de perfusion cérébrale (ASL) ont tout d'abord été réalignées grâce à une transformation rigide. Une image ASL moyenne a été calculée, sur laquelle ont été coregistrées les images structurelles, MP-RAGE et FGATIR. L'amplitude du signal ASL a ensuite été mise à l'échelle afin d'exprimer la différence entre les images contrôles et marquées en ml/100g/min. Les cartes statistiques de ce signal ASL ont été statistiquement seuillées à  $p < .005$  corrigé. Pour finir des mesures du Débit Sanguin Cérébral (DSC) ont été effectuées au sein de nos trois ROIs primaires (CS, CGL et V1) ainsi qu'au sein de ROIs secondaires (cortex cingulaire, frontal, occipital, pariétal, temporal, insula et substances grise et blanche). Les mesures du DSC au sein de ces ROIs secondaires ont été extraites via l'utilisation d'un atlas développé au sein de notre équipe, réaligné sur nos images structurelles.

#### II.1.3.3.3. Analyse de la tâche comportementale attentionnelle

Concernant la tâche attentionnelle, le nombre d'erreurs, i.e. non détection ou détection erronée du changement d'orientation de la croix de fixation, a été comptabilisé sur l'ensemble des sessions fonctionnelles. Un taux de réussite (performance exprimée en %) a ainsi pu être calculé pour chaque participant et moyenné par groupe.

#### *II.1.3.3.4. Analyse des données oculométriques*

Les données oculométriques obtenues pour chaque session fonctionnelle ont été analysées à l'aide du logiciel pour analyses post-expérimentation des mouvements oculaires ILAB (Gitelman, 2002), développé sous MATLAB. Nous avons ainsi pu, à partir des données oculométriques récoltées, analyser et quantifier le nombre de saccades effectuées par chaque participant sur l'ensemble des sessions fonctionnelles. Pour cela, les données oculométriques ont tout d'abord été, session par session, converties en champs spécifiques et stockées dans une variable ILAB, à son tour enregistrée en format MATLAB (.mat). Afin de minimiser les artéfacts liés aux clignements oculaires, ces derniers ont été filtrés via l'utilisation conjointe de deux méthodes : 1) élimination des données comportant des informations incorrectes concernant la position (points en dehors des limites de l'écran de l'ordinateur) et 2) élimination des points pour lesquels la taille pupillaire est égale à zéro. Un algorithme précédemment décrit et validé par Fischer et collaborateur (Fischer, Biscaldi and Otto, 1993) a ensuite été appliqué pour l'identification des saccades. Ce dernier recherche dans un premier temps, les intervalles de temps au cours desquels la vitesse du mouvement des yeux dépasse un certain seuil (30-40deg/sec). Dans un second temps, le pic de vitesse est localisé au sein de chaque intervalle et les limites de la saccade sont déterminées, incluant l'ensemble des points égaux ou excédant les 15% de ce pic de vitesse.

## II.2. Recherche d'un modèle causal explicatif

La connectivité cérébrale se décline selon trois modes (Sporns, 2007) : i) la connectivité anatomique, qui s'intéresse aux liens physiques ou structurels (à l'échelle du neurone, de la population neuronale ou de la région cérébrale) existant entre différentes régions anatomiques du cerveau, ii) la connectivité fonctionnelle, s'intéressant aux interactions existantes entre différentes entités ainsi qu'à l'évolution de ces interactions au cours du temps et enfin iii) la connectivité effective, complétant les deux approches anatomique et fonctionnelle en introduisant le concept d'influence causale exercée par un système neuronal sur un autre, directement ou indirectement. La connectivité effective cherche ainsi à exprimer la dépendance fonctionnelle d'un système sous l'influence d'un autre, via l'introduction de la notion de cause à effet.

Afin de trouver un modèle causal explicatif à nos données, nous avons réalisé des analyses additionnelles de connectivité effective. Nous avons ainsi utilisé la méthode « Dynamic Causal Modeling » (DCM) (Friston, Harrison and Penny, 2003) sur nos données d'IRMf, cette dernière permettant de tester des hypothèses de connectivité effective correspondant à des tâches précises. Nous désirions, en effet, d'une part explorer comment l'information du contraste de luminance se propage au sein de nos régions visuelles (CS, CGL et V1) et d'autre part explorer les effets i) du vieillissement normal et ii) de la MP ainsi que du traitement dopaminergique, sur les interactions entre nos trois ROIs (connectivité effective) ainsi que sur la modulation de ces dernières par nos facteurs expérimentaux (variation du contraste de luminance).

### II.2.1. Principe du « Dynamic Causal Modeling » (DCM)

Le DCM est une approche bayésienne qui permet d'étudier la connectivité effective entre un ensemble prédéfini de régions cérébrales, en se basant sur les décours temporels d'IRMf de ces régions (Friston et al., 2003; Penny, Stephan, Mechelli et al., 2004). Elle permet de prédire la façon dont les régions du cerveau sont connectées, en accordant une importance au sens des connexions. Cette méthode considère le cerveau comme un système déterministe au sein duquel l'activité d'une région d'un réseau est déterminée par ses entrées. Les entrées peuvent être des facteurs externes (entrées exogènes) ou provenant d'autres régions (entrées endogènes). Le DCM permet ainsi d'inférer dans un cadre bayésien,

l'influence causale qu'une région exerce sur une autre indépendamment du contexte expérimental (connectivité effective ou endogène) et la façon dont ces liens de connectivité peuvent être modulés par les facteurs expérimentaux (modulation). Cette méthode d'analyse de connectivité a été largement validée et adoptée notamment au sein des études d'IRMf incluant des design expérimentaux en blocs (Vossel, Weidner, Driver et al., 2012; Torrisi, Lieberman, Bookheimer et al., 2013; Kawabata Duncan, Twomey, Jones et al., 2014).

### **II.2.2. Analyses des données**

L'ensemble des analyses a été réalisé via l'emploi du module « Dynamic Causal Modeling » (version 10) implémenté dans le logiciel SPM (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K. ; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) (Friston et al., 1995).

#### **II.2.2.1. Extraction des décours temporels**

Les quatorze sessions d'IRMf ont dans un premier temps été concaténées en une unique session. Nous avons tout comme pour nos analyses d'IRMf, défini nos trois ROIs (CS, CGL et V1) en utilisant le contraste de notre matrice de dessin englobant l'ensemble des contrastes de luminance vs. la baseline. Pour chaque participant et chaque ROI, le cluster a été centré sur le pic d'activation de la ROI (carte seuillée à  $p < 0.001$  non corrigé). Les séries temporelles ont été extraites au sein de ce cluster pour chaque ROI.

#### **II.2.2.2. Construction de l'espace des modèles**

Nous avons créé l'espace des modèles, celui-ci comprenant nos trois ROIs (CS, CGL et V1). Nous avons sur base d'*a priori* anatomiques spécifié des connexions endogènes unidirectionnelles entre ces trois régions (voir Figure 26). Des connexions du CS vers le CGL ont en effet été reportés (Benevento & Fallon, 1975; Munoz & Coe, 2011)) tout comme des connexions réciproques entre V1 et le CGL (Merigan & Maunsell, 1993). Une connexion en provenance de V1 vers le CS a également été observée (Kuypers & Lawrence, 1967; Wurtz & Goldberg, 1972; Kunzle & Akert, 1977). Or l'inverse, CS vers V1, n'a jamais été reporté tout comme la connexion du CGL vers le CS. Néanmoins, la connectivité effective entre deux régions n'implique pas forcément l'existence de connexions anatomiques directes. Nous avons spécifié comme entrées exogènes notre niveau de contraste le plus faible (1%) et nous les avons placées aux niveaux de nos deux structures sous-corticales CS et CGL (voir Figure



26). Nous avons également spécifié comme facteur de modulation, nos niveaux de contrastes restant, soit 3, 5 et 9%. Afin de tester nos hypothèses spécifiques nous avons restreint au maximum le nombre de modèles et nous avons ainsi considéré 14 modèles de connectivité. Nous voulions, en effet, déterminer de quelle manière les connexions endogènes entre nos trois ROIs sont modulées par le contraste. Nous avons par conséquent testé les différentes possibilités de modulation guidées par nos hypothèses à travers nos 14 modèles de connectivité : la modulation du réseau par le CGL est représentée au sein du modèle 1, par V1 au sein du modèle 2, par le CS au sein du modèle 3, par le CGL et V1 au sein du modèle 4, par le CGL et le CS au sein du modèle 5, par V1 et le CS au sein du modèle 6 et enfin par les trois ROIs au sein du modèle 7. Les modèles 8 à 14 sont identiques aux sept modèles décrits ci-avant mais comporte en plus une auto-modulation du CS. Nous voulions en effet tester l'importance de cette structure dans le traitement du contraste de luminance ainsi que l'impact de la MP sur son fonctionnement en accord avec notre hypothèse de travail.

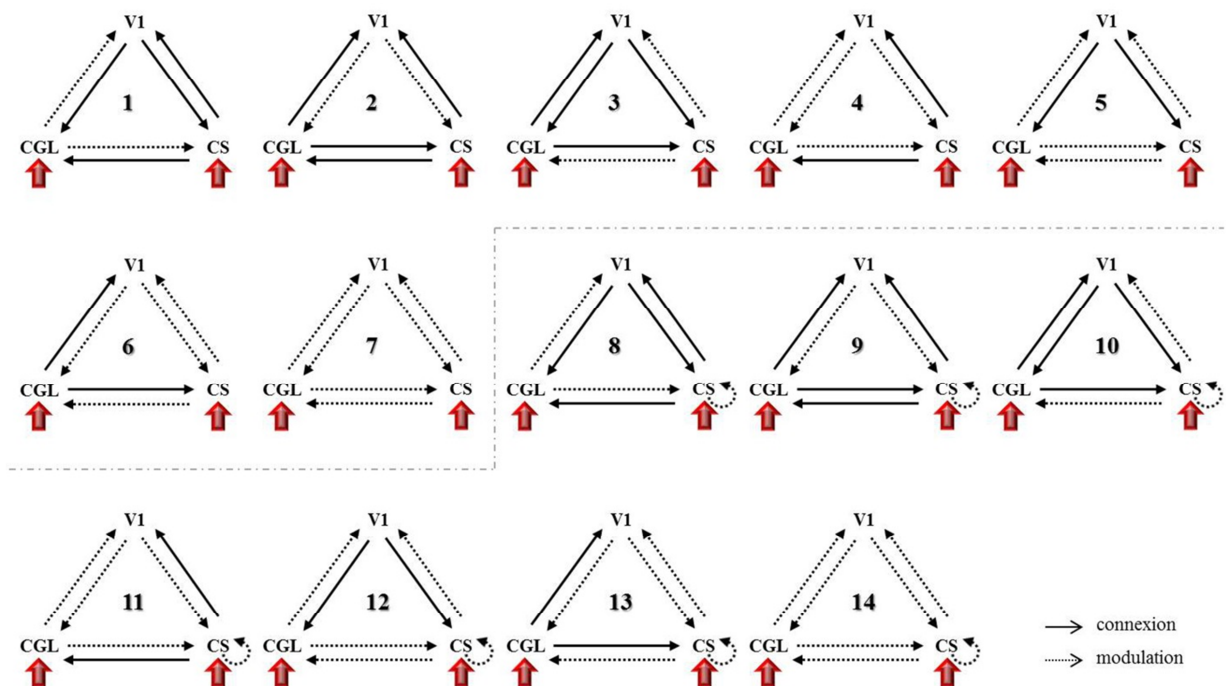


Figure 26. Modèles de connectivité spécifiés, incluant les trois régions d'intérêt (colliculus supérieur CS, corps genouillé latéral CGL et aire visuelle primaire V1). Les flèches rouges correspondent aux entrées exogènes (1% de contraste), les flèches noires pleines aux connexions endogènes et les flèches noires en pointillé à la modulation des connexions endogènes par le contexte expérimental, i.e. la variation du contraste (3, 5 et 9% de contraste).

### II.2.2.3. Estimation des modèles de connectivité

Pour chaque modèle spécifié, trois paramètres ont été estimés : i) les paramètres d'entrées exogènes reflétant comment les régions répondent à un stimuli externe, dans notre cas 1% de contraste de luminance, ii) les paramètres de connexions endogènes reflétant la connectivité effective à l'état basale entre les régions, i.e. l'influence causale exercée par une région sur l'activité d'une autre, et iii) les paramètres de modulation qui quantifient de quelle manière la connectivité effective est influencée par le contexte expérimental, dans notre cas la variation du contraste de luminance (3, 5 et 9%). Ces paramètres sont exprimés en Hz et quantifient le taux de changement dans l'activité d'une région cible lorsque l'activité de la région source augmente tout comme les changements de connectivité induits par les facteurs expérimentaux (modulation). Les modèles spécifiés et leurs paramètres de connectivité ont été estimés au niveau des interactions neuronales via une transformation du signal BOLD (Friston et al., 2003). Ces interactions ont ensuite été une nouvelle fois transformées pour générer un signal BOLD prédit par le modèle, qui a alors été comparé au signal BOLD réel correspondant aux données. Cette phase d'estimation nécessite plusieurs itérations au cours desquelles les paramètres du modèle ont été ajustés afin que le signal prédit se rapproche au plus près du signal observé. Une fois le meilleur ajustement atteint, i.e. stade de minimisation des différences entre le signal prédit et le signal observé, les paramètres ont été générés et une probabilité d'observer les données au vu du modèle spécifié (« model evidence ») a été obtenue pour chaque modèle.

### II.2.2.4. Comparaison des modèles et sélection du « meilleur » modèle de connectivité

Une fois les modèles estimés, une comparaison entre les différents modèles dans un cadre bayésien (BMS, Bayesian Model Selection) a été effectuée au niveau du groupe. Cette technique repose sur une comparaison *a posteriori* des probabilités associées aux différents modèles calculées durant la phase d'estimation (« model evidence »). Nous avons pour cette phase de comparaison de modèles opté pour l'analyse par effet aléatoire (RFX), plus adaptée pour les études évaluant des mécanismes pathologiques et plus robuste que l'analyse par effet fixe (FFX) dont les valeurs aberrantes n'ont que peu d'impact sur les résultats (pour plus de détails concernant la méthodologie DCM voir (Seghier, Zeidman, Neufeld et al., 2010; Stephan, Penny, Moran et al., 2010). Cette phase de détermination nous a ainsi permis de sélectionner le modèle le plus probable au vu de nos données et au vu des autres modèles. La

supériorité relative d'un modèle par rapport aux autres utilise « l'exceedance probability » ( $x_p$ ), obtenue en sortie de la procédure de comparaison de modèles. A noter que « l'exceedance probability » est conditionnelle à la taille de l'espace des modèles et que la somme de l'ensemble est égale à 1. Ainsi un  $x_p$  de 0.9 pour un modèle particulier implique que ce modèle a 90% de chance d'être meilleur que les autres modèles testés au vu de nos données.

## **II.3. Développement d'une tâche de psychophysique complémentaire**

### ***II.3.1. Stimuli et procédure***

#### **II.3.1.1. Stimuli**

Nous avons utilisé des damiers achromatiques (fréquence spatiale moyenne : 2.3cpd, variant de 3cpd au centre de l'écran à 1.5 cpd en périphérie) avec dix niveaux de contraste de luminance de 2 à 20% logarithmiquement espacés et présentés sur un arrière-plan gris neutre. Ces stimuli ont été élaborés sous MATLAB (MathWorks, MA, USA). Un programme développé sous Python en collaboration avec le Dr Kenneth Knoblauch de l'Institut Cellule Souche et Cerveau (Lyon, France), utilisant le module PsychoPy2 (Peirce, 2007; Peirce, 2009) sous le système d'exploitation Windows 7, a été utilisé pour la présentation et l'exécution de l'expérience. De façon identique au protocole d'IRMf, les calibrations spectrales et de luminance de l'écran d'ordinateur ont été effectuées à l'aide d'un spectromètre PR650 SpectraScan Colorimeter (PhotoResearch) et ont été utilisées pour la correction gamma dans la spécification des stimuli. Une luminance moyenne de 147cd/m<sup>2</sup>, égale à l'arrière-plan gris (CIE  $xy = 0.29, 0.30$ ) a été définie pour l'ensemble des stimuli. Les participants ont perçu l'écran à une distance de 70cm et les stimuli sous un angle visuel de 2.04°.

#### **II.3.1.2. Procédure**

Chaque observateur a effectué trois sessions de l'expérience dans une pièce plongée dans l'obscurité. Chaque session consistait en la présentation brève et aléatoire durant cinq minutes de 120 triades de damiers. A chaque essai, une triade de damiers avec trois niveaux de contraste ( $a, b, c$ ) choisie dans la série des dix niveaux de contraste décrite ci-avant était

présentée. Le stimulus *a* était toujours le stimulus situé en haut et au milieu de l'écran, et les stimuli *b* et *c* étaient aléatoirement positionnés en bas à gauche ou à droite de l'écran (voir Figure 27). Les triades de damiers étaient présentées durant 500ms. La tâche demandée à l'observateur était de fixer la croix au centre de l'écran et de choisir sans aucune limite de temps quel damier parmi les deux situés en bas de l'écran (*b* et *c*) ressemblait le plus en terme de contraste de luminance au damier du haut. La réponse de l'observateur initiait l'essai suivant. La durée moyenne de l'expérience était de 15mn. Aucun retour concernant les réponses à la tâche de l'observateur ne lui était donné. Après une courte période d'entraînement les participants effectuaient rapidement la tâche.

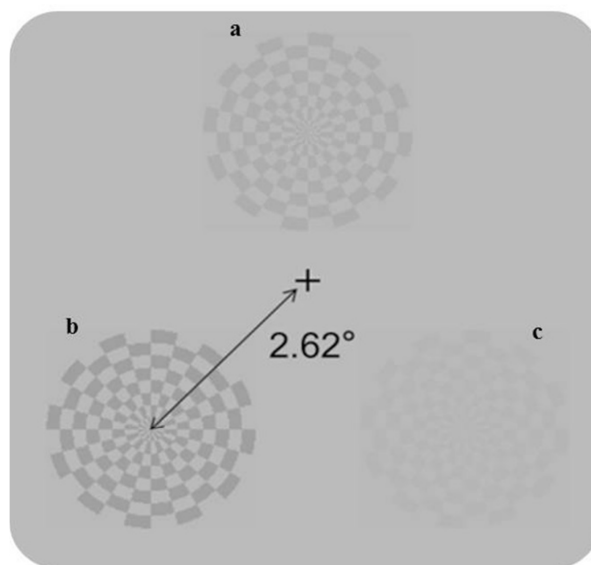


Figure 27. Expérience de psychophysique. Stimuli : damiers achromatiques (fréquence spatiale moyenne  $2.62^\circ$ ) avec dix niveaux de contraste de 2 à 20% espacés logarithmiquement. Tâche : exemple d'une triade de stimuli utilisée au cours d'une session. L'observateur devait fixer chaque triade jusqu'à ce qu'il soit capable de choisir parmi les deux damiers du bas (*b* et *c*) celui qui ressemblait le plus au damier du haut en terme de contraste de luminance.

### ***II.3.2. Analyse des données***

L'ensemble des choix de l'observateur obtenu à la tâche de psychophysique a été analysé grâce au package Maximum Likelihood Difference Scaling (MLDS) (Knoblauch & Maloney, 2008; Knoblauch & Maloney, 2012) via le logiciel libre d'accès R (R Core Team, 2015). Durant notre tâche de psychophysique, l'observateur devait regarder simultanément trois stimuli (*a,b,c*) affichés à l'écran de trois niveaux contraste de luminance différents et comparer deux paires (*a,b*) et (*a,c*) (voir Figure 27). L'observateur devait alors juger la

différence perceptuelle entre la première paire de stimuli ( $a,b$ ) et la seconde ( $a,c$ ) afin d'opter pour celle associée à la plus petite différence perceptuelle, l'aiguillant ainsi dans son choix du stimulus ( $b$  ou  $c$ ) le plus ressemblant au stimulus cible ( $a$ ). L'objectif de la méthode MLDS est d'assigner des valeurs numériques ( $\psi_1, \dots, \psi_p$ ) pouvant être utilisées pour prédire la façon dont les observateurs ordonnent les paires de stimuli pour chaque triplet. Ces valeurs traduisent la perception de l'observateur lorsqu'il évalue les différences paire à paire, de telle sorte à avoir  $\|\psi_a - \psi_b\| > \|\psi_a - \psi_c\|$  si et seulement si la différence perçue sur la paire ( $a,b$ ) est considérée comme plus grande que perçue sur la paire ( $a,c$ ). Néanmoins, si les différences  $\|\psi_a - \psi_b\|$  et  $\|\psi_a - \psi_c\|$  sont très proches, le jugement de l'observateur devient plus difficile et moins fiable. Ceci est pris en compte à travers un modèle gaussien d'égale variance dans lequel la variable est la différence des longueurs des intervalles :  $\delta(a,b,c) = L_{ab} - L_{ac} = \|\psi_a - \psi_b\| - \|\psi_a - \psi_c\|$ , où  $L_{ab} = \|\psi_a - \psi_b\|$  est la longueur de l'intervalle ( $\psi_a, \psi_b$ ). On suppose dans ce modèle que le signal  $\delta$  est altéré par une erreur  $\varepsilon$  de loi gaussienne de moyenne 0 et d'écart-type  $\sigma$ . La variable de jugement se traduit ainsi de la manière suivante :  $\Delta(a,b,c) = \delta(a,b,c) + \varepsilon$ . Ainsi, face au triplet ( $a,b,c$ ), l'observateur choisit la paire ( $a,b$ ) lorsque  $\Delta(a,b,c) > 0$ . A noter qu'avec ce modèle, si l'amplitude de  $\delta(a,b,c)$  est petite relativement à  $\sigma$ , il est possible pour l'observateur de donner des réponses différentes pour un même stimulus. Cette méthode d'estimation des valeurs d'échelle par maximum de vraisemblance développée par Maloney et Yang (Maloney & Yang, 2003; Knoblauch & Maloney, 2008) a ainsi été appliquée aux sessions de l'ensemble des participants. Les sessions individuelles de chaque groupe ont été moyennées afin d'obtenir les moyennes et erreurs-type des réponses perceptuelles au contraste pour chaque groupe. Pour plus d'informations spécifiques concernant cette procédure, voir (Knoblauch & Maloney, 2012; Devinck, Gerardin, Dojat et al., 2014b).

## II.4. Application de la méthodologie développée

### II.4.1. Effets du vieillissement normal : sujets sains variant en âge (Etude 1).

L'ensemble de la méthodologie développée a, dans un premier temps, été appliquée à des participants contrôles sains variant en âge, afin de tester la sensibilité et la reproductibilité de notre protocole expérimental. Nous voulions également évaluer les effets du vieillissement normal sur le traitement des bas niveaux de contraste et ainsi sur l'activité de nos trois ROIs (CS, CGL et V1) afin de pouvoir distinguer les différences liées à l'âge de celles liées à la pathologie.

Trente sujets sains ont ainsi réalisé notre protocole, répartis en trois groupes d'âge: *Jeunes* comprenant 10 participants (7 femmes,  $26 \pm 3$  ans), *Intermédiaires* comprenant 10 participants (5 femmes,  $47 \pm 4$  ans) et *Agés* comprenant 10 participants (7 femmes,  $65 \pm 3$  ans). Avant inclusion, afin d'exclure toutes pathologies visuelles majeures pouvant perturber la réalisation de la tâche, un bilan ophtalmologique comprenant la mesure de l'acuité visuelle, un fond de l'œil et la mesure du champ visuel a été effectué par un ophtalmologiste chez l'ensemble des sujets des groupes Intermédiaires et Agés. Les participants ayant besoin d'une correction de leur acuité visuelle ont utilisé des lunettes IRM compatible MediGoggle Adult Research Set (Cambridge Research Systems Ltd, England ; <http://crsltd.com/>) durant l'expérience. Avant leur participation à l'étude, tous les participants ont donné leur consentement libre et éclairé en accord avec les principes éthiques exprimés dans la Déclaration d'Helsinki et approuvés par le comité d'éthique local (CPP Sud-Est V, ID-RCB 2012-A00310-43 et ID-RCB-2014-A01835-42).

### II.4.2. Effets de la maladie de Parkinson: patients parkinsoniens de novo (Etude 2).

Dans un second temps, ce protocole a été testé auprès de patients parkinsoniens *de novo*, avant et après instauration du premier traitement dopaminergique afin d'évaluer le fonctionnement du CS mais également du CGL et de V1 dans la MP ainsi que les effets du traitement.

Vingt patients parkinsoniens (5 femmes,  $57 \pm 10$  ans) et 20 sujets contrôles appariés en âge (5 femmes,  $58 \pm 9$  ans) ont participé à cette étude. Ont été inclus les patients parkinsoniens *de novo* venant d'être diagnostiqués (stade I et II selon l'échelle de Hoehn et

Yahr (Hoehn & Yahr, 1967)) et n'ayant pas encore débuté de traitement dopaminergique. L'ensemble des caractéristiques des patients est répertorié dans le Tableau 3. Ces patients ont pour la plupart été référés par les neurologues privés et ont bénéficiés d'un examen de confirmation diagnostique au CHU de Grenoble, Unité Troubles du Mouvement, Service de Neurologie, avant leur inclusion dans l'étude. Les patients présentant une sévérité du tremblement parkinsonien limitant l'acquisition des images ont été exclus de l'étude. Deux patients ont dû être exclus de l'étude en raison d'acouphènes et de claustrophobie (22 patients initialement inclus dans l'étude). Avant leur participation à l'étude, tous les sujets ont, de façon similaire aux participants contrôles de l'étude 1, effectué un examen ophtalmologique et donné leur consentement libre et éclairé. Les participants ayant besoin d'une correction de leur acuité visuelle ont utilisé des lunettes IRM compatible MediGoggle Adult Research Set (Cambridge Research Systems Ltd, England ; <http://crsltd.com/>) durant l'expérience.

Sexe	Age	Stade Hoehn & Yahr	Année du diagnostic	Latéralisation	UPDRS-III avant traitement	UPDRS-III après traitement	
F	69	2	2014	G	40		
F	50	1	2015	G	16		
H	57	2	2014	D	19.5		
H	51	2	2015	D	28		
H	65	1	2015	D	14		
H	59	1	2016	G	12		
H	36	1	2016	G	9		
H	44	2	2016	D	27		
H	59	1	2016	D	13		20
H	76	1	2016	G	17		
F	56	1	2016	D	11		
H	58	1	2015	G	23		28
H	66	1	2016	D	5		
H	46	2	2016	D	21		
H	54	1	2016	G	16		
F	66	2	2016	G	24	17	
H	52	1	2016	D	18		
F	45	1	2017	G	11		
H	71	2	2017	G	23		
H	67	2	2017	D	7		

Tableau 3. Caractéristiques démographiques et cliniques des patients parkinsoniens.

Contrairement à l'étude 1 sur le vieillissement normal, les patients parkinsoniens ont, dans cette étude 2, effectué trois sessions d'IRMf:

- 1) Une première session d'IRMf effectuée avant traitement (n=20) afin de comparer le niveau d'activation du CS (ainsi que du CGL et de l'aire visuelle primaire V1) entre les participants contrôles et les patients *de novo* non traités. Cette première session

visent à répondre à notre hypothèse de dysfonctionnement sensoriel (inhibition exacerbée) du CS.

- 2) Une seconde session d'IRMf effectuée deux mois suite à l'instauration du premier traitement dopaminergique (n=8), afin de mesurer l'effet « semi-aigu » de l'introduction du traitement.
- 3) Une troisième session d'IRMf effectuée après ajustement optimal du traitement sur les symptômes moteurs, soit six mois suite à l'instauration du traitement (n=7).

Les deux IRMf effectuées après traitement visent à répondre à notre hypothèse de neuro-adaptation du CS.

Nous présenterons et discuterons dans la partie suivante les résultats des études 1 et 2, sur les effets du vieillissement normal et de la MP respectivement. Des analyses complémentaires de connectivité effective seront également présentées.





### ***III. Résultats & Discussion***



### III.1. Etude 1 : Effets du vieillissement normal sur le traitement des bas niveaux de contraste.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans le journal NeuroImage (Bellot, Coizet, Warnking et al., 2016) (voir Annexe 1).

#### III.1.1. Résultats : protocole IRM

Compte tenu de l'absence d'homogénéité des variances et de normalité des données d'IRMf (vérifiée par le test de Levene) des analyses non paramétriques ont été effectuées. Les données de perfusion cérébrale ainsi que celles obtenues à la tâche attentionnelle, ont, quant à elles, en raison de leur normalité pu être analysées via des tests paramétriques. L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel de statistiques Statistica 12 (StatSoft France 2013). Le seuil de significativité  $\alpha$  a été fixé à .05.

##### III.1.1.1. Performance à la tâche attentionnelle

Des analyses statistiques (test T de Student) ont été réalisées sur le nombre d'erreurs, i.e. non détection ou détection erronée du changement d'orientation de la croix de fixation, obtenu par chaque groupe d'âge. Aucune différence entre les groupes à cette tâche n'a été observée (taux d'erreurs : jeunes =  $5 \pm 1.1\%$ , intermédiaires =  $6.35 \pm 0.8\%$  ; âgés =  $3.9 \pm 0.9\%$ ,  $p = 0.76$ ) (voir Figure 28). Les trois groupes d'âges ont ainsi effectué de la même manière, soit avec des performances élevées, la tâche attentionnelle.

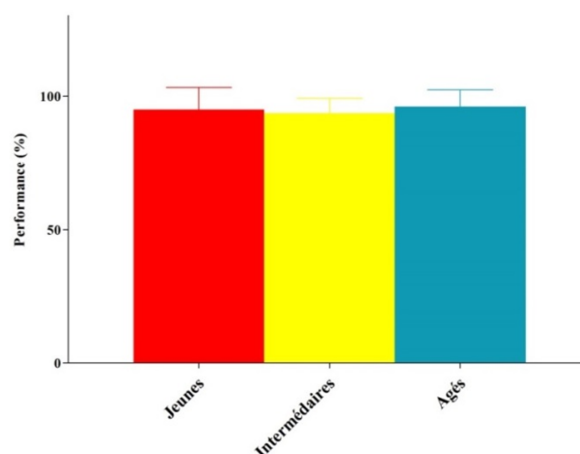


Figure 28. Performances obtenues à la tâche attentionnelle (en %), i.e. détecter le plus rapidement et correctement possible les changements d'orientation de la croix de fixation, pour les trois groupes d'âges (jeunes, intermédiaires et âgés). Les barres verticales indiquent les erreurs-type.

### III.1.1.2. Réponses BOLD aux faibles niveaux de contraste

Des analyses de Friedman ont été effectuées pour chaque ROI avec Contraste en tant que facteur intra-sujet. Un effet principal du Contraste a été observé pour chacune des ROIs (CS, CGL et V1) ( $p < 10^{-5}$ ), tel qu'illustré sur la Figure 29. Néanmoins, aucun effet des ROIs n'a été observé sur les contrastes ( $p > 0.5$ , analyses de Friedman avec ROI comme facteur intra-sujets effectuées pour chaque contraste). Nous avons réalisé des comparaisons *post hoc* dans chaque ROI via l'emploi du test de Wilcoxon, afin d'évaluer de quelle manière nos contrastes de luminance influencent la réponse BOLD. Ces analyses ont montré que pour chaque ROI, les réponses BOLD étaient significativement modulées par le contraste de luminance ( $1 < 3 < 5 < 9\%$ ,  $p < 10^{-5}$ ). Aucune différence de genre n'a été observée ( $p > 0.1$ ). Des analyses similaires ont été effectuées au niveau d'une structure sous-corticale non-visuelle, l'hippocampe (structure contrôle) et n'ont montré aucun effet du Contraste sur les réponses BOLD ( $p = 0.9$ ), i.e. aucune modulation de son activité par le contraste de luminance de nos stimuli.

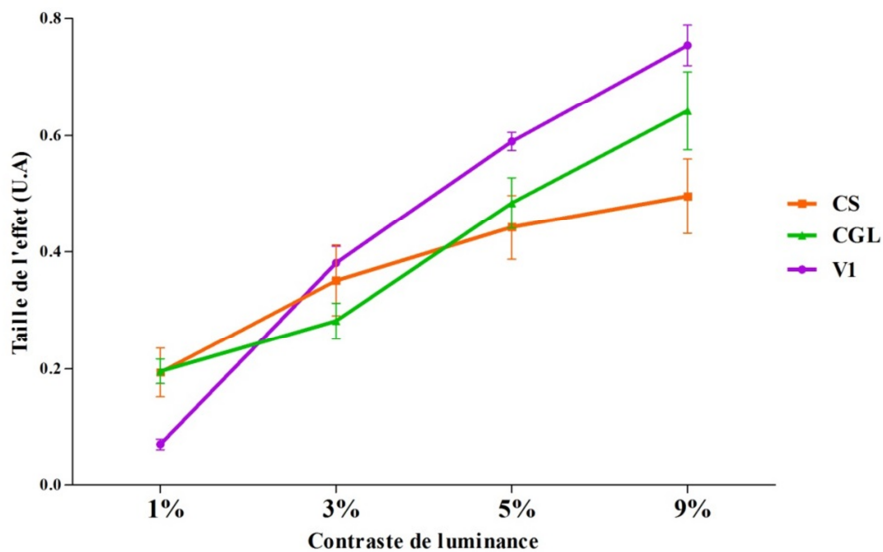


Figure 29. Variations moyennes du signal BOLD dans les ROIs (colliculus supérieur : CS, corps genouillé latéral : CGL et aire visuelle primaire : V1) en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour tous les sujets ( $n=30$ ). Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les erreurs-type. U.A = unité arbitraire.

### III.1.1.3. Effet du vieillissement normal sur la modulation de la réponse BOLD aux faibles niveaux de contraste

Des analyses de Kruskal-Wallis avec Age en tant que facteur inter-sujets ont été conduites pour chaque contraste dans chaque ROI et ont révélé un effet principal de l'Age dans V1 pour les contrastes 3 à 9% et dans le CGL pour les contrastes 5 à 9% ( $p < .005$ ), tel qu'illustré sur la Figure 30. En effet, une diminution de la réponse BOLD a été observée chez les sujets Intermédiaires et Agés en comparaison des sujets Jeunes pour ces deux structures. Une diminution de la réponse avec l'âge a également été observée au sein du CS, néanmoins l'analyse statistique de cet effet s'est révélée être uniquement tendancielle ( $p = .007$ ). Des analyses *post hoc* ont été conduites via l'utilisation du test *U* de Mann Whitney au sein des régions V1 et CGL. Concernant le CGL, les résultats ont mis en évidence des différences significatives entre les sujets Jeunes et Intermédiaires ( $p < .05$ ) et entre les sujets Jeunes et Agés ( $p < .005$ ) pour les contrastes 5% et 9%. Similairement pour V1, les analyses ont montré des différences significatives entre les sujets Jeunes et Intermédiaires ( $p < .05$ ) et entre les sujets Jeunes et Agés ( $p < .005$ ) pour l'ensemble des contrastes de luminance excepté 1%. Aucune différence observée entre les sujets Intermédiaires et Agés pour ces contrastes ne s'est révélée être significative que ce soit pour le CGL ( $p > 0.1$ ) ou V1 ( $p > 0.2$ ).

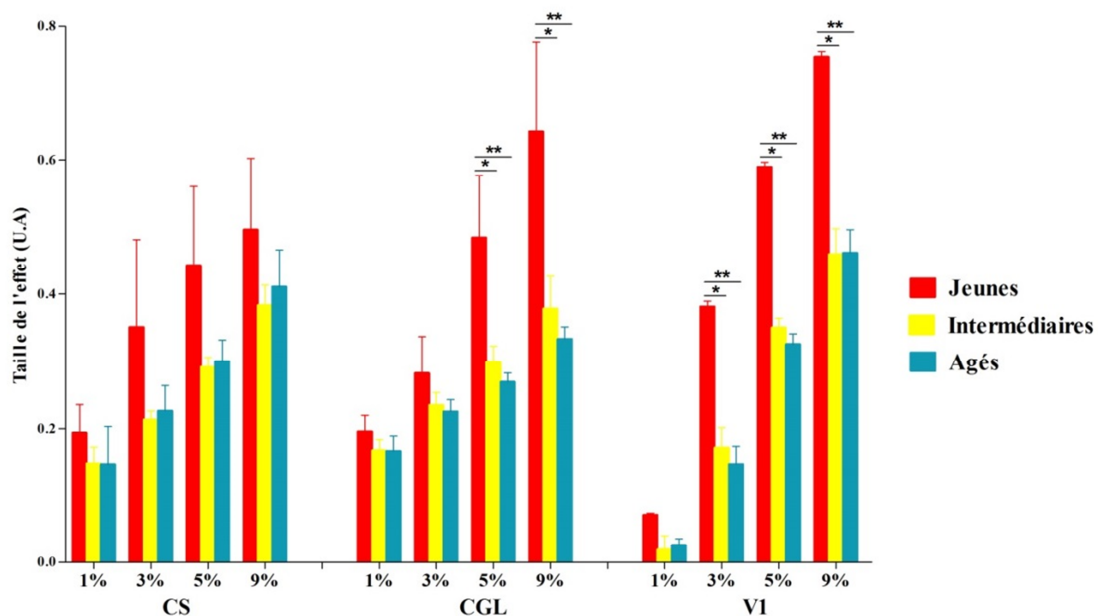


Figure 30. Variation du signal BOLD dans les ROIs (colliculus supérieur : CS, corps genouillé latéral : CGL et aire visuelle primaire V1) en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour chaque groupe. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les erreurs-type. \* $p < .05$  \*\* $p < .005$ . U.A = unité arbitraire.

Des corrélations négatives entre l'âge des participants et les réponses BOLD ont été mises en évidence via l'utilisation du test de corrélation de Spearman au sein de V1 pour les contrastes 3% ( $r = -0.65, p < 10^{-3}$ ), 5% ( $r = -0.73, p < 10^{-4}$ ) et 9% ( $r = -0.68, p < 10^{-3}$ ) et au sein du CGL pour les contrastes 5% ( $r = -0.69, p < 10^{-3}$ ) et 9% ( $r = -0.68, p < 10^{-3}$ ) (voir Figure 31).

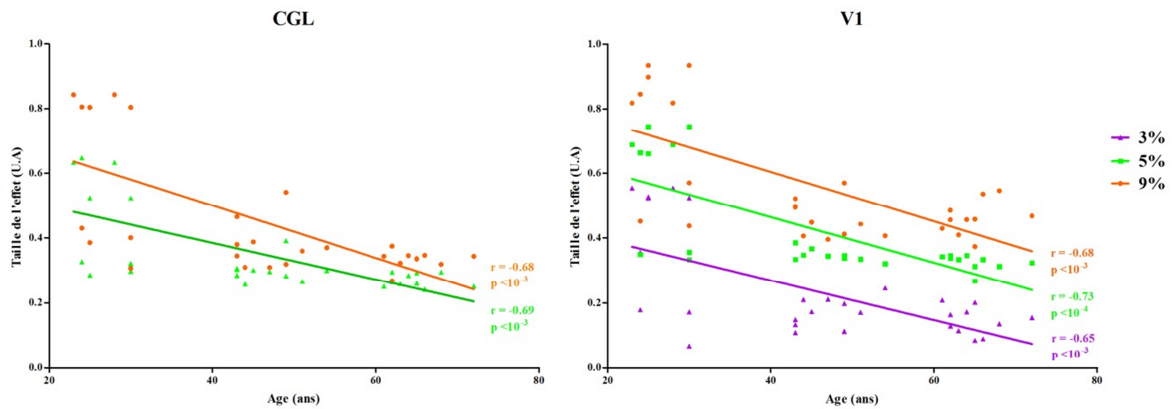


Figure 31. Corrélations entre l'âge et les réponses BOLD au sein du corps genouillé latéral (CGL) et de l'aire visuelle primaire V1. Les parties gauche et droite ont été combinés pour chaque ROI.

#### III.1.1.4. Effet du vieillissement normal sur la perfusion cérébrale

Le débit sanguin cérébral (DSC) moyen pour chaque ROI primaire (CS, CGL et V1) et chaque groupe est reporté dans le Tableau 4.

Tableau 4. Débit sanguin cérébral moyen exprimé en mg/100ml/mn mesuré dans les ROIs primaire (colliculus supérieur : CS, corps genouillé latéral : CGL et aire visuelle primaire V1) pour chaque groupe. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. moy = moyenne, et = écart-type.

	CS (moy ± et)	V1 (moy ± et)	CGL (moy ± et)
<b>Jeunes</b>	<b>55.36 ± 24.92</b>	<b>61.43 ± 22.20</b>	<b>41.45 ± 21.15</b>
<b>Intermédiaires</b>	<b>45.32 ± 21.96</b>	<b>54.85 ± 17.33</b>	<b>45.16 ± 18.69</b>
<b>Agés</b>	<b>45.78 ± 12.45</b>	<b>53.10 ± 15.38</b>	<b>42.18 ± 12.70</b>

Nous avons réalisé une analyse de variance (ANOVA) de forme 3x3 incluant Age en facteur inter-sujets et ROI en facteur intra-sujets, nous permettant de mettre en évidence un effet principal de ROI ( $p < 10^{-3}$ ). Aucun effet de l'âge n'a été observé ( $p = .13$ ). Des analyses *post hoc* (test HSD de Tuckey) ont révélé que les participants présentent, en effet, des valeurs

de DSC plus élevées dans V1 ( $56.46 \pm 18.30$ ) que dans le CS ( $48.82 \pm 19.77$ ) ( $p < .01$ ) et le CGL ( $42.93 \pm 17.51$ ) ( $p < 10^{-3}$ ) (voir Figure 32). L'interaction entre les facteurs Age et ROI ne s'est pas révélée être statistiquement significative ( $p = .11$ ). Aucune différence de genre n'a été observée ( $p = .16$ ).

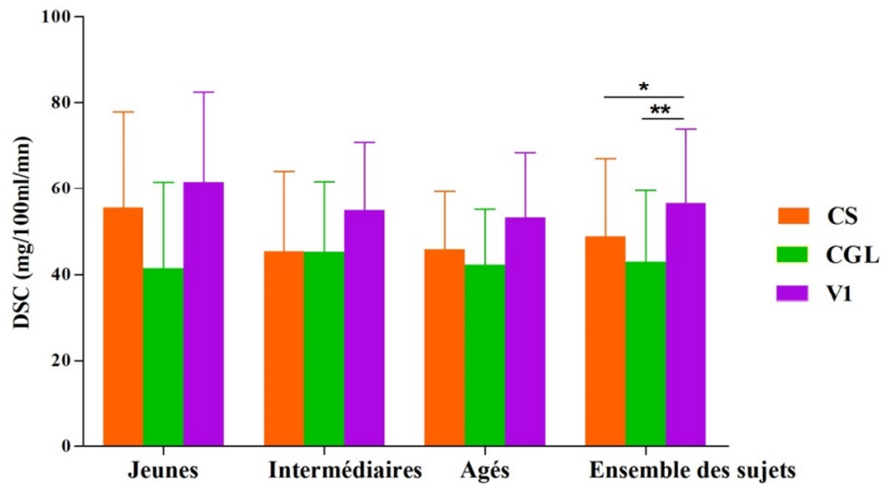


Figure 32. Débit sanguin cérébral (DSC) mesuré pour l'ensemble des sujets ainsi que pour chaque groupe d'âge au sein des trois ROIs (colliculus supérieur : CS, corps genouillé latéral : CGL et aire visuelle primaire : V1). Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les écarts-type. \* $p < .01$  \*\* $p < 10^{-3}$ .

Des analyses statistiques identiques ont été effectuées avec les ROIs secondaires (cortex cingulaire, frontal, occipital, pariétal, temporal, insula et substances grise et blanche). Les résultats ont révélé un effet principal de l'âge sur le DSC des cortex cingulaire, frontal et pariétal (bilatéralement), du cortex temporal droit ainsi que de la substance grise ( $p < .05$ ). Des valeurs plus élevées de DSC ont, en effet, été observées chez les sujets Jeunes en comparaison de celles obtenues par les sujets Intermédiaires et Agés (voir Figure 33).



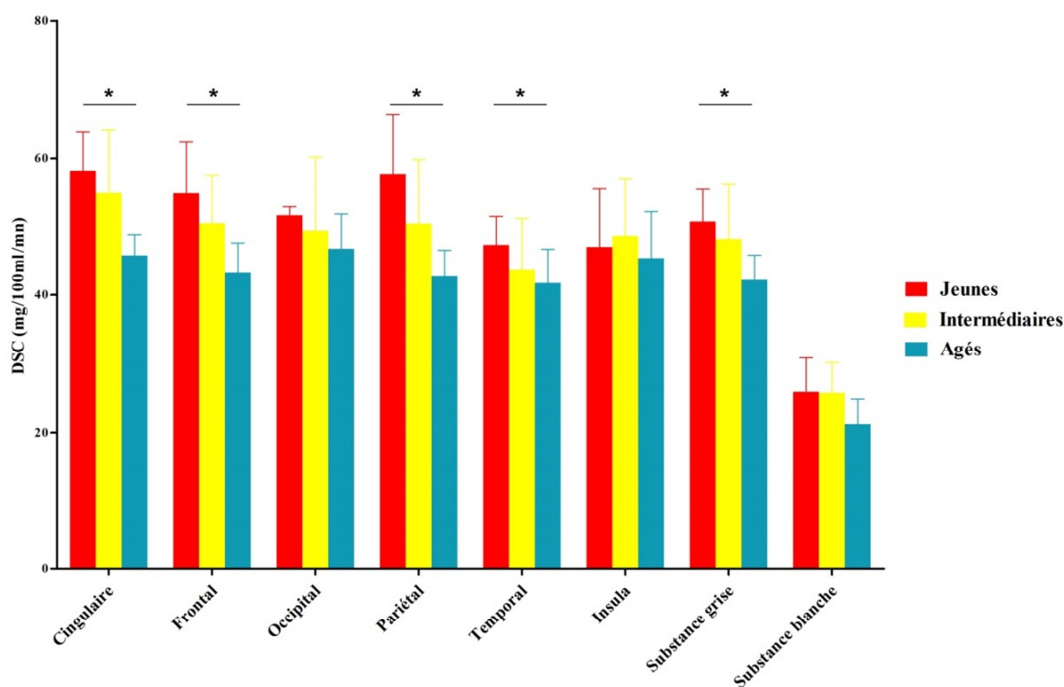


Figure 33. Débit sanguin cérébral (DSC) mesuré pour chaque groupe d'âge au sein des ROIs secondaires (de gauche à droite : cortex cingulaire, frontal, occipital, pariétal et temporal, insula, substances grise et blanche). Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les écarts-type. \* $p < .05$ .

### III.1.2. Résultats : tâche de psychophysique

L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel libre d'accès R (R Core Team, 2015). Le seuil de significativité  $\alpha$  a été fixé à .05.

#### III.1.2.1. Réponse perceptuelle au contraste

Un modèle linéaire à effets mixtes avec Contraste,  $c$ , comme effet fixe et Sujet comme effet aléatoire a révélé un effet principal du facteur Contraste sur la réponse perceptuelle estimée via la procédure MLDS ( $p < 10^{-15}$ ). Afin de modéliser cette réponse, nous avons utilisé la fonction de Michaelis-Menten,  $R = R_m \frac{c}{(c+\sigma)}$ , où  $R_m$  est l'amplitude maximale de réponse et  $\sigma$  est le contraste pour lequel l'amplitude de la réponse atteint la moitié de  $R_m$  (= contraste de semi-saturation). Cette fonction modélise en effet correctement l'augmentation de la réponse perceptuelle avec le contraste de luminance (voir Figure 34a).

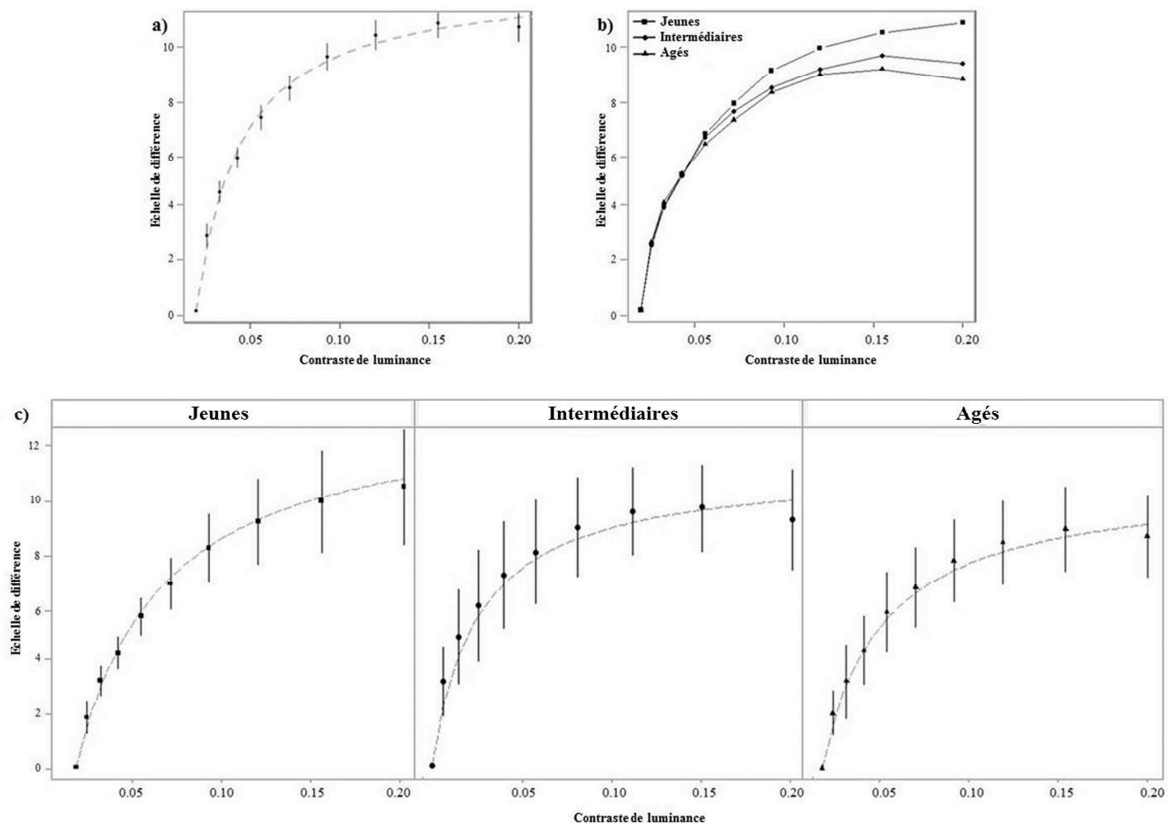


Figure 34. a) Réponse perceptuelle au contraste de luminance moyennée sur l'ensemble des sujets (cercles pleins). b-c) Réponses perceptuelles au contraste de luminance pour chaque groupe : représentation groupée des trois groupes d'âge (b) ; représentation individuelle pour chaque groupe (c). Ajustement de la fonction de Michaelis-Menten à nos données via un modèle non linéaire mixte (courbes en pointillé). Les barres verticales indiquent les erreurs-type.

La pente initiale de la fonction de réponse au contraste est classiquement exprimée dans les études d'électrophysiologie par  $\frac{R_m}{\sigma}$ , soit le « gain de contraste ». Ce modèle, adaptation de l'équation de Naka-Rushton, a été montré comme modélisant efficacement la fonction de réponse au contraste des cellules corticales (Naka & Rushton, 1968; Baylor, Hodgkin and Lamb, 1974). Ceci a été confirmé chez chacun de nos participants (voir Annexe 2).

### III.1.2.2. Effet du vieillissement normal sur la réponse perceptuelle au contraste

Un modèle non-linéaire à effets mixtes avec Age et Contraste comme effets fixes et Sujet comme effet aléatoire a révélé une interaction entre Age et Contraste ( $p < 10^{-7}$ ) (voir Figure 34 b et c). Nos résultats ont en effet montré que les différences de réponse au contraste

varient significativement entre les groupes. Des tests de rapport de maximum de vraisemblance emboîtés ont été utilisés afin de comparer les paramètres du modèle de Michaelis-Menten entre les groupes. Les analyses ont révélé que les valeurs de  $R_m$  et  $\sigma$  des participants des groupes Intermédiaires et Agés différaient significativement des valeurs du groupe des sujets jeunes. Une diminution des valeurs des paramètres  $R_m$  et  $\sigma$  avec l'âge a été observée (Intermédiaires et Agés vs. Jeunes :  $\Delta R_m = -3.24 \pm 1.19$ ,  $p < .005$  ;  $\Delta \sigma = -0.02 \pm 0.01$ ,  $p < .05$ ) (voir Tableau 5).

Tableau 5. Valeurs des paramètres ( $R_m$  et  $\sigma$ ) de la fonction Michaelis-Menten par groupe.

	<b><math>R_m</math></b> (moy $\pm$ et)	<b><math>\sigma</math></b> (moy $\pm$ et)
<b>Jeunes</b>	<b><math>10.6 \pm 0.9</math></b>	<b><math>0.05 \pm 0.01</math></b>
<b>Intermédiaires</b>	<b><math>7.57 \pm 1.36</math></b>	<b><math>0.02 \pm 0.01</math></b>
<b>Agés</b>	<b><math>7.1 \pm 1.44</math></b>	<b><math>0.03 \pm 0.01</math></b>

### III.1.2.3. Corrélation entre les données d'imagerie et de psychophysique

Des corrélations positives entre les réponses BOLD et les réponses perceptuelles au contraste de luminance estimées ont été révélées grâce au test de corrélation de Spearman chez les sujets jeunes au sein du CGL ( $r = 0.41$ ,  $p < .01$ ) et de V1 ( $r = 0.71$ ,  $p < 10^{-5}$ ), les sujets intermédiaires au sein du CS ( $r = 0.42$ ,  $p < .01$ ), CGL ( $r = 0.39$ ,  $p < .05$ ) et de V1 ( $r = 0.51$ ,  $p < .01$ ) et les sujets âgés au sein du CS ( $r = 0.56$ ,  $p < 10^{-3}$ ), CGL ( $r = 0.53$ ,  $p < .01$ ) et de V1 ( $r = 0.57$ ,  $p < 10^{-3}$ ). Concernant les sujets jeunes la variance du signal BOLD au sein du CS s'est révélée être particulièrement élevée et la corrélation avec les valeurs MLDS non significative. Ceci pourrait par conséquent refléter un manque de puissance statistique.

### III.1.3. Discussion préliminaire

Nos résultats mettent clairement en évidence une augmentation de la réponse BOLD avec le contraste de luminance au sein de nos régions sous-corticales, CS et CGL ainsi qu'au sein de l'aire visuelle primaire V1. Une diminution statistiquement significative de cette réponse BOLD a été observée au sein du CGL et de V1 chez les sujets âgés en comparaison des sujets jeunes, associée à une perfusion basale inchangée. Les réponses perceptuelles

estimées via la procédure MLDS sont, de plus, corrélées positivement avec les mesures IRMf et cela dans les trois régions d'intérêt étudiées. Ces résultats suggèrent une altération du traitement du contraste de luminance le long de la voie magnocellulaire (M) (i.e. effet de l'âge observé en IRMf pour les contrastes <10%) au cours du vieillissement normal, en plus du déficit fonctionnel à ce jour très bien documenté de la voie parvocellulaire (P) (i.e. effet de l'âge observé en psychophysique pour les contrastes >10%). La forte corrélation que nous observons entre les réponses perceptuelles et les réponses BOLD démontre clairement la validité de notre approche permettant d'évaluer de façon non-invasive les réponses fonctionnelles de structures visuelles sous-corticales chez l'homme. En conséquence, nous supposons que la modulation du signal BOLD par le contraste de luminance observée reflète la modulation de l'activité cérébrale au cours du vieillissement normal. Notre méthodologie d'IRMf développée ouvre de nouvelles perspectives pour l'exploration des différences pathologiques liées au traitement des informations visuelles au niveau sous-cortical, notamment en ce qui concerne les maladies neurodégénératives (Overton, 2008; Rupp, Dziedzic, Blekher et al., 2012; Rolland et al., 2013; Hutchinson, Isa, Molloy et al., 2014; Brace, Kraev, Rostron et al., 2015).

### **III.1.3.1. Une méthodologie avancée pour l'exploration fonctionnelle non-invasive du colliculus supérieur.**

Mesurer l'activité fonctionnelle du CS peut se révéler être un véritable challenge technique, en raison de la petite taille de cette structure, de sa localisation en profondeur et à proximité de structures vasculaires pulsatiles, telles que de larges vaisseaux situés tout autour du tronc cérébral, potentiellement contaminants du signal BOLD. Afin de faire face à ces difficultés nous avons, tel qu'expliqué dans la partie précédente (III. Méthodologie), mis en place de nombreuses améliorations techniques.

Afin de localiser au mieux les activations du CS et de limiter les effets de volume partiel, nous avons utilisé une antenne tête 32 canaux associée à une résolution spatiale de 1.5mm isotropique à 3T et un volume d'acquisition centré sur le CS.

De plus, de nombreuses approches permettant de minimiser les potentiels artéfacts vasculaires auraient pu être utilisées. Dans la première étude du CS humain en IRMf, Dubois et Cohen (DuBois & Cohen, 2000) ont utilisé les signaux cardiaques synchronisés aux acquisitions IRM afin d'éliminer les effets des bruits pulsatiles. Chaque image IRM a été acquise au même point temporel du cycle cardiaque diminuant ainsi les effets du bruit

cardiaque. Un algorithme de correction T1 a été introduit afin de compenser la variation d'intensité produite par la modification de la valeur de TR. La variation restante (1.5% de la moyenne) n'a pas entravé l'observation de l'activation rétinotopique du CS mais pourrait tout de même être délétère dans le cas de réponses IRMf plus faibles. Aucune correction des artéfacts cardio-respiratoires n'a été effectuée dans cette étude. Une seconde approche consiste à mesurer ou estimer les sources du bruit afin de définir des régresseurs de nuisance correspondants. Wall et collaborateurs (Wall et al., 2009) ont, en effet, proposé d'estimer le bruit à partir de la moyenne des courses temporelles des voxels d'une ROI sélectionnée et cela durant un scan de repos. Ils ont proposé que les fluctuations observées dans le signal au repos pourraient refléter le bruit (physiologique ou technique) et ont entré la moyenne des courses temporelles au sein de leur modèle statistique en tant que régresseur de nuisance. La ROI de référence a été sélectionnée au niveau du cervelet antérieur à proximité mais non connecté au CS. L'intérêt de cette approche est qu'elle ne nécessite aucune supposition sur la source du bruit. L'inconvénient par contre, est que cette ROI de référence doit être choisie avec précaution afin d'être certain que la moyenne des courses temporelles ne contient pas une part importante de signal lié au stimulus ou reflétant la connectivité fonctionnelle. Ceci est particulièrement vrai pour les stimulations visuelles pour lesquelles un large réseau de structures est activé. Dans cette étude nous supposons que la principale source de bruit contaminant l'examen du CS concerne les effets cardio-respiratoire. Nous avons mesuré le signal cardiaque (hautement corrélé  $>0.99$  à la fréquence respiratoire, mesurée via l'utilisation d'un capteur de pression positionné sur le ventre) et avons choisi d'introduire les composants de la variabilité de la fréquence cardiaque comme régresseurs de non-intérêt au sein de notre modèle général linéaire. Une fois le signal IRMf lié à l'activité cardiovasculaire supprimé, le signal restant reflétait uniquement l'activité cérébrale. L'utilisation de ce type de régresseurs de nuisance est proche des approches proposées par Limbrick-Oldfield et collaborateurs (Limbrick-Oldfield, Brooks, Wise et al., 2012) avec leur « Physiological Noise Model » dérivé des enregistrements physiologiques (cardiaque et respiratoire) ainsi que par Sylvester et collaborateurs (Sylvester et al., 2007) avec leur méthode « RETROICOR » basée sur des mesures d'oxymétrie de pouls. La cohérence des résultats que nous avons obtenue indique que l'utilisation de trois régresseurs de nuisance extraits des mesures d'oxymètre de pouls pourrait être suffisante pour la suppression des artéfacts cardio-respiratoires. L'introduction de régresseurs supplémentaires (33 chez Limbrick-Oldfield et collaborateurs (Limbrick-Oldfield et al., 2012), 12 chez Sylvester et collaborateurs (Sylvester et al., 2007) pourrait permettre d'affiner d'avantage nos résultats. En effet, le nombre de voxels significatifs

observés au sein du CS dans l'étude de Limbrick-Oldfield (Limbrick-Oldfield et al., 2012) est plus élevé que le nombre de voxels que nous avons détecté au cours de cette expérience (voir leur Figure 4). Néanmoins, leur méthode nécessite l'emploi d'un équipement EEG (électroencéphalographie) pour chaque sujet et diminue le nombre de degrés de liberté du modèle de données. De plus, le nombre de voxels plus élevé reporté par les auteurs pourrait être dû aux stimuli utilisés (contraste de luminance non précisé), ces derniers provoquant une large activation du CS en comparaison de notre approche, sans toutefois permettre de moduler son activité.

Dans l'étude de Wall et collaborateurs (Wall et al., 2009), les auteurs ont montré qu'au sein de la population considérée (six jeunes femmes), le modèle standard de la fonction de réponse hémodynamique (HRF) tel qu'implémenté dans SPM (Friston et al., 1995) était sous-optimal pour le CS mais correct pour V1 et le CGL. Nos analyses de données employant des modèles flexibles de la HRF (approche « finite impulse response ») pour les trois groupes de sujets n'ont pas confirmé le besoin d'utiliser des modèles spécifiques de HRF pour le CS, différents de ceux employés pour V1 ou le CGL. Dans l'étude de Gitelman et collaborateurs (Gitelman et al., 2002) une HRF canonique a été utilisée avec succès pour l'exploration des corrélations entre l'activation du CS et la recherche visuelle. Afin d'évaluer au mieux la forme de la HRF dans ces trois régions, des méthodes de détection de l'activité cérébrale combinée à l'estimation de la réponse hémodynamique pourraient être introduites (Chaari, Vincent, Forbes et al., 2013; Vincent, Badillo, Risser et al., 2014).

### **III.1.3.2. Analyses de ROIs individuelles**

Similairement à certaines études (DuBois & Cohen, 2000; Schneider & Kastner, 2005; Sylvester et al., 2007; Wall et al., 2009), nous avons opté concernant les données fonctionnelles pour des analyses de ROI individuelles. Nous avons délimité pour chaque participant trois ROIs au sein du CS, du CGL et de V1 en se basant sur des critères anatomiques et fonctionnels (voir Figure 25). La délimitation manuelle induit un certain biais, non seulement au niveau de la localisation (voir Tableau 2) mais également au niveau de la taille des ROIs. En effet, les volumes moyens du CS et du CGL dans notre étude ont incontestablement été plus petits que ceux obtenus via une délimitation basée sur les propriétés rétinotopiques de ces structures (Schneider et al., 2004) ou via l'utilisation de damiers clignotant avec des contrastes de luminance supérieurs à 10% (Schneider & Kastner, 2005). Dans ces expériences, les voies magnocellulaires (M) et parvocellulaires (P) ont été stimulées.

Etant donné que les cellules P sont connues pour être plus nombreuses que les cellules M, notamment au niveau du CGL (Dreher et al., 1976), ceci pourrait expliquer la plus petite taille du volume de notre CGL, notre protocole stimulant prioritairement la voie M. Notons cependant que la cartographie rétinotopique fonctionnelle bien qu'induisant une délimitation précise des ROIs requiert une expérience spécifique assez coûteuse en temps (Bordier, Hupe and Dojat, 2015), non adaptée aux études cliniques, principal objectif de cette thèse.

### **III.1.3.3. Effet de l'âge sur le signal BOLD cortical et sous-cortical en réponse aux faibles contrastes de luminance**

Grâce à notre méthodologie nous avons mesuré avec succès l'augmentation progressive des réponses BOLD en fonction du contraste de luminance (<10%) au sein du CS, du CGL et de V1 (voir Figure 29), avec une modulation plus forte pour V1, telle que précédemment reportée dans la littérature (Boynton, Demb, Glover et al., 1999). Concernant le CS, nos résultats sont cohérents avec la littérature (Kastner, O'Connor, Fukui et al., 2004; Schneider & Kastner, 2005; Schneider & Kastner, 2009), montrant une modulation des réponses du CS pour les faibles contrastes. Nos résultats ont permis d'étendre cette modulation aux niveaux de contraste inférieurs à 5%.

Afin de démontrer la validité de notre protocole IRMf dans l'identification de potentielles dysfonctions visuelles, nous avons exploré les effets du vieillissement normal, le système visuel étant bien connu pour se modifier avec l'âge notamment au niveau cortical. Les participants des groupes Intermédiaires et Agés ont effectué un examen visuel par un ophtalmologue en amont des expériences. Tous les participants avaient une vue normale ou corrigée, c'est pourquoi nous pouvons écarter tous biais liés à une altération visuelle dans l'effet observé. En IRM fonctionnelle, le signal BOLD est considéré comme un index direct et non-invasif de l'activation cérébrale. Ce signal reflète des changements survenant au sein des paramètres hémodynamiques, i.e. débit sanguin cérébral (DSC), volume sanguin cérébral et consommation d'oxygène suite à l'activation neuronale (Logothetis & Wandell, 2004). Un nombre de facteurs tels que le niveau de base du flux sanguin, la vascularisation, la réactivité vasculaire et le couplage neurovasculaire influence ce signal, facteurs évoluant avec l'âge et entraînant des altérations du signal BOLD (voir(D'Esposito, Deouell and Gazzaley, 2003) pour une revue). Les changements vasculaires liés à l'âge pourraient ainsi biaiser l'explication des différences neuronales liées à l'âge observées dans cette étude (Gauthier, Madjar, Desjardins-Crepeau et al., 2013). Nous avons donc pour cette raison introduit des mesures de

perfusion cérébrale basale par ASL afin de s'assurer que les différences observées au niveau des variations du signal BOLD avec l'âge sont bien dues à des changements de l'activité neuronale et ne sont pas la conséquence d'une modification de la perfusion basale. Nous avons montré que le débit sanguin cérébral (DSC) en condition de repos ne varie pas avec l'âge (voir Figure 32) au sein de nos régions d'intérêt. Notons néanmoins qu'un effet d'âge a été observé au sein de nombreuses autres régions corticales : les cortex cingulaire bilatéral, frontal et pariétal, le cortex temporal droit et la substance grise globale (voir Figure 33). Les valeurs de DSC obtenues pour V1 (voir Tableau 4) sont cohérentes avec la littérature (Chen, Rosas and Salat, 2011). A notre connaissance aucune valeur n'a été reportée concernant le CS et le CGL. Nous avons observé des valeurs de DSC plus élevées dans V1 en comparaison de celles mesurées dans le CS et le CGL et cela pour chaque groupe (voir Figure 32). Ces résultats sont cohérents avec le fait que les structures corticales ont un ratio plus élevé  $\frac{\text{Substance Grise (SG)}}{\text{Substance Blanche (SB)}}$  que les structures sous-corticales et par conséquent une proportion plus élevée d'artères, sous-tendant un DSC plus élevé. De plus, une valeur plus élevée de DSC a été mesurée au sein du CS versus CGL (voir Figure 32), qui pourrait être expliquée par la localisation du CS à proximité de larges vaisseaux sanguins tels que le cercle de Willis et les artères moyennes cérébrales. En mesurant la perfusion cérébrale au repos, il est possible que nous ayons omis de prendre en considération l'altération possible avec l'âge du processus couplant les demandes liées à l'activité cérébrale et la réactivité vasculaire. Afin de réellement quantifier les différences de perfusion cérébrale, il pourrait être intéressant d'employer également l'IRMf de vasoréactivité (Krainik, Villien, Tropes et al., 2013) au dépend toutefois de la durée d'examen, point critique dans le cas d'études cliniques.

Pour V1 et le CGL une diminution statistiquement significative de leur activité neuronale a été observée, cette dernière étant linéaire avec l'âge pour les contrastes de luminance testés, i.e. 1-9% (voir Figure 31). Une telle diminution de l'activité neuronale au sein de nos ROIs est cohérente avec les altérations structurales du cerveau observées avec l'âge. Concernant V1, une diminution significative de sa surface (Brewer & Barton, 2012a) et une réponse réduite aux simulations visuelles (Crossland, Morland, Feely et al., 2008) ont été reportées chez les sujets âgés en comparaison des sujets jeunes. Yang et collaborateurs (Yang et al., 2009) ont mis en évidence que la fréquence spatiale optimale tout comme la résolution spatiale diminuait chez les singes âgés à la fois dans V1 et dans MT, ce qui semblerait indiquer que l'influence de l'âge sur V1 n'est pas compensée par les aires visuelles de plus haut niveau et que l'impact du vieillissement se propagerait le long du traitement de



l'information visuelle. Certaines études d'IRMf ont montré que les sujets âgés avaient en règle générale des réponses BOLD corticales plus faibles, dépendantes de la tâche effectuée (D'Esposito et al., 2003; Ances, Liang, Leontiev et al., 2009; Kannurpatti, Motes, Rypma et al., 2010). Ceci pourrait être un facteur confondant pour les variations de l'activation de V1. Néanmoins, il est peu probable que ce facteur puisse avoir été une covariable d'influence. Premièrement, nous n'avons pas trouvé de différences en termes de perfusion cérébrale entre les différents groupes d'âge. Deuxièmement, les contributions vasculaires s'il y en a, telles que mesurées par la variabilité du rythme cardiaque, ont été introduites comme facteur de nuisance au sein de notre modèle statistique. Troisièmement, les stimuli que nous avons utilisés ont provoqué de fortes activités rétinotopiques au sein des premières aires visuelles. Dans ces régions, aucune différence significative de signal BOLD liée à l'âge n'a été détectée en réponse à ce type de stimulation rétinotopique (Chang, Yotsumoto, Salat et al., 2015). Les changements structurels liés à l'âge ont également été observés au sein du CGL avec une diminution progressive de sa taille de 20 à 65 ans chez l'homme (Li, He, Shi et al., 2012), en cohérence avec les données provenant d'études chez l'animal montrant une dégénération du CGL au cours du vieillissement normal (atténuation du volume neuronal et réduction du diamètre des neurones) (Diaz, Villena, Gonzalez et al., 1999), bien que les propriétés spatiale et temporelle des neurones du CGL semblent préservées chez les singes âgés (Spear, Moore, Kim et al., 1994). Néanmoins, aucune étude n'a confirmé cette préservation chez l'homme. Concernant le CS, les centres intégratifs (Sparks, 1988) pourraient être altérés par l'âge, tel que démontré dans l'étude stéréologique de Diaz et collaborateurs (Diaz et al., 1999) chez des rats âgés, mettant en évidence un processus d'atrophie somatique et nucléaire au sein des neurones des couches superficielles du CS, impliquées dans la vision. Une nouvelle fois, aucune donnée humaine n'est à ce jour disponible. Dans le CS une diminution statistiquement non significative de la réponse BOLD avec l'âge a été observée. Cette observation pourrait être premièrement due au faible nombre de voxels activés par notre protocole et deuxièmement au nombre insuffisant de cellules rétinienne projetant vers le CS (10%) ne permettant pas de faire ressortir un effet de l'âge et à l'absence de répercussion de la modulation par l'âge des projections des couches M du CGL vers le CS (Hoffmann, 1973). Hypothèse alternative concernant l'apparente préservation de la modulation fonctionnelle du CS par les bas contrastes au cours du vieillissement normal, nos résultats refléteraient la préservation de l'activité fonctionnelle de la partie visuelle inconsciente du CS. En effet, à travers le syndrome du « blindsight » il a été démontré que des patients présentant des lésions occipitales bilatérales possédaient toujours certaines capacités visuelles (Weiskrantz,

Warrington, Sanders et al., 1974; Weiskrantz, 1986), supportant ainsi l'idée qu'il existerait des réseaux résiduels non touchés par la lésion corticale, tels que notamment la voie rétino-tectale, cette dernière bypassant V1 région clef dans la vision consciente (Weiskrantz et al., 1974; Weiskrantz, 1986). Le CS est une structure qui joue un rôle prépondérant dans l'attention visuelle. Il est concevable que le vieillissement normal puisse altérer l'activité consciente du CS, mais qu'en raison de la demande requise par notre tâche attentionnelle, i.e. fixation de la croix centrale, la modulation de l'activité consciente par nos stimuli visuels ait pu être masquée. A contrario, nos résultats semblent indiquer que l'activité inconsciente du CS serait préservée avec l'âge et modulée par les damiers variant dans leur luminance, reflétant ainsi l'intégrité fonctionnelle de la voie inconsciente rétino-tectale au cours du vieillissement normal. L'utilisation de stimulation magnétique transcrânienne (TMS) avec un blocage transitoire de la voie visuelle non consciente sans supprimer la voie visuelle consciente (Ro, Shelton, Lee et al., 2004; Jolij & Lamme, 2005; Allen, Sumner and Chambers, 2014) pourrait être une approche neurophysiologique intéressante pour comprendre comment les voies visuelles consciente et inconsciente contribuent à la perte de sensibilité du CS avec l'âge. Cela permettrait d'apporter des informations importantes concernant l'influence du cortex visuel sur l'activité du CS.

#### **III.1.3.4. Effet de l'âge sur la perception du contraste de luminance**

Dans l'étude de Boynton et collaborateurs (Boynton et al., 1999), les fonctions de réponse au contraste mesurées en IRMf se sont révélées être cohérentes avec leurs données de psychophysique et cela dans plusieurs aires visuelles (V1, V2d, V3d et V3A). Aucune aire sous-corticale n'a été explorée. Des méthodes de comparaisons appariées ont été utilisées afin d'estimer les échelles perceptuelles au sein d'un modèle de détection du signal. Un critère de maximum de vraisemblance a ensuite été introduit afin d'estimer l'échelle d'intervalles prédisant au mieux les choix de l'observateur. Cette méthode robuste, indique comment la sensibilité de l'observateur varie selon la magnitude de chaque stimulus. Elle a été appliquée avec succès pour caractériser les différences de couleurs (Lindsey, Brown, Reijnen et al., 2010), la brillance d'une surface (Obein, Knoblauch and Vienot, 2004), les processus adaptatifs de distorsion de visage, l'encodage neuronal des attributs sensoriels (Yang et al., 2008) et l'effet « watercolor » (Devinck & Knoblauch, 2012).

Nous avons ici utilisé une procédure avec MLDS afin d'estimer la perception du contraste de luminance de nos participants. Les données mesurées montrent clairement une

modulation de la réponse perceptuelle avec le contraste de luminance de 2 à 15%, atteignant un plateau à 20%. Nous avons également montré que notre évaluation IRMf était cohérente avec nos données de psychophysique. En effet, nous avons observé des corrélations positives significatives entre les réponses BOLD et les réponses perceptuelles estimées par MLDS dans nos ROIs.

Afin de moduler la réponse du CS, nous avons développé des stimuli activant préférentiellement la voie M et cela grâce à de basses fréquences spatiales et de faibles contrastes de luminance (de 2 à 20%). Ceci a été clairement confirmé par la fonction de Michaelis-Menten modélisant parfaitement la réponse perceptuelle aux variations de contraste de luminance (voir Figure 34). En effet, cette fonction a été utilisée afin de décrire la signature de gain de contraste des cellules M de la rétine (Lee, Pokorny, Smith et al., 1990) et du CGL (Kaplan & Shapley, 1986). La voie M est caractérisée par une courbe de réponse logarithmique, i.e. gain de contraste élevé et saturation à des niveaux de contrastes relativement faibles, alors que la voie P se définit par une réponse linéaire, i.e. faible gain de contraste et réponse linéaire aux variations de contraste de luminance (Kaplan & Shapley, 1986; Merigan & Maunsell, 1990).

De nombreuses études ont reporté un déclin de sensibilité au contraste avec l'âge. Pour Owsley et collaborateurs (Owsley et al., 1983), la sensibilité au contraste pour des stimuli de basses fréquences spatiales stationnaires reste inchangée tout au long de la vie adulte, alors que la sensibilité pour les stimuli stationnaires de fréquences spatiales élevées diminue avec l'âge, suggérant une altération plus prononcée de la voie P. De façon similaire, Elliott et Werner (Elliott & Werner, 2010) ont examiné séparément les voies M et P en se basant sur leurs signatures de gain de contraste (Pokorny & Smith, 1997) et ont reporté un déficit fonctionnel plus prononcé de la voie P avec l'âge. Plus récemment Ramanoel et collaborateurs (Ramanoel, Kauffmann, Cousin et al., 2015) ont évalué les effets du vieillissement normal sur le traitement des fréquences spatiales au cours d'une tâche visuelle de catégorisation de scènes naturelles. Ces derniers ont reporté un déficit des bas contrastes au sein de la population de personnes âgées uniquement pour les hautes fréquences spatiales, suggérant une nouvelle fois que le vieillissement normal influence majoritairement la voie P. Alors que la plupart des études ont mis en évidence des changements fonctionnels au cours du vieillissement normal pour la voie P, confirmés dans la présente expérience, la littérature est plus controversée concernant des possibles déficits de la voie M avec l'âge (Owsley, 2011). Nos données (voir Figure 34) indiquent un effet de l'âge sur la perception du contraste de luminance pour les valeurs allant de 2 à 15%. En conséquence, nos résultats confirment pour

les stimuli de basses fréquences spatiales (<1.6 cpd) que l'effet d'âge sur la perception des contrastes de luminance se situe sur la voie P, préférentiellement activé par des contrastes de luminance supérieurs à 10%, mais également sur la voie M, plus sensible aux contrastes de luminance inférieurs à 10% (Merigan & Eskin, 1986). Cette observation est cohérente avec l'étude de McKendrick (McKendrick, Sampson, Walland et al., 2007) mettant en évidence une réduction de la sensibilité au contraste pour les basses fréquences spatiales des voies à la fois M et P. De plus, Bordaberry et collaborateurs (Bordaberry et al., 2012) ont montré dans leur étude une perte fonctionnelle différentielle pour les voies M et P. En effet, le déficit de la voie M est plus faible en début de vieillissement mais continue de se détériorer après 75 ans alors que le déficit de la voie P est plus large en début de vieillissement et se stabilise à partir de 60 ans. Il est important de noter qu'il est difficile de séparer clairement les voies M et P (Skottun & Skoykes, 2011). Le traitement des fréquences temporelles est préférentiellement sous-tendu par la voie M (Kaplan & Shapley, 1986). Kim et Mayer (Kim & Mayer, 1994) ont observé chez les personnes âgées une diminution de la sensibilité aux stimuli de basses fréquences spatiales clignotant lorsque la fréquence temporelle augmente. En se basant sur les données présentées dans l'étude d'Elliott et Werner (Elliott & Werner, 2010), la fréquence temporelle de 4Hz que nous avons utilisé pour nos damiers semblerait être suffisamment élevée pour altérer la réponse dans V1 et dans le CGL chez les sujets intermédiaires et âgés. Néanmoins, la bonne corrélation observée entre nos corrélats neuronaux et nos échelles perceptuelles, nous permettent d'éliminer toute influence de la fréquence temporelle dans les déficits de modulation par le contraste de luminance observés avec l'âge.

### **III.1.3.5. Conclusion**

Ensemble, ces résultats d'IRMf et de psychophysique indiquent qu'à la fois les voies M et P joueraient un rôle dans la perte de sensibilité au contraste de luminance liée à l'âge. Comprendre les mécanismes qui sous-tendent ces changements survenant au cours du vieillissement normal est essentiel à la fois pour la compréhension des processus visuels mis en jeu par la population âgée et pour la comparaison entre les sujets âgés sains et les patients âgés souffrant de troubles visuels liés à l'âge ou de troubles cortical et/ou sous-cortical. En particulier, une amélioration de nos connaissances concernant le fonctionnement du CS pourrait aider à distinguer les changements liés à l'âge de ceux résultants de processus neurodégénératifs tels que la MP (Kim & Mayer, 1994), la maladie de Huntington (Rupp et al., 2012) ou encore les troubles de déficit de l'attention (TDAH) (Overton, 2008). La

méthodologie développée et validée dans cette étude, combinant l'IRMf à la psychophysique nous permettra dans le chapitre suivant d'effectuer de telles évaluations auprès de patients souffrant de la MP.

## III.2. Etude 2 : Effets de la maladie de Parkinson sur le fonctionnement sensoriel du colliculus supérieur.

### III.2.1. Résultats : Protocole IRM

Compte tenu de l'absence d'homogénéité des variances et de normalité des données d'IRMf (vérifiée par le test de Levene) des analyses non paramétriques ont été effectuées. Les données de perfusion cérébrale, d'oculométrie ainsi que celles obtenues à la tâche attentionnelle, ont, quant à elles, en raison de leur normalité pu être analysées via des tests paramétriques. L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel de statistiques Statistica 12 (StatSoft France 2013). Le seuil de significativité  $\alpha$  a été fixé à .05.

#### III.2.1.1. Performances à la tâche attentionnelle

Des analyses statistiques (test T de Student) ont été réalisées sur le nombre d'erreurs, i.e. non détection ou détection erronée du changement d'orientation de la croix de fixation, obtenu par les patients parkinsoniens et les contrôles appariés. Aucune différence entre les groupes à cette tâche n'a été observée (taux d'erreurs : patients =  $8.6 \pm 0.4\%$  ; contrôles appariés =  $5.1 \pm 0.9\%$ ,  $p=.08$ ) (voir Figure 35). Les deux groupes, patients et contrôles, ont ainsi effectué de la même manière, soit avec des performances élevées, la tâche attentionnelle.

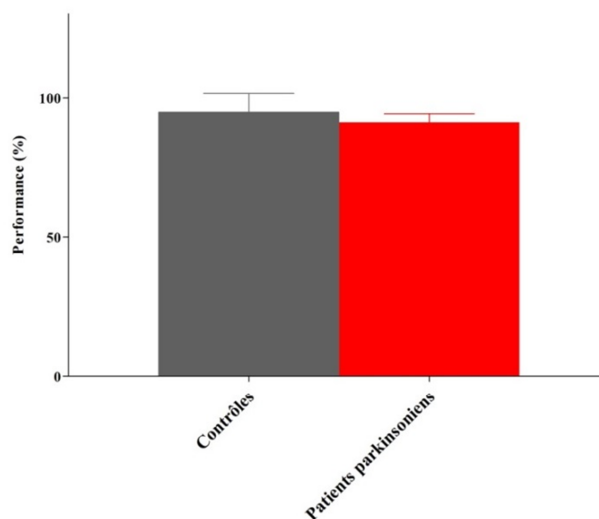


Figure 35. Performances obtenues à la tâche attentionnelle (en %), i.e. détecter le plus rapidement et correctement possible les changements d'orientation de la croix de fixation, pour les groupes de patients parkinsoniens et de participants contrôles. Les barres verticales indiquent les erreurs-type.

### III.2.1.2. Effet de la maladie de Parkinson sur les réponses BOLD aux faibles niveaux de contraste (n=20)

#### III.2.1.2.1. Analyses de groupe

Des analyses de Mann-Whitney ont été effectuées pour chaque ROI comparant à chaque fois deux groupes, les contrôles et les patients parkinsoniens sans traitement. Des différences significatives ont été observées entre les deux groupes pour chacune des ROIs (CS, CGL et V1), ces différences ne concernant néanmoins pas les mêmes contrastes selon les ROIs. Ces différences concernaient 1% ( $p < .005$ ) et 9% de contraste ( $p < 10^{-5}$ ) pour le CS, 1% ( $p < .005$ ) et 9% de contraste ( $p < .01$ ) pour le CGL, 3% ( $p < 10^{-2}$ ) et 9% de contraste ( $p < .05$ ) pour V1 (voir Figure 36). Afin de connaître l'impact de la MP sur la modulation de nos ROIs par le contraste, des analyses de Friedman ont été réalisées au sein du groupe de patients sans traitement pour chaque ROI avec Contraste en tant que facteur intra-sujet. Un effet principal du Contraste a été observé pour chacune des ROIs (CS :  $p < 10^{-3}$ ; CGL :  $p < 10^{-4}$ ; V1 :  $p < 10^{-5}$ ). Nous avons réalisé des comparaisons *post hoc* dans chaque ROI via l'emploi du test de Wilcoxon, afin d'évaluer de quelle manière la réponse BOLD est influencée par nos contrastes chez le groupe de patients parkinsoniens sans traitement. Ces analyses ont montré une modulation de la réponse BOLD du CS par les contrastes 3 à 9% (3-5% :  $p < .005$ ; 5-9% :  $p < .05$ ), une modulation de la réponse BOLD du CGL par les contrastes 1 à 9% (1-3% :  $p < .005$ ; 3-5% :  $p < .001$ ; 5-9% :  $p < 10^{-4}$ ) et une modulation de la réponse BOLD de V1 par les contrastes 1 à 9% (1-3% :  $p < 10^{-5}$ ; 3-5% :  $p < 10^{-4}$ ; 5-9% :  $p < 10^{-5}$ ) (voir Figure 36).

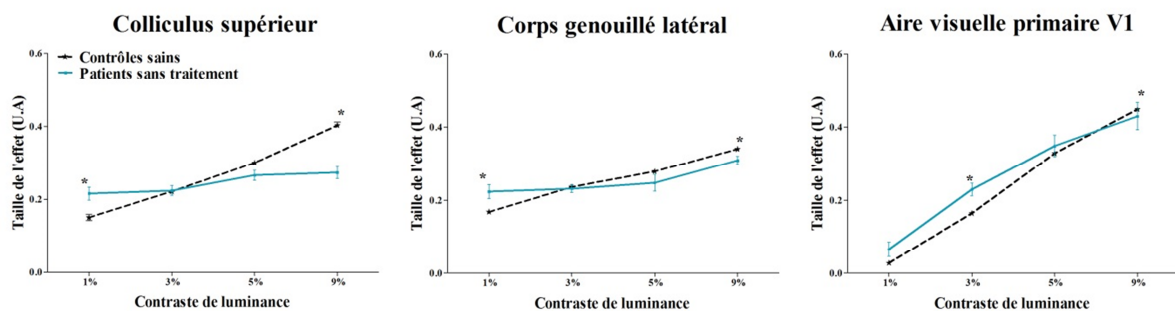


Figure 36. Variation du signal BOLD dans les ROIs (colliculus supérieur, corps genouillé latéral et aire visuelle primaire V1) en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour les patients parkinsoniens *de novo* sans traitement vs. les sujets contrôles. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les erreurs-type. U.A = unité arbitraire. \* = différence significative entre les deux groupes à  $p < .05$ .

### III.2.1.2.2. Analyses individuelles

Bien que nos analyses de groupe aient mis en évidence un effet de groupe au sein du CS et du CGL pour les contrastes 1 et 9%, la modulation de ces deux structures sous-corticales semble être préservée avant traitement, i.e. modulation du CS de 3 à 9% et du CGL de 1 à 9%. Néanmoins tel qu'exprimé à travers la problématique de ce projet, nous recherchons à travers ces travaux de thèse, via l'étude des réponses sensorielles du CS, à détecter un dysfonctionnement non-moteur précoce, agissant comme biomarqueur de la MP. Il s'avère par conséquent important et plus informatif de s'intéresser aux profils de modulation individuels de nos ROIs pour l'ensemble de nos patients sans traitement afin de détecter si les profils de certains patients s'éloignent du profil moyen des contrôles appariés. Comme illustré dans la Figure 37, les patients parkinsoniens *de novo* sans traitement (b) présentent en comparaison des contrôles appariés (a) des profils atypiques de modulation par le contraste au sein du CS et du CGL, i.e. aucune modulation de la réponse BOLD par le contraste observée. Seule V1 montre une modulation de son activité fonctionnelle par le contraste de luminance chez nos patients sans traitement (voir Figure 37b).

Nous avons sur la Figure 37c représenté la droite de régression linéaire calculée à partir de l'ensemble des valeurs des sujets contrôles appariés (droite pleine) (CS :  $r^2 = .71$ ,  $p < 10^{-4}$  ; CGL :  $r^2 = .72$ ,  $p < 10^{-4}$  et V1 :  $r^2 = .89$ ,  $p < 10^{-5}$ ). De part et d'autre de cette droite sont représentés les écart-types de notre échantillon de sujets contrôles (droites en pointillé). Enfin, nous avons représenté sur ces graphiques les valeurs de signal BOLD obtenues par chaque patient sans traitement pour chaque contraste (symboles en rouge). Il est de cette manière possible de détecter au sein de notre groupe de patients sans traitement les valeurs se situant en dehors de cette zone de « normalité » (moyenne  $\pm$  écart-type des sujets contrôles appariés). Comme l'illustre ces graphiques (voir Figure 37c), la majorité de valeurs obtenues par les patients sans traitement au sein du CS et du CGL sont en dehors de la zone de normalité, notamment les valeurs associées aux contrastes extrêmes, i.e. 1 et 9%. Concernant V1, les valeurs situées en dehors de la zone de normalité sont principalement liées à i) un de nos patients sans traitement présentant une forte modulation de V1 par le contraste de luminance et ii) la très faible variabilité des données IRMf chez nos sujets contrôles appariés pour V1 restreignant fortement la zone de normalité pour cette structure.



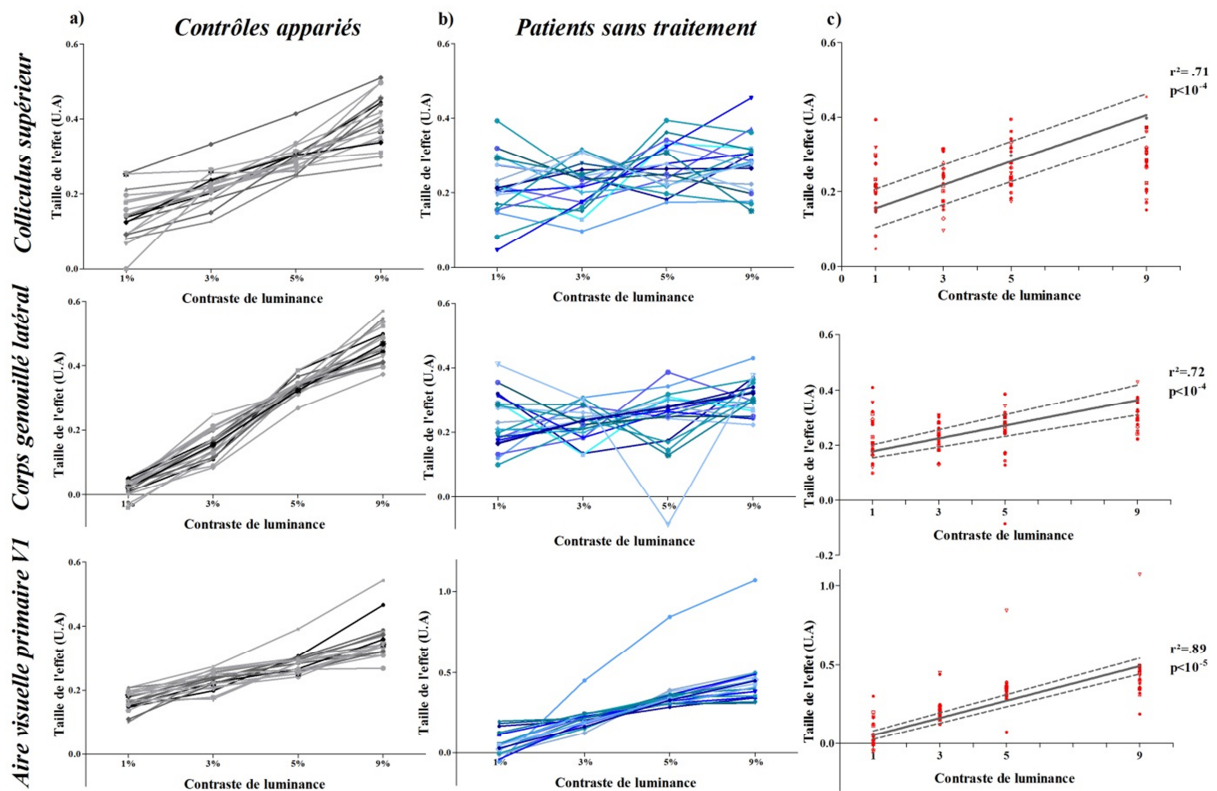


Figure 37. Variation du signal BOLD dans les ROIs (de haut en bas : colliculus supérieur, corps genouillé latéral et aire visuelle primaire V1) en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour les patients parkinsoniens *de novo* sans traitement vs. les sujets contrôles. a) Profils de modulation individuels des ROIs pour les sujets contrôles appariés. b) Profils de modulation individuels des ROIs pour les patients parkinsoniens *de novo* sans traitement. c) Régressions linéaires tracées à partir des valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés pour les différents niveaux de contraste (ligne pleine)  $\pm$  écarts-type (lignes en pointillé). Les valeurs obtenues par chaque patient sans traitement pour chaque contraste sont représentées par les symboles en rouge. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. U.A = unité arbitraire.

Au vu des résultats présentés sur la Figure 37c, il semble important d'analyser plus en détails ces données au niveau individuel, i.e. patient par patient, notamment pour le CS et le CGL qui semblent dysfonctionner chez les patients sans traitement (voir Figure 37b). Une représentation individuelle pourrait ainsi nous permettre de détecter les valeurs se situant en dehors de la zone de normalité et ainsi les patients présentant un potentiel dysfonctionnement précoce au sein de ces structures.

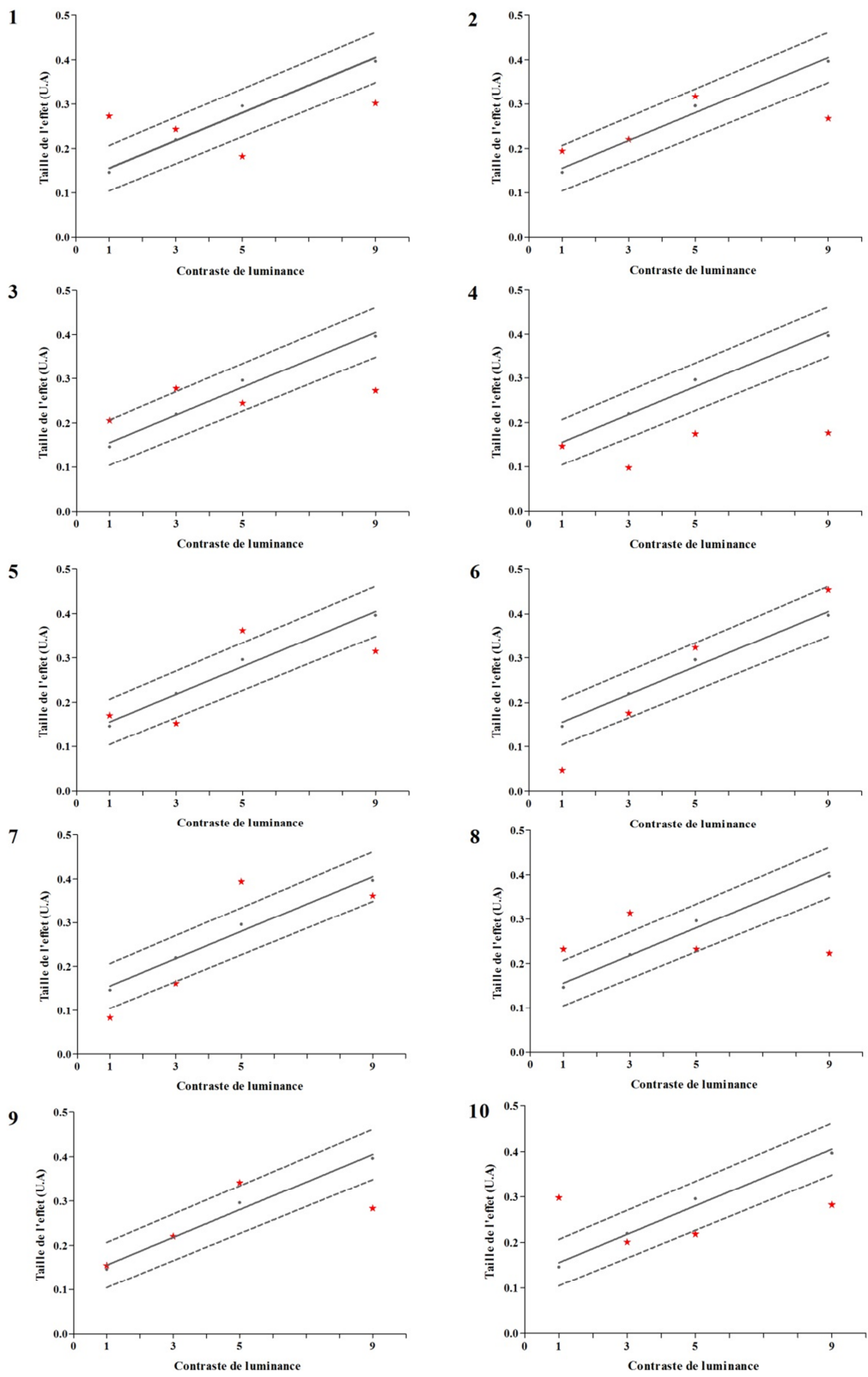
### Colliculus supérieur

Tel qu'illustré sur la Figure 38, à l'exception d'un patient (17), l'ensemble des patients *de novo* sans traitement présentent des valeurs de signal BOLD anormales en réponse aux

différents contrastes, i.e. en dehors de la zone de normalité. Ces résultats semblent donc, à travers ces valeurs atypiques, confirmer le dysfonctionnement sensoriel précoce du CS chez les patients sans traitement. Ces derniers montrent de plus que la réponse BOLD du CS ne semble pas être modulée par le contraste chez nos patients sans traitement, i.e. pas d'augmentation de la réponse BOLD avec le contraste.

#### Corps genouillé latéral

Tel qu'illustré sur la Figure 39 et à l'instar du CS, la majorité des patients parkinsoniens *de novo* sans traitement présentent des valeurs de signal BOLD anormales en réponse aux différents contrastes, i.e. en dehors de la zone de normalité. Quatre patients (3, 5, 6 et 12) présentent toutefois en réponse aux différents contrastes des valeurs de signal BOLD situées dans la zone de normalité, soit proches de celles des contrôles appariés. Ces résultats confirment donc le dysfonctionnement sensoriel précoce du CGL chez la majorité de nos patients sans traitement (16/20). Ces derniers montrent également une absence de modulation de la réponse BOLD du CGL par le contraste chez ces patients.



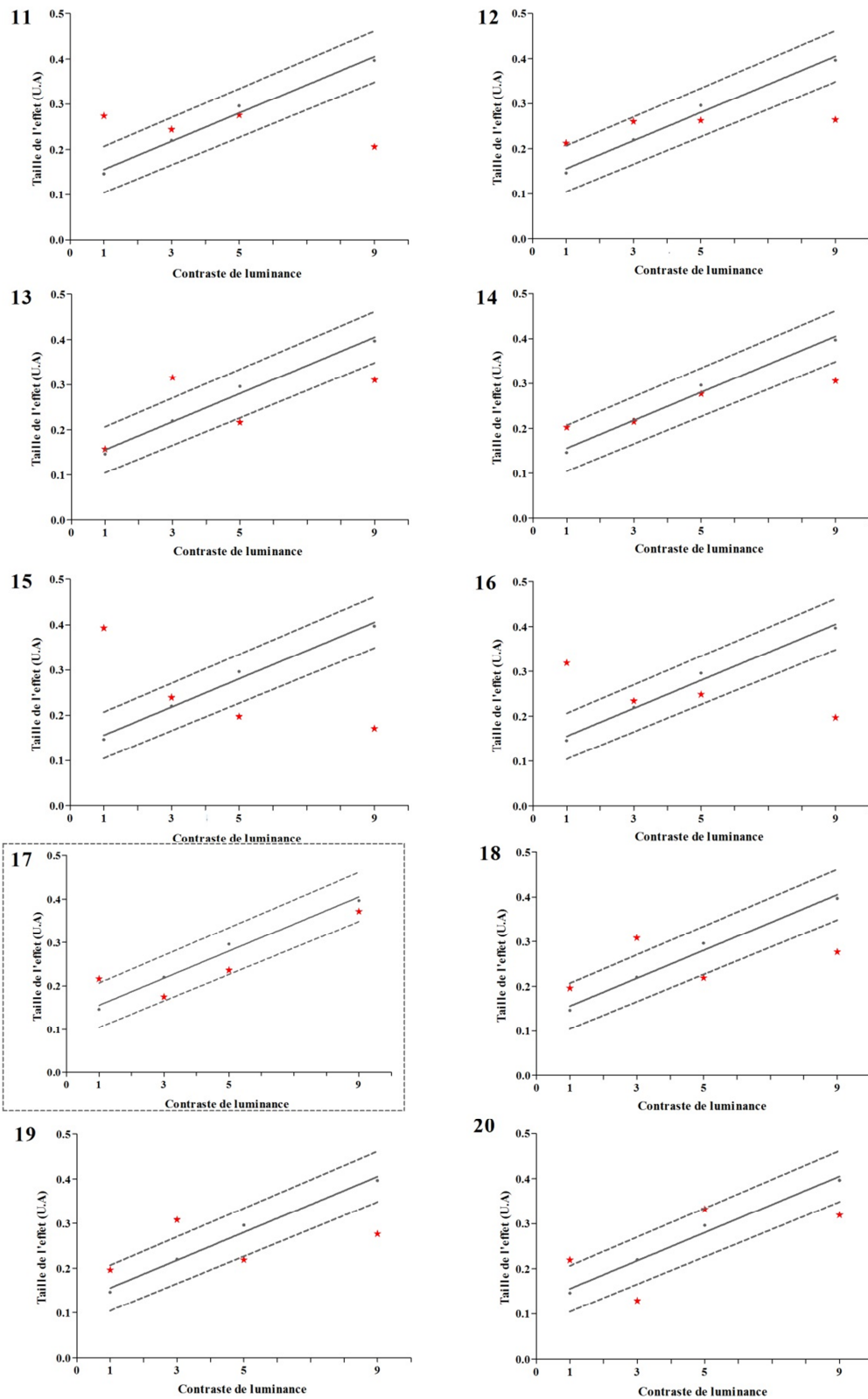
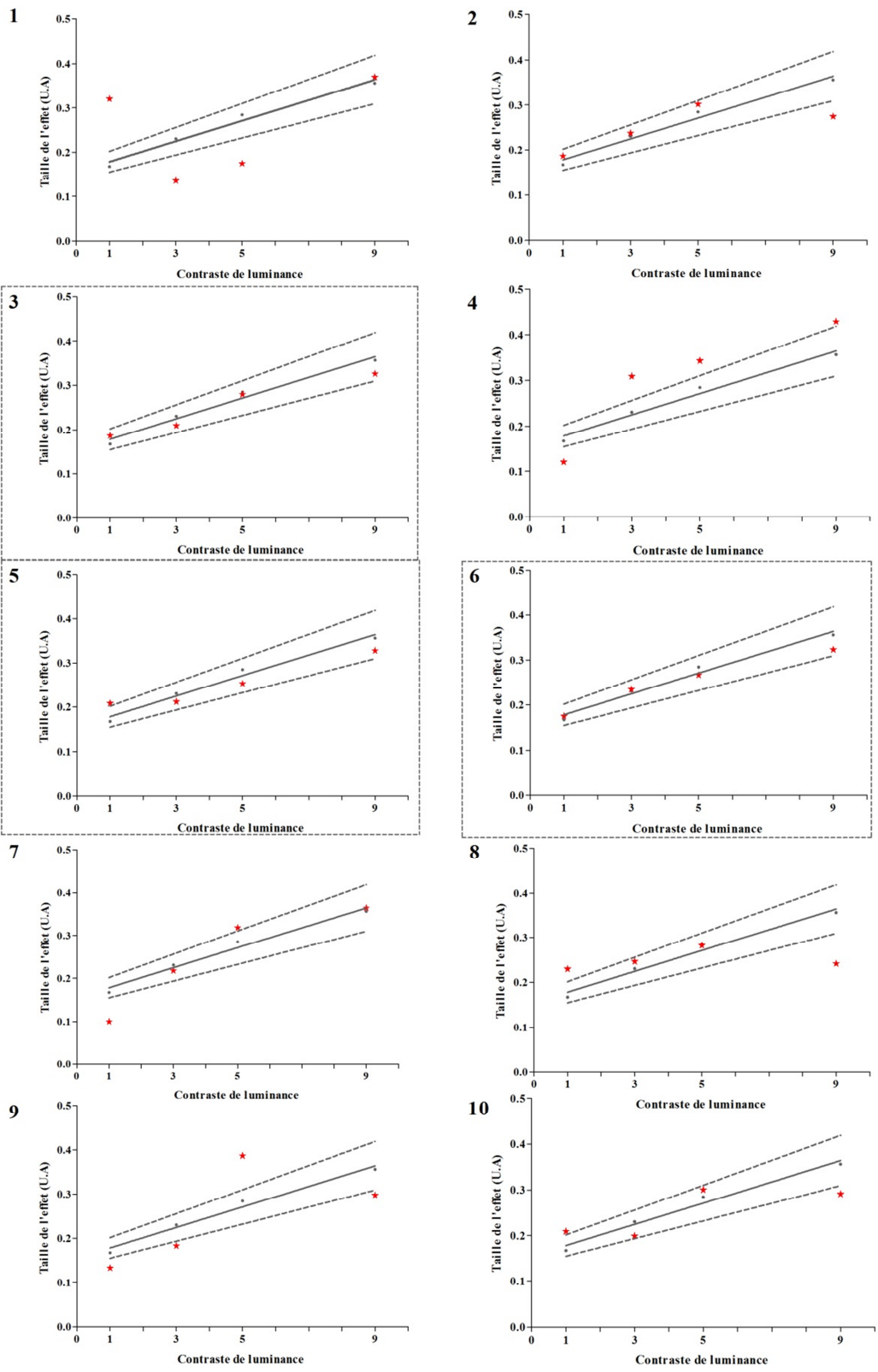


Figure 38. Variation du signal BOLD dans le colliculus supérieur en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour chaque patient parkinsonien *de novo* sans traitement (1 à 20). Régressions linéaires tracées à partir des valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés pour les différents niveaux de contraste (ligne pleine)  $\pm$  écarts-type (lignes en pointillé). Les valeurs obtenues par chaque patient sans traitement pour chaque contraste sont représentées par les symboles en rouge. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. U.A = unité arbitraire.



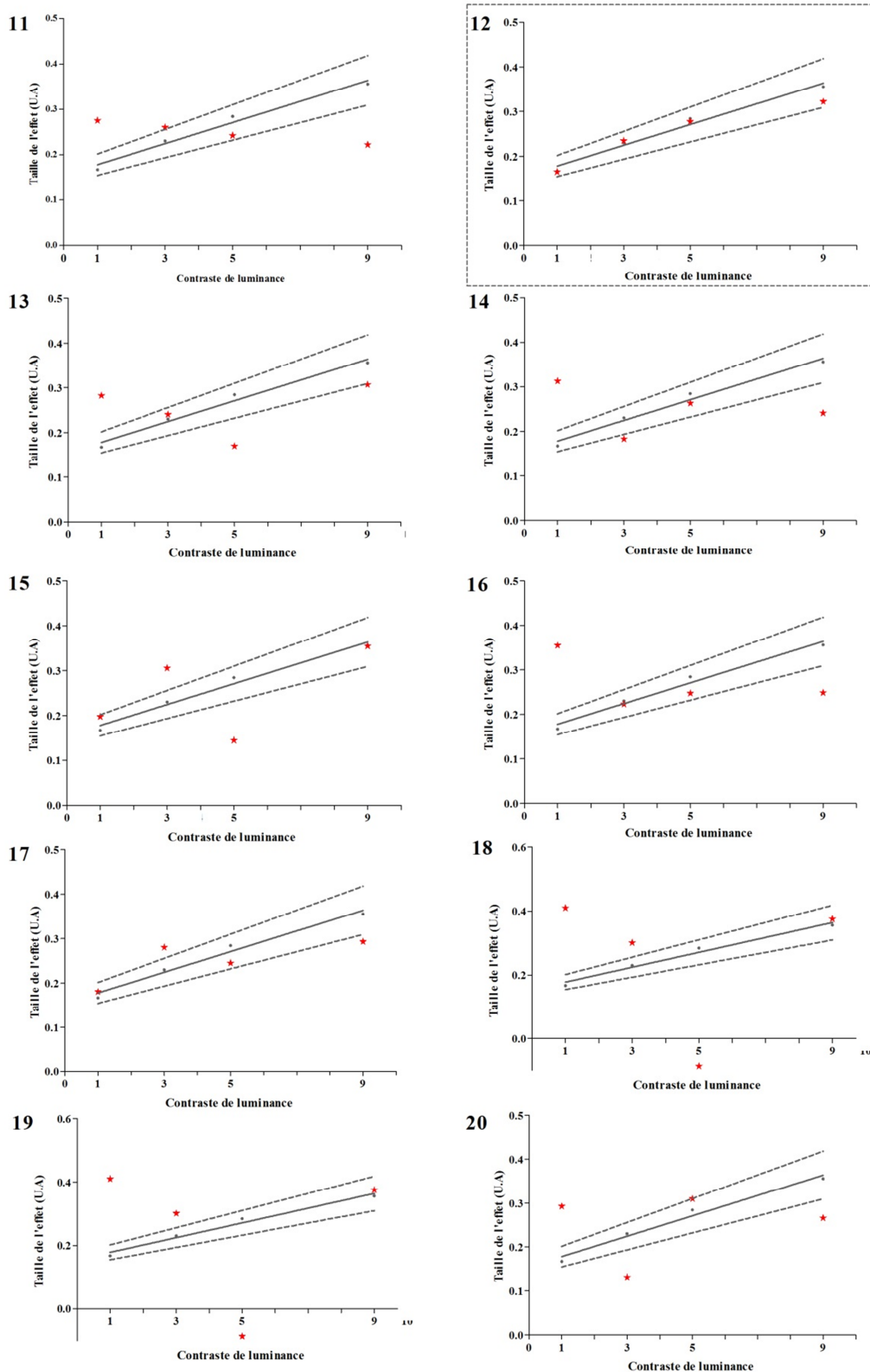


Figure 39. Variation du signal BOLD dans le corps genouillé latéral en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour chaque patient parkinsonien *de novo* sans traitement (1 à 20). Régressions linéaires tracées à partir des valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés pour les différents niveaux de contraste (ligne pleine)  $\pm$  écarts-type (lignes en pointillé). Les valeurs obtenues par chaque patient sans traitement pour chaque contraste sont représentées par les symboles en rouge. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. U.A = unité arbitraire.

### III.2.1.3. Effet du traitement dopaminergique sur les réponses BOLD aux faibles niveaux de contraste : effet « semi-aigu » (n=8)

#### III.2.1.3.1. Analyses de groupe

Nous avons effectué des analyses de Wilcoxon pour chaque ROI comparant à chaque fois deux groupes, les patients sans traitement et les patients deux mois suite à l'instauration du premier traitement dopaminergique. Aucune différence significative entre ces deux groupes n'a été observée pour le CS et le V1 ( $p > .1$ ). Des différences significatives ont uniquement été observées entre les deux groupes pour le CGL, plus précisément au niveau de 3% de contraste ( $p < .05$ ) (voir Figure 40). Des analyses de Friedman ont été réalisées au sein du groupe de patients à deux mois post traitement pour chaque ROI avec Contraste en tant que facteur intra-sujet, afin de connaître l'impact « semi-aigu » du traitement sur la modulation de nos ROIs par le contraste. Un effet principal du Contraste a été observé pour chacune des ROIs (CS :  $p < .05$  ; CGL :  $p < .001$  ; V1 :  $p < 10^{-4}$ ). Nous avons réalisé des comparaisons *post hoc* dans chaque ROI via l'emploi du test de Wilcoxon, afin d'évaluer de quelle manière la réponse BOLD est influencée par nos contrastes chez le groupe de patients parkinsoniens à deux mois post traitement. Ces analyses n'ont pas confirmé la modulation du CS par nos contrastes, aucune modulation significative de la réponse BOLD du CS n'ayant été observée pour les contrastes 1 à 9% ( $p > .1$ ). Une modulation de la réponse BOLD du CGL par les contrastes 1 à 3% ( $p < .01$ ) et 5 à 9% ( $p < .05$ ) ainsi que de la réponse BOLD de V1 par les contrastes 1 à 9% (1-3% :  $p < 10^{-4}$  ; 3-5% :  $p < 10^{-3}$  ; 5-9% :  $p < 10^{-4}$ ) a cependant été observée (voir Figure 40).

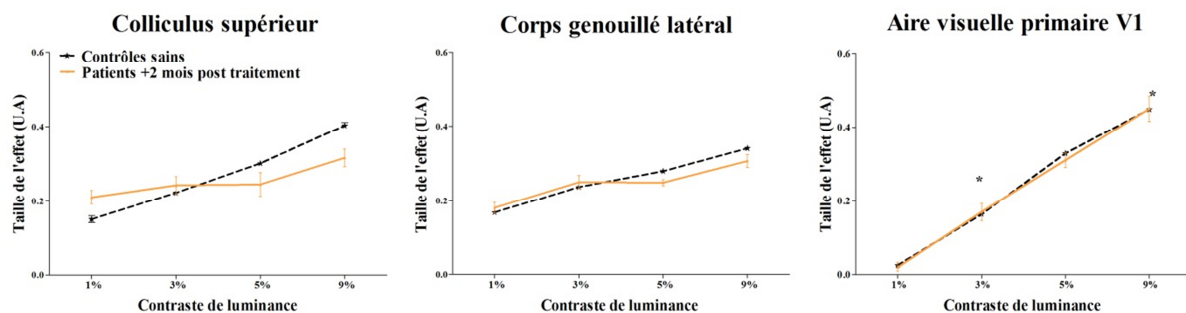


Figure 40. Variation du signal BOLD dans les ROIs (colliculus supérieur, corps genouillé latéral et aire visuelle primaire V1) en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour les patients parkinsoniens *de novo* à deux mois post traitement vs. les sujets contrôles. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les erreurs-type. U.A = unité arbitraire. \* = différence significative entre les deux groupes à  $p < .05$ .

### III.2.1.3.2. Analyses individuelles

Nos analyses de groupe n'ont pas mis en évidence d'effet de groupe quelle que soit la ROI, témoignant ainsi de l'absence d'effet du traitement dopaminergique, deux mois suite à son instauration. Afin de confirmer cette absence d'effet du traitement, nous nous sommes tout comme avant traitement, intéressé aux profils de modulation individuels de nos ROIs pour l'ensemble de nos patients à deux mois post traitement. Comme illustrés sur la Figure 41, les patients parkinsoniens *de novo* à deux mois post traitement (b) présentent en comparaison des sujets contrôles appariés (a) des profils atypiques de modulation par le contraste au sein du CS et le CGL. Concernant le CS, les profils individuels de modulation observés à deux mois post traitement (voir Figure 41b) ne semblent pas différer de ceux observés avant traitement (voir Figure 37b). Une tendance à l'amélioration, i.e. modulation par le contraste de la réponse BOLD, semble transparaître au sein du CGL deux mois suite à l'instauration du traitement dopaminergique (voir Figure 41b). L'aire visuelle primaire V1 montre quant à elle une préservation de la modulation de son activité fonctionnelle par le contraste de luminance à deux mois post traitement (voir Figure 41b).

Tels qu'illustrés sur la Figure 41c, les résultats semblent confirmer cet effet tendanciel du traitement sur la modulation du CGL par le contraste, la majorité des valeurs obtenues par les patients à deux mois post traitement se situant dans la zone de normalité. A noter toutefois que contrairement à avant traitement où vingt patients étaient testés (voir Figure 37c), seules les valeurs de 8 patients sont présentées sur ces graphiques.



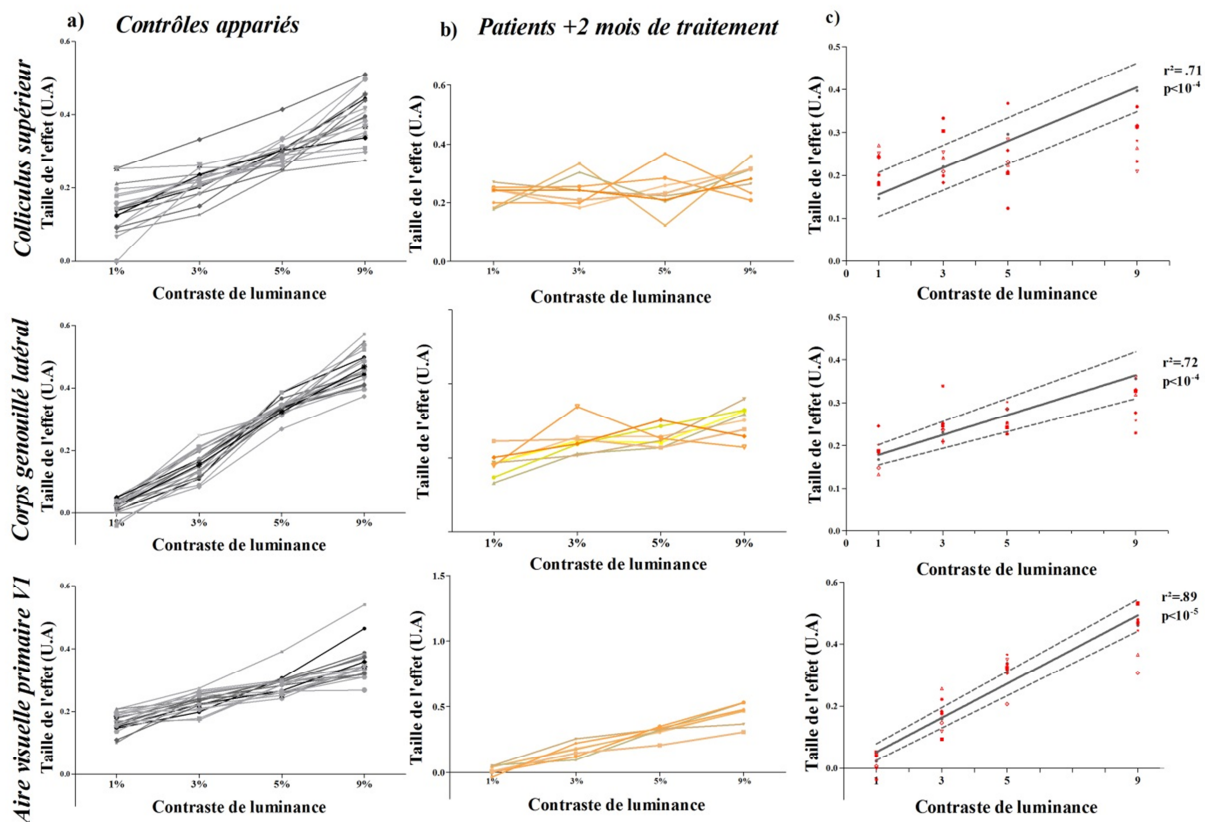


Figure 41. Variation du signal BOLD dans les ROIs (de haut en bas : colliculus supérieur, corps genouillé latéral et aire visuelle primaire V1) en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour les patients parkinsoniens *de novo* à deux mois post traitement vs. les sujets contrôles. a) Profils de modulation individuels des ROIs pour les sujets contrôles appariés. b) Profils de modulation individuels des ROIs pour les patients parkinsoniens *de novo* à deux mois post traitement. c) Régressions linéaires tracées à partir des valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés pour les différents niveaux de contraste (ligne pleine)  $\pm$  écarts-type (lignes en pointillé). Les valeurs obtenues par chaque patient à deux mois post traitement pour chaque contraste sont représentées par les symboles en rouge. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. U.A = unité arbitraire.

Afin de vérifier si ce potentiel effet du traitement sur la modulation du CGL est représentatif de nos patients ou le simple reflet du nombre restreint de patients à deux mois post traitement, nous nous sommes intéressés aux analyses individuelles des patients ayant réalisé les trois sessions d'IRMf (avant traitement, à deux et à six mois post traitement) pour le CS et le CGL.

### Colliculus supérieur

Nos résultats montraient avant traitement un dysfonctionnement du CS chez les patients parkinsoniens, se traduisant par des valeurs de signal BOLD anormales pour les différents contrastes, i.e situées en dehors de la zone de normalité. Seul un patient présentait

avant traitement des valeurs proches des contrôles, ces dernières restant incluses au sein de la zone de normalité deux mois suite à l'instauration du traitement (voir Figure 42, patient 2). L'ensemble des patients restants (6/7) présente toutefois des valeurs anormales de signal BOLD en réponse aux différents contrastes, i.e. valeurs situées en dehors de la zone de normalité, allant de pair avec l'absence de modulation par le contraste de ces réponses BOLD. Le dysfonctionnement sensoriel du CS observé avant traitement n'est ainsi pas restauré après deux mois de traitement dopaminergique.

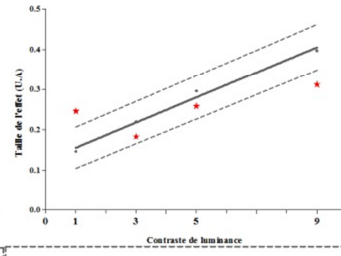
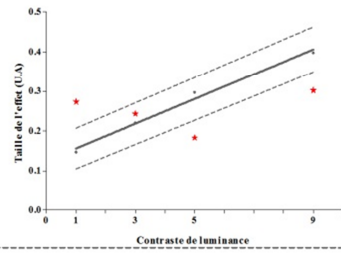
### Corps genouillé latéral

Nous avons observé avant traitement, un dysfonctionnement du CGL chez nos patients, se traduisant par des valeurs BOLD anormales pour les différents contrastes, i.e. situées en dehors de la zone de normalité. Les valeurs de quatre patients étaient toutefois situées dans cette zone avant traitement. Néanmoins, seul un de ces quatre patients a été re-testé deux mois suite à l'instauration du traitement dopaminergique, ses valeurs restant incluses au sein de cette zone de normalité deux mois suite à l'instauration du traitement (voir Figure 43, patient 6). Concernant le reste des patients (6/7), deux patients (voir Figure 43, patients 2 et 5) présentent à deux mois post traitement des valeurs de signal BOLD en réponse au contraste se situant au sein de la zone de normalité, traduisant un potentiel effet du traitement. Les valeurs des patients restant (4/7) se situent en dehors de cette zone. Ces résultats traduisent ainsi une grande variabilité inter-individuelle de l'effet du traitement deux mois suite à son instauration.

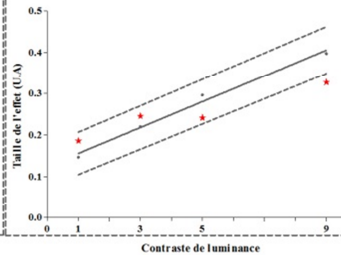
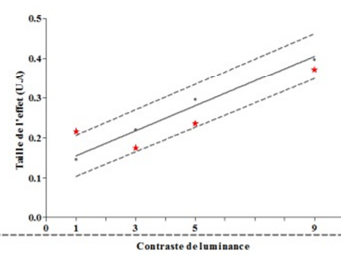
*Patients sans traitement*

*Patients + 2 mois traitement*

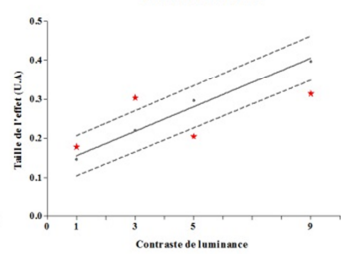
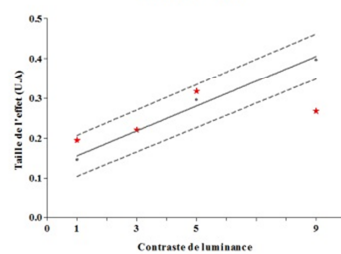
1



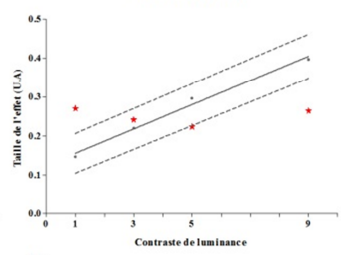
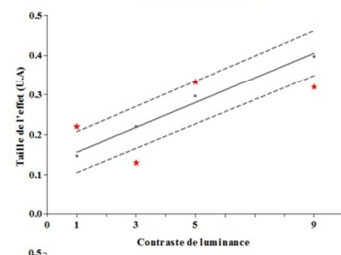
2



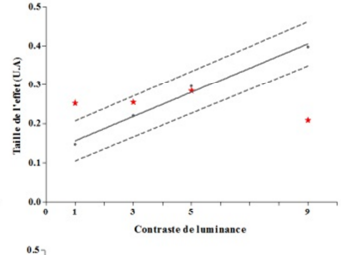
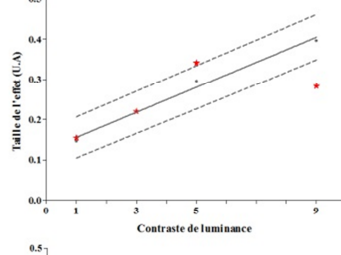
3



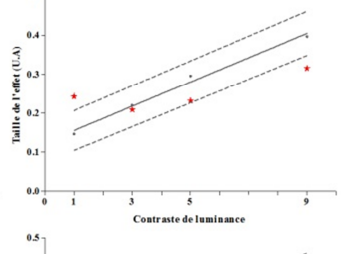
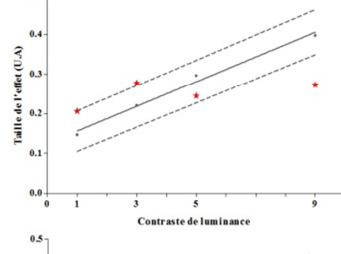
4



5



6



7

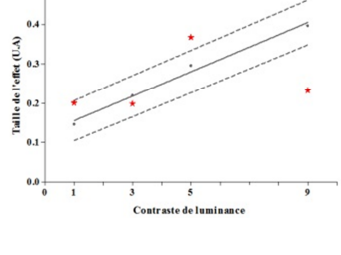
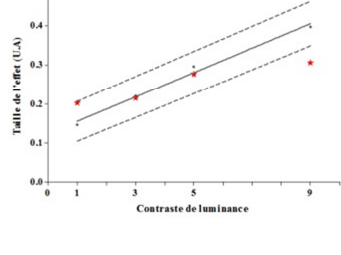


Figure 42. Variation du signal BOLD dans le colliculus supérieur en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour chaque patient parkinsonien *de novo* (1 à 7) sans traitement à gauche et à deux mois post traitement à droite. Régressions linéaires tracées à partir des valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés pour les différents niveaux de contraste (ligne pleine)  $\pm$  écarts-type (lignes en pointillé). Les valeurs obtenues par chaque patient (sans traitement à gauche, à deux mois post traitement à droite) pour chaque contraste sont représentées par les symboles en rouge. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. U.A = unité arbitraire.

*Patients sans traitement*

*Patients + 2 mois traitement*

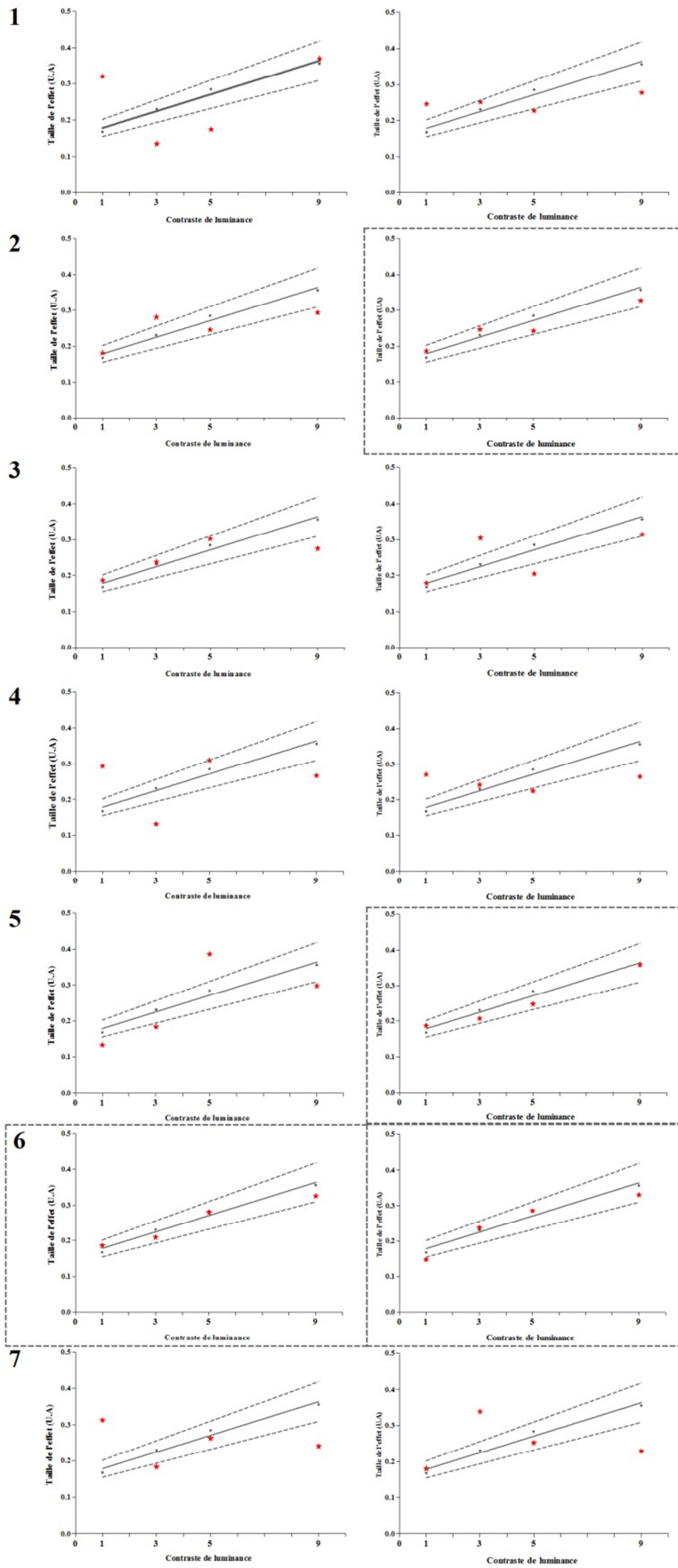


Figure 43. Variation du signal BOLD dans le corps genouillé latéral en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour chaque patient parkinsonien *de novo* (1 à 7) sans traitement à gauche et à deux mois post traitement à droite. Régressions linéaires tracées à partir des valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés pour les différents niveaux de contraste (ligne pleine)  $\pm$  écarts-type (lignes en pointillé). Les valeurs obtenues par chaque patient (sans traitement à gauche, à deux mois post traitement à droite) pour chaque contraste sont représentées par les symboles en rouge. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. U.A = unité arbitraire.

### III.2.1.4. Effet du traitement dopaminergique sur les réponses BOLD aux faibles niveaux de contraste : effet du traitement ajusté (n=7)

#### III.2.1.4.1. Analyses de groupe

Des analyses de Wilcoxon ont été effectuées pour chaque ROI comparant à chaque fois deux groupes, les patients sans traitement et les patients six mois suite à l'instauration du premier traitement dopaminergique. Aucune différence significative entre ces deux groupes n'a été observée pour les trois ROIs (CS, CGL et V1) ( $p > .1$ ). Afin de connaître l'impact du traitement ajusté sur la modulation de nos ROIs par le contraste, des analyses de Friedman ont été réalisées au sein du groupe de patients à six mois post traitement pour chaque ROI avec Contraste en tant que facteur intra-sujet. Aucun effet principal du Contraste n'a été observé pour le CS ( $p > .6$ ) et le CGL ( $p > .05$ ). Un effet principal du Contraste a cependant été observé pour V1 ( $p < 10^{-4}$ ). Des comparaisons *post hoc* ont été réalisées pour V1 via l'emploi du test de Wilcoxon, afin d'évaluer de quelle manière la réponse BOLD de V1 est influencée par nos contrastes chez le groupe de patients parkinsoniens à six mois post traitement. Une modulation de la réponse BOLD de V1 par les contrastes 1 à 9% (1-3% :  $p < 10^{-4}$ ; 3-5% :  $p < 10^{-3}$ ; 5-9% :  $p < 10^{-4}$ ) a été observée (voir Figure 44).

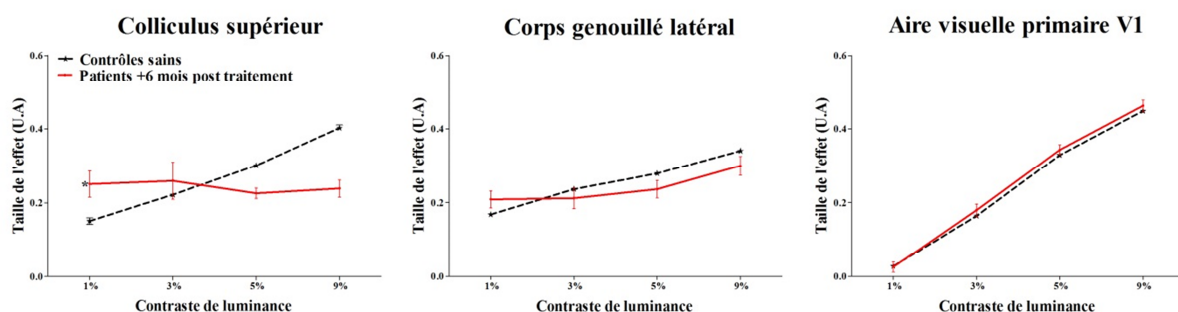


Figure 44. Variation du signal BOLD dans les ROIs (colliculus supérieur, corps genouillé latéral et aire visuelle primaire V1) en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour les patients parkinsoniens *de novo* à six mois post traitement vs. les sujets contrôles. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les erreurs-type. U.A = unité arbitraire.

#### III.2.1.4.2. Analyses individuelles

Nos analyses de groupe n'ont pas mis en évidence d'effet de groupe quelle que soit la ROI, témoignant ainsi de l'absence d'effet du traitement dopaminergique, six mois suite à son instauration. Afin de confirmer cette absence d'effet de traitement, nous nous sommes tout comme avant traitement et à deux mois post traitement, intéressés aux profils de modulation individuels de nos ROIs pour l'ensemble de nos patients à six mois post traitement. Comme l'illustre la Figure 45, les résultats des patients parkinsoniens *de novo* à six mois post traitement (b) présentent en comparaison des contrôles appariés (a) des profils atypiques de modulation par le contraste au sein du CS et du CGL. Les profils individuels de modulation du CS et du CGL observés à six mois post traitement (voir Figure 45b) semblent à nouveau se rapprocher de ceux observés avant traitement (voir Figure 37b). L'effet du traitement observé chez certains patients à deux mois post traitement au niveau du CGL (voir Figure 43) semble ainsi disparaître à six mois post traitement. L'aire visuelle primaire V1 présente quant à elle une préservation de la modulation de son activité fonctionnelle par le contraste de luminance à six mois post traitement (voir Figure 45b).

Tel qu'illustré sur la Figure 45c, nos résultats semblent en comparaison des résultats obtenus à deux mois post traitement (voir Figure 41c) suggérer une dégradation de l'état fonctionnel du CS et CGL, la proportion de valeurs de signal BOLD en réponse aux différents contrastes étant plus importante qu'à deux mois post traitement. A nouveau, notons que seules les valeurs de 7 patients sont présentées sur ces graphiques.

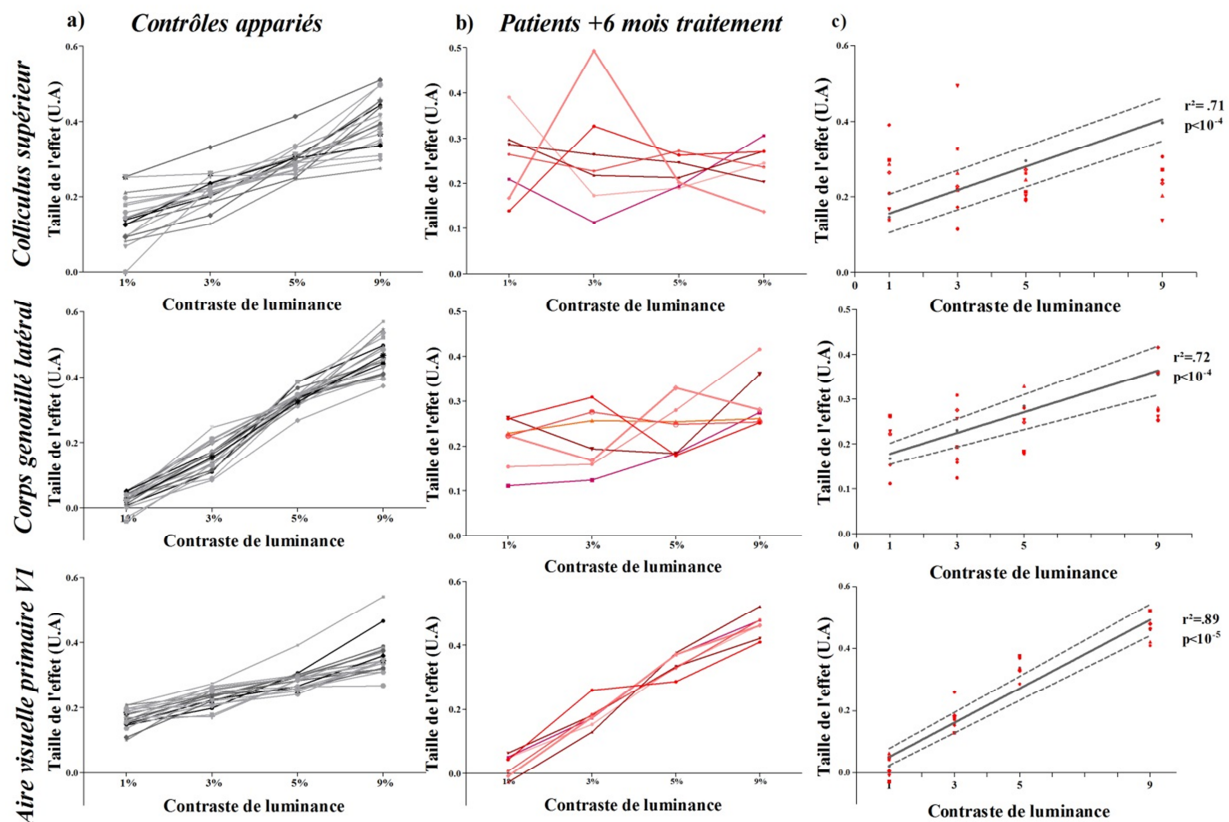


Figure 45. Variation du signal BOLD dans les ROIs (de haut en bas : colliculus supérieur, corps genouillé latéral et aire visuelle primaire V1) en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour les patients parkinsoniens *de novo* à six mois post traitement vs. les sujets contrôles. a) Profils de modulation individuels des ROIs pour les sujets contrôles appariés. b) Profils de modulation individuels des ROIs pour les patients parkinsoniens *de novo* à six mois post traitement. c) Régressions linéaires tracées à partir des valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés pour les différents niveaux de contraste (ligne pleine)  $\pm$  écarts-type (lignes en pointillé). Les valeurs obtenues par chaque patient à six mois post traitement pour chaque contraste sont représentées par les symboles en rouge. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. U.A = unité arbitraire.

Afin de confirmer cette absence d'effet du traitement sur nos ROIs six mois suite à son instauration, nous nous sommes intéressés aux analyses individuelles des patients ayant réalisé les trois sessions d'IRMf (avant traitement, à deux et à six mois post traitement) pour le CS et le CGL.

### Colliculus supérieur

Nos résultats montraient à deux mois post traitement, une préservation pour un patient de ses valeurs de signal BOLD en réponse aux différents contrastes au sein de la zone de normalité (voir Figure 46, patient 2). A six mois post traitement les valeurs pour ce patient se retrouvent en dehors de la zone de normalité, reflet potentiel de l'absence ou perte d'effet du



traitement face à l'aggravation de la maladie. L'ensemble des patients restants (6/7) présente des valeurs anormales de signal BOLD en réponse aux différents contrastes, i.e. valeurs situées en dehors de la zone de normalité, allant de pair avec l'absence de modulation par le contraste de ces réponses BOLD. Le dysfonctionnement sensoriel du CS reste ainsi présent et non restauré par les six mois de traitement dopaminergique.

#### Corps genouillé latéral

Nous avons observé à deux mois post traitement, des valeurs du signal BOLD en réponses aux différents contrastes situées au sein de la zone de normalité pour trois de nos patients parkinsoniens (voir Figure 47, patients 2, 5 et 6). A six mois post traitement les valeurs pour ces patients se retrouvent en dehors de la zone de normalité, à nouveau reflet potentiel de l'absence ou perte d'effet du traitement face à l'aggravation de la maladie. L'ensemble de patients restants (4/7) présente des valeurs anormales de signal BOLD en réponse aux différents contrastes, i.e valeurs situées en dehors de la zone de normalité, en accord avec l'absence de modulation par le contraste de ces réponses BOLD. Le dysfonctionnement sensoriel du CGL reste ainsi présent et non restauré par les six mois de traitement dopaminergique, l'effet observé à deux mois post traitement chez certains de nos patients disparaissant ainsi à six mois, en raison probablement de l'aggravation de la maladie.

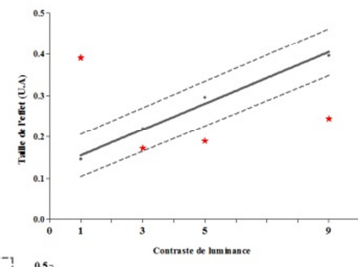
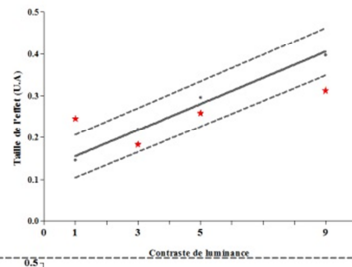
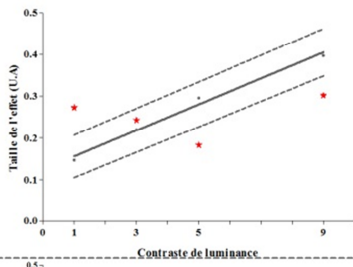


*Patients sans traitement*

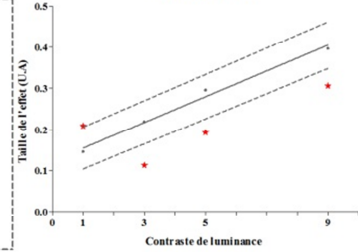
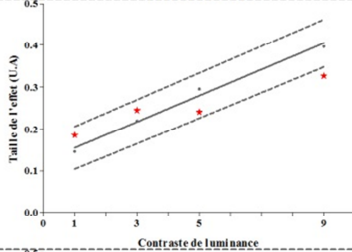
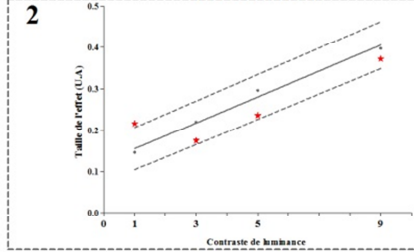
*Patients + 2 mois traitement*

*Patients + 6 mois traitement*

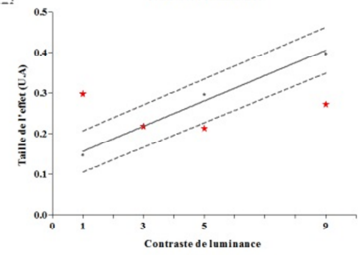
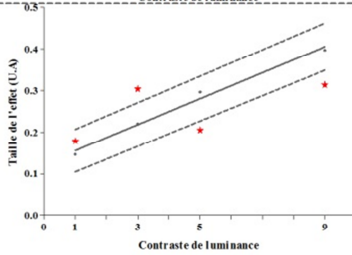
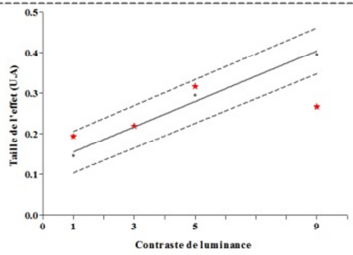
1



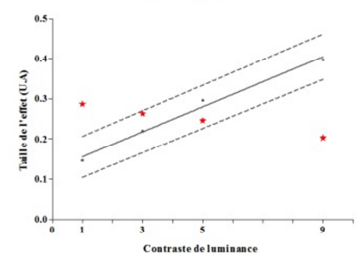
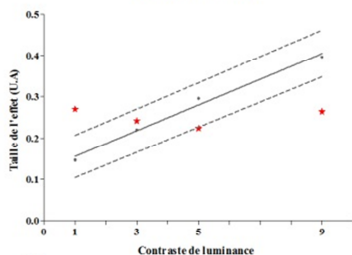
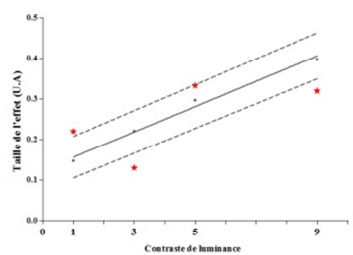
2



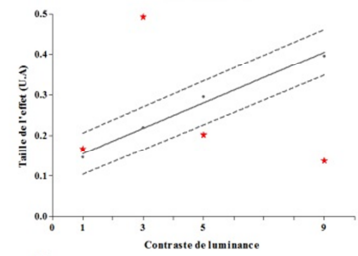
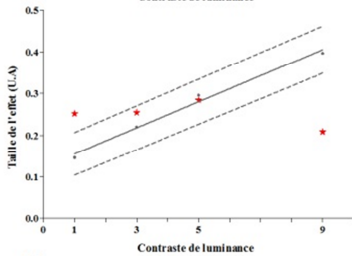
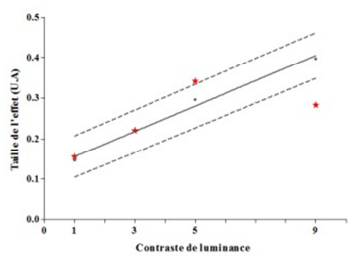
3



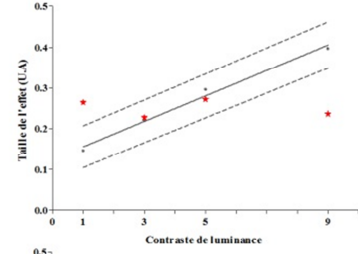
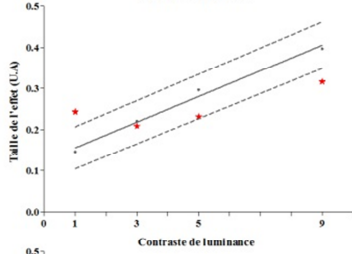
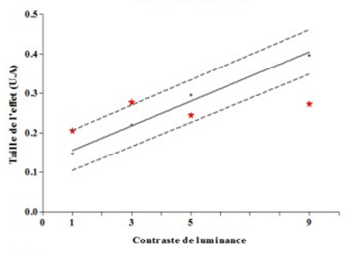
4



5



6



7

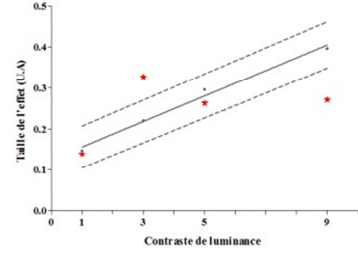
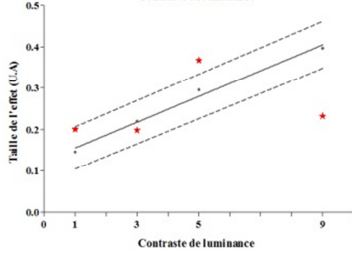
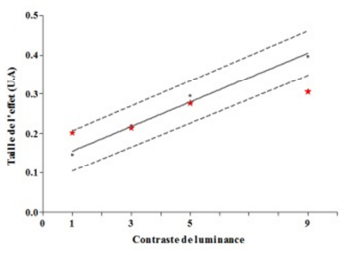


Figure 46. Variation du signal BOLD dans le colliculus supérieur en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour chaque patient parkinsonien *de novo* (1 à 7) sans traitement à gauche, à deux mois post traitement au milieu et à six mois post traitement à droite. Régressions linéaires tracées à partir des valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés pour les différents niveaux de contraste (ligne pleine)  $\pm$  écart-type (lignes en pointillé). Les valeurs obtenues par chaque patient (sans traitement à gauche, à deux mois post traitement au milieu et à six mois post traitement à droite) pour chaque contraste sont représentées par les symboles en rouge. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. U.A = unité arbitraire.

*Patients sans traitement*

*Patients + 2 mois traitement*

*Patients + 6 mois traitement*

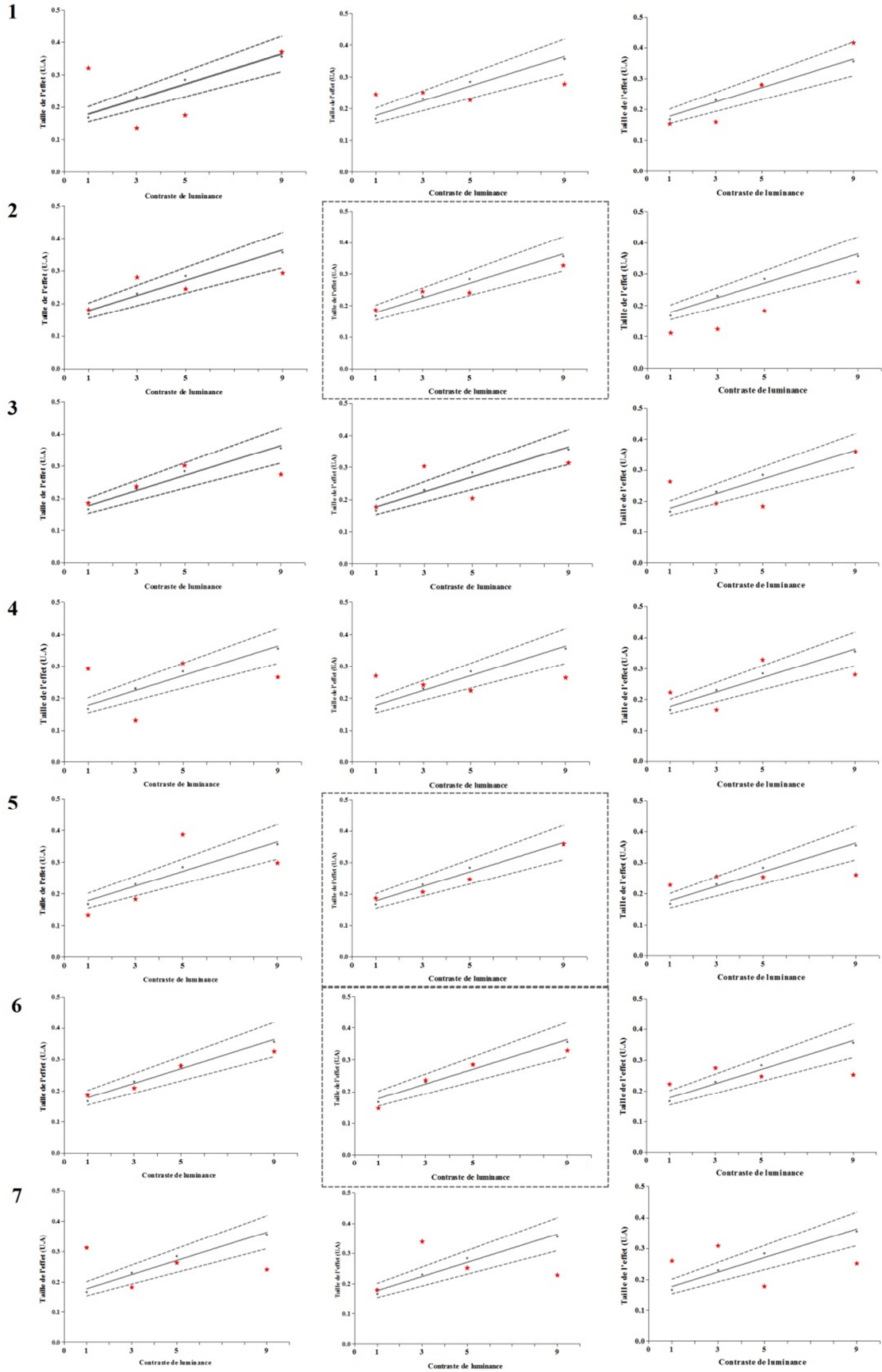


Figure 47. Variation du signal BOLD dans le corps genouillé latéral en fonction des changements de contraste de luminance vs. la fixation pour chaque patient parkinsonien de novo (1 à 7) sans traitement à gauche, à deux mois post traitement au milieu et à six mois post traitement à droite. Régressions linéaires tracées à partir des valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés pour les différents niveaux de contraste (ligne pleine)  $\pm$  écart-type (lignes en pointillé). Les valeurs obtenues par chaque patient (sans traitement à gauche, à deux mois post traitement au milieu et à six mois post traitement à droite) pour chaque contraste sont représentées par les symboles en rouge. Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. U.A = unité arbitraire.

### III.2.1.5. Effet de la maladie de Parkinson et du traitement dopaminergique sur la perfusion cérébrale

Le débit sanguin cérébral (DSC) moyen pour chaque ROI primaire (CS, CGL et V1) et chaque groupe est reporté dans le Tableau 6.

Tableau 6. Débit sanguin cérébral moyen exprimé en mg/100ml/mn mesuré dans les ROIs primaire (colliculus supérieur : CS, corps genouillé latéral : CGL et aire visuelle primaire V1) pour chaque groupe (contrôles et patients parkinsoniens : sans traitement, 2 mois post traitement, 6 mois post traitement). Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. moy= moyenne, et = écart-type.

	V1 (moy $\pm$ et)	CGL (moy $\pm$ et)	CS (moy $\pm$ et)
<b>Contrôles</b>	<b>40.74 <math>\pm</math> 12.56</b>	<b>30.37 <math>\pm</math> 15.76</b>	<b>37.69 <math>\pm</math> 14.86</b>
<b>Patients sans traitement</b>	<b>59.55 <math>\pm</math> 12.10</b>	<b>55.79 <math>\pm</math> 11.34</b>	<b>56.75 <math>\pm</math> 13.92</b>
<b>Patients +2 mois post traitement</b>	<b>59.46 <math>\pm</math> 12.56</b>	<b>52.88 <math>\pm</math> 12.40</b>	<b>51.27 <math>\pm</math> 14.69</b>
<b>Patients +6 mois post traitement</b>	<b>66.67 <math>\pm</math> 5.79</b>	<b>51.58 <math>\pm</math> 8.73</b>	<b>49.15 <math>\pm</math> 11.49</b>

Nous avons réalisé une analyse de variance (ANOVA) de forme 4x3 incluant Groupe en facteur inter-sujets et ROI en facteur intra-sujets, nous permettant de mettre en évidence des effets principaux des facteurs ROI ( $p < .10^{-3}$ ) et Groupe ( $p < .01$ ). L'interaction entre les facteurs Groupe et ROI ne s'est pas révélée être significative ( $p > .05$ ). Des analyses *post hoc* (test HSD de Tuckey) ont révélé que l'ensemble des participants présentent, en effet, des valeurs de DSC plus élevées dans V1 que dans le CS ( $p < .10^{-3}$ ) et le CGL ( $p < 10^{-4}$ ). Ces analyses ont également mis en évidence que les patients parkinsoniens sans traitement présentent des valeurs de DSC plus élevées dans le CS ( $p < .01$ ) et le CGL ( $p < .001$ ) que les

participants contrôles. Ces valeurs sont également plus élevées que celles des contrôles suite à l'instauration du premier traitement, soit à 2 mois post traitement pour le CS ( $p < .05$ ) et le CGL ( $p < .01$ ) et à 6 mois post traitement pour V1 ( $p < .05$ ) (voir Tableau 6). Aucune différence significative n'a été observée entre les patients avant vs. après traitement pour ces trois ROIs ( $p > .1$ ). L'ensemble des résultats est illustré dans la Figure 48.

L'ensemble des valeurs de DSC des patients testés avant et après instauration du traitement dopaminergique est présenté dans l'Annexe 3.

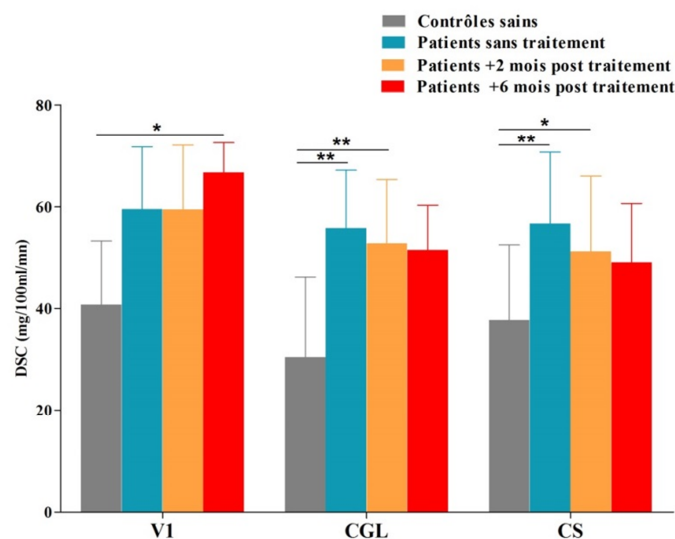


Figure 48. Débit sanguin cérébral (DSC) mesuré pour chaque groupe (contrôles et patients parkinsoniens : avant traitement, 2 mois post traitement, 6 mois post traitement) au sein des trois ROIs (colliculus supérieur : CS, corps genouillé latéral : CGL et aire visuelle primaire : V1). Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les écarts-type. \* $p < .05$  \*\* $p < .01$ .

Des analyses statistiques identiques ont été effectuées avec les ROIs secondaires (cortex cingulaire, frontal, occipital, pariétal, temporal, insula et substances grise et blanche). Les résultats n'ont révélé aucun effet principal de la pathologie ni du traitement ( $p > .1$ ) (voir Figure 49).

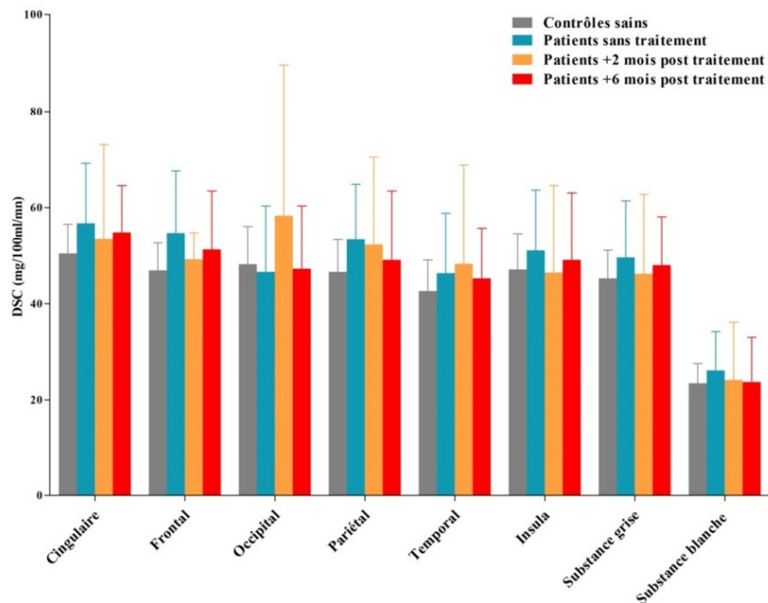


Figure 49. Débit sanguin cérébral (DSC) mesuré pour chaque groupe (contrôles et patients parkinsoniens : avant traitement, 2 mois post traitement, 6 mois post traitement) au sein des ROIs secondaires (de gauche à droite : cortex cingulaire, frontal, occipital, pariétal et temporal, insula, substances grise et blanche). Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les écarts-type.

### III.2.1.6. Effets de la maladie de Parkinson sur les mouvements oculaires

Des analyses statistiques (test T de Student) ont été réalisées sur le nombre de saccades effectuées entre les patients parkinsoniens (n=10) et les participants contrôles appariés (n=9). Aucune différence entre les groupes n'a été observée (nombre de saccades/session : patients =  $343 \pm 205$  ; contrôles appariés =  $276 \pm 108$ ,  $p > .05$ ) (voir Figure 50). La proportion de saccades effectuée durant chaque session de scan semble donc être similaire entre participants contrôles et patients parkinsoniens.

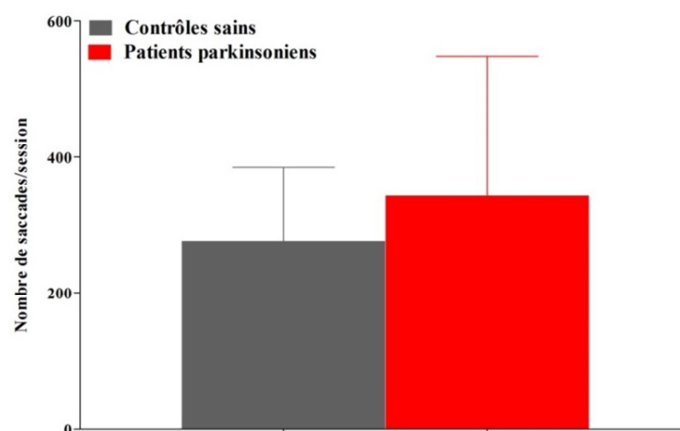


Figure 50. Nombre de saccades effectuées par session pour les deux groupes (contrôles sains et patients parkinsoniens). Les barres verticales indiquent les erreurs-type.



### **III.2.2. Discussion préliminaire**

Nos résultats mettent en évidence chez la majorité de nos patients parkinsoniens *de novo* non traités un traitement anormal du contraste de luminance au sein de nos régions sous-corticales, CS et CGL, non normalisé par l'instauration du traitement dopaminergique. Le traitement du contraste de luminance au sein V1 semble quant à lui être préservé chez ces patients. Notre méthodologie d'IRMf nous a ainsi permis de détecter une altération précoce du fonctionnement sensoriel du CS ainsi que du CGL dans la MP.

#### **III.2.2.1. Effet de la maladie de Parkinson sur le signal BOLD cortical et sous-cortical en réponse aux faibles contrastes de luminance**

Grâce à notre méthodologie d'IRMf développée au cours de ces travaux de thèse et validée auprès de participants contrôles sains (Etude 1), nous avons mesuré avec succès les réponses BOLD de nos trois régions d'intérêt (CS, CGL et V1) chez nos patients parkinsoniens *de novo*. Nos résultats ont mis en évidence pour ces ROIs des différences dans le traitement du contraste de luminance entre les patients parkinsoniens sans traitement et les contrôles appariés. En effet, les patients sans traitement présentent une réponse BOLD moyenne en partie modulée par le contraste (3 à 9%) au sein du CS et entièrement modulée par ce dernier (1 à 9%) au sein du CGL (voir Figure 36). Les résultats moyennés sur l'ensemble des patients sans traitement traduisent par conséquent un fonctionnement en partie préservé de ces structures. Néanmoins, tel qu'expliqué en amont, nous recherchons via l'étude des réponses sensorielles du CS, à détecter un dysfonctionnement non-moteur précoce agissant comme biomarqueur potentiel de la MP. Il est par conséquent bien plus informatif de s'intéresser aux profils de modulation individuels de nos ROIs pour l'ensemble de nos patients, afin de pouvoir détecter si ces profils s'éloignent de ceux des contrôles. A ce niveau, les résultats traduisent bien d'autres informations.

A l'exception d'un patient, l'ensemble des patients parkinsoniens sans traitement ont, en effet, présenté des valeurs de signal BOLD anormales en réponse aux différents contrastes, i.e. se situant en dehors de la zone de « normalité » (droite de régression linéaire calculée à partir de l'ensemble des valeurs des sujets contrôles appariés  $\pm$  écarts-type) (voir Figure 37c). En comparaison des contrôles appariés, ces patients ont présenté des profils atypiques de modulation par le contraste au sein du CS, i.e. aucune modulation de la réponse BOLD par le contraste (voir Figure 37b). Nos résultats mettent ainsi en évidence un dysfonctionnement du

CS au stade *de novo* de la maladie et répondent ainsi à notre objectif initial d'utiliser les réponses à des stimulations visuelles du CS comme mesure d'un dysfonctionnement non-moteur précoce de la MP. Ils sont également en accord avec les résultats préliminaires obtenus à partir d'un modèle de rat parkinsonien (Rolland et al., 2013) démontrant qu'une lésion dopaminergique de la SNc induit un déficit du traitement de l'information visuelle au sein du CS. Nous suggérons initialement, l'existence d'une neuro-adaptation compensatoire au sein du CS. Nos résultats semblent davantage mettre en évidence un dysfonctionnement sensoriel du CS chez nos patients sans traitement, se traduisant par des valeurs anormales de signal BOLD en réponse au contraste, .i.e. en dehors de la zone de normalité, engendrant une absence de modulation de cette dernière par le contraste. Toutefois, la majorité de nos patients présente des valeurs de signal BOLD au sein du CS pour le plus faible contraste testé (1%) supérieures à celles des contrôles appariés (voir Figure 37c), ceci pouvant témoigner d'une sensibilité exacerbée du CS aux faibles contrastes, entraînant une saturation de son activité et donc des réponses anormales pour les contrastes plus élevés testés (3-9%). Notons, que bien qu'au niveau de la moyenne une courbe de modulation du CS en partie modulée par le contraste est observée, la pente de cette dernière est toutefois nettement inférieure à celle des contrôles (voir Figure 36), expliquant ainsi l'absence de modulation. Nos résultats montrent également des valeurs de signal BOLD au sein du CS pour le contraste le plus élevé testé (9%) inférieures à celles des contrôles appariés (voir Figure 37c). Les contrastes extrêmes 1 et 9% semblent donc clairement permettre de mettre en évidence des différences fonctionnelles au sein du CS entre les patients *de novo* sans traitement et les contrôles appariés. La réduction de notre protocole à ces deux contrastes pourrait ainsi être suffisante pour détecter de potentiels dysfonctionnements précoces du CS chez les patients parkinsoniens et pourrait de cette manière permettre de diminuer la durée du protocole, critère important pour les études cliniques.

A l'instar du CS, la majorité de nos patients parkinsoniens *de novo* sans traitement (16/20) a présenté des valeurs de signal BOLD anormales en réponse aux différents contrastes, ces valeurs se situant en dehors de la zone de « normalité » (voir Figure 37c). Les profils de modulation du CGL se sont également avérés être atypiques chez ces patients, aucune modulation de la réponse BOLD de cette structure par le contraste n'étant observée (voir Figure 37b). Nos données mettent ainsi également en évidence une altération précoce du fonctionnement sensoriel du CGL chez les trois quart de nos patients sans traitement. Aucune connexion anatomique entre les ganglions de la base (GB) et le CGL n'ayant à ce jour été démontrée, la perte des neurones dopaminergiques centraux ne semble, par conséquent, pas

être à l'origine de cette perturbation. Néanmoins, deux autres hypothèses pourraient permettre d'expliquer cette altération précoce du fonctionnement du CGL chez nos patients. La première concerne la projection existante du CS vers le CGL (Benevento & Fallon, 1975; Munoz & Coe, 2011). En effet, nos résultats démontrent un dysfonctionnement visuel du CS chez la quasi-totalité de nos patients non traités, conséquence directe de la connexion de cette structure aux GB. De plus, cette altération du CS s'accompagne de celle du CGL pour une majorité de nos patients. Ce dysfonctionnement sensoriel du CS pourrait ainsi s'être propagé au CGL expliquant les résultats observés pour la plupart de nos patients. Le groupe de patients restant (4/20) au fonctionnement *a priori* préservé du CGL pourrait, quant à lui, être le reflet d'un phénomène compensatoire persistant au sein du CGL, tentant de maintenir un niveau de fonctionnement normal. La seconde hypothèse concerne l'origine du dysfonctionnement du CGL. En effet, une altération au niveau précoce du système visuel, à savoir la rétine, pourrait également expliquer ces résultats. Tel que précédemment introduit, un amincissement des couches des fibres optiques nerveuses rétiniennes a été observé chez les patients parkinsoniens dès le stade *de novo* (Hajee et al., 2009), ce dernier étant associé à une concentration plus faible de dopamine et de ses métabolites chez les patients non traités en comparaison des contrôles et des patients sous L-DOPA (Harnois & Di Paolo, 1990). Des agrégats d' $\alpha$ -synucléine mal repliée et phosphorylée (Beach et al., 2014), caractéristique principale de la MP, ont également été observés dans la rétine de ces patients. En conséquence, sachant que le nerf optique en provenance de la rétine se projette sur le CGL pour ensuite atteindre le cortex visuel (voie rétino-géniculo-striée), l'altération rétinienne a pu se transmettre le long de cette voie visuelle au CGL, tout comme l' $\alpha$ -synucléinopathie. Il a, en effet, été récemment démontré dans une étude de Rahimi et collaborateurs (Rahimi, Milenkovic and Kovacs, 2015) s'étant intéressée à 16 patients parkinsoniens, que 93.7% de ces patients présentaient une immunoréactivité positive à l' $\alpha$ -synucléine au sein de leur CGL. Cette étude a toutefois été effectuée auprès d'une population de patients parkinsoniens hétérogène (stades de Braak de 0 à 5). La proportion d' $\alpha$ -synucléine au sein du CGL pourrait donc être assez faible au stade *de novo*, expliquant ainsi la préservation du fonctionnement du CGL chez certains de nos patients. Tout comme pour le CS, la majorité de nos patients présentent, en réponse aux contrastes extrêmes 1 et 9%, des valeurs de signal BOLD au sein de leur CGL respectivement supérieures et inférieures à celles des contrôles appariés (voir Figure 37c), confirmant ainsi l'idée que ces contrastes extrêmes pourraient être suffisants pour détecter de potentiels dysfonctionnements précoces au sein à la fois du CS et du CGL chez les patients parkinsoniens, réduisant ainsi de moitié la durée du protocole.

Contrairement au CS et au CGL, une préservation de la modulation visuelle et ainsi du fonctionnement de l'aire visuelle primaire V1 chez les patients parkinsonien a été observée. Etant donné que la majorité de nos patients présente un dysfonctionnement du CS et du CGL, il aurait pu être attendu que cette altération soit propagée à V1, par les voies rétino-tectale ou retino-géniculo-striée. Une propagation du dépôt d' $\alpha$ -synucléine au cours de la MP a, en effet, été mise en évidence dans l'étude de Rahimi et collaborateurs (Rahimi et al., 2015), leurs résultats montrant une immunoréactivité positive du lobe occipital à l' $\alpha$ -synucléine chez 7 sur 16 patients testés. Néanmoins, comme expliqué auparavant, des patients à des stades avancés de la maladie ont été inclus dans cette étude, suggérant ainsi que le lobe occipital pourrait être épargné par l' $\alpha$ -synucléionopathie au stade *de novo*, en accord avec nos résultats. En effet, l'altération sous-corticale pourrait précéder l'atteinte corticale, en raison de l'influence directe de la SNr sur ses cibles de projection sous-corticales (CS), la MP perturbant ainsi plus tardivement le niveau cortical, i.e. V1, qui subira les conséquences du dysfonctionnement de la SNr avec la progression de la MP. Une tendance à une diminution de la connectivité du CGL vers V1 a, de plus, été observée chez des patients parkinsoniens nouvellement diagnostiqués (Arrigo, Calamuneri, Milardi et al., 2017). Une autre explication concernant la préservation de l'aire visuelle primaire V1, pourrait être la mise en place d'un mécanisme compensatoire au sein de cette région en début de maladie, leur permettant ainsi de faire face aux altérations provenant des deux voies visuelles rétino-tectale et retino-géniculo-striée, comprenant respectivement le CS et le CGL. Sachant qu'il existe une projection feedback en provenance de V1 vers le CGL, ce mécanisme compensatoire possiblement mis en place au sein de V1 pourrait, en partie, être à l'origine de la préservation du fonctionnement sensoriel du CGL, tel qu'observé chez certains de nos patients. A noter que cette préservation de V1 est en accord avec le ressenti de nos patients qui n'ont, en effet, rapporté aucune gêne visuelle consciente, confirmée par les tests effectués durant l'évaluation ophtalmologique réalisée en amont du protocole. Notons également, que ce protocole expérimental a été développé dans le but d'activer et de moduler le CS. Ce dernier n'est peut-être par conséquent pas adapté à l'évaluation fonctionnelle de l'aire visuelle primaire V1. D'autres stimuli pourraient potentiellement permettre de mettre en évidence un dysfonctionnement sensoriel de V1 chez nos patients parkinsoniens *de novo*.

### III.2.2.2. Effets du traitement dopaminergique sur le signal BOLD cortical et sous-cortical en réponse aux faibles contrastes de luminance

#### III.2.2.2.1. Effet « semi-aigu » du traitement dopaminergique

L'effet « semi-aigu » du traitement dopaminergique a été observé en comparant les réponses BOLD des patients parkinsoniens sans traitement à celles des patients deux mois après l'instauration du premier traitement dopaminergique. Aucun effet du traitement n'a été observé à ce stade sur les profils moyens de modulation du CS et du CGL. Les profils individuels de modulation par le contraste du CS observés à deux mois post traitement (voir Figure 41b) ne diffèrent en effet pas de ceux observés avant traitement (voir Figure 37b). Le dysfonctionnement sensoriel du CS observé avant traitement n'est ainsi pas restauré après deux mois de traitement dopaminergique. Une tendance à l'amélioration a toutefois été observée chez certains patients (3/7) au sein du CGL, leurs valeurs de signal BOLD en réponse au contraste se rapprochant de la zone de normalité à deux mois post traitement (voir Figure 41c). Cette observation va de pair avec la modulation par le contraste de la réponse BOLD du CGL observée chez ces patients deux mois suite à l'instauration du traitement (voir Figure 41b). Un effet semi-aigu du traitement semble ainsi être observé chez certains de nos patients parkinsoniens, ce dernier semblant néanmoins être très variable d'un patient à l'autre, en lien probablement avec leur histoire clinique. Bien que nos patients soient nouvellement diagnostiqués, il est en effet bien établi que la MP est présente des années voir des décennies avant son diagnostic, la durée réelle de la maladie étant ainsi très variable d'un patient à l'autre. Ces résultats restent toutefois au stade actuel préliminaires, seuls 8 patients sur 20 ayant été testés après traitement. Un effet semi-aigu du traitement dopaminergique a été observé au sein de V1 pour le contraste 3%. Ceci s'explique par l'unique patient parkinsonien qui présentait pour V1 avant traitement un profil anormal de modulation par le contraste. Ce dernier n'a, au stade actuel, pas été testé après traitement. Ainsi, l'ensemble des patients testés à deux mois post traitement présentaient un fonctionnement de V1 préservé avant traitement. Ces résultats ne traduisent donc pas un effet du traitement mais une préservation de l'état fonctionnel de V1 chez ces patients.

#### III.2.2.2.2. Effet du traitement dopaminergique ajusté

L'effet du traitement dopaminergique ajusté a été observé en comparant les réponses BOLD des patients parkinsoniens sans traitement à celles des patients six mois après l'introduction du traitement dopaminergique. Aucun effet du traitement n'a été observé à six

mois post traitement sur les profils moyens de modulation du CS et du CGL, les réponses BOLD de ces deux structures sous-corticales n'étant en effet pas modulées par le contraste. Les profils individuels de modulation par le contraste du CS mais également du CGL observés à six mois post traitement (voir Figure 45b/c) semblent en effet à ce stade à nouveau se rapprocher des profils observés avant traitement (voir Figure 37b/c). Ces résultats indiquent que le dysfonctionnement sensoriel du CS observé avant traitement n'est toujours pas restauré après six mois de traitement dopaminergique. Ces derniers montrent de plus que l'effet du traitement observé chez certains patients à deux mois post traitement au sein du CGL disparaît à six mois post traitement. Ces résultats suggèrent une dégradation avec le temps du fonctionnement du CGL chez nos patients, en accord avec les scores obtenus par ces derniers à l'UPDRS-III, le traitement ne réussissant pas ou les six mois de traitement n'étant pas suffisant pour faire face à l'aggravation de la MP. Enfin, à nouveau, aucun effet des six mois de traitement n'a été observé au sein de V1, conformément au fait que l'ensemble des patients testé à six mois post traitement présentait déjà un fonctionnement normal de leur aire visuelle primaire V1.

En résumé, aucun effet du traitement dopaminergique n'a été observé sur la sensibilité au contraste du CS et cela chez l'ensemble de nos patients. Le traitement ne semble donc pas être efficace ou sa durée non suffisante pour améliorer le fonctionnement sensoriel du CS. Nos hypothèses initiales suggéraient la présence d'un rebond sensoriel au sein du CS après traitement, se traduisant par une hyperactivité marquée sous l'effet du traitement par L-DOPA. Nous nous attendions ainsi à des réponses BOLD plus intenses après l'instauration du traitement. Or, nous n'observons aucun effet du traitement dopaminergique sur le fonctionnement sensoriel du CS chez nos patients testés. Cette absence d'effet du traitement et donc de rebond sensoriel pourrait s'expliquer par la mise en place en elle-même du traitement. En effet, l'instauration d'une forte dose de L-DOPA aurait pu permettre d'observer un possible rebond sensoriel. Néanmoins le traitement mis en place chez les patients parkinsoniens est progressif, le clinicien augmentant et ajustant progressivement la dose jusqu'à trouver celle adaptée au patient. De plus, la majorité de nos patients était sous dopamine agoniste et non L-DOPA, ceci pouvant également expliquer l'absence de rebond sensoriel. Un effet semi-aigu du traitement est cependant observé au sein du CGL chez certains de nos patients deux mois suite à l'instauration du traitement. Cet effet variable du traitement entre les patients pourrait être la conséquence de la phase « on-dopa » ou « off-dopa » du traitement durant laquelle les patients ont effectué le protocole IRM. Afin que les

patients réalisent la procédure en phase « on-dopa » il aurait été nécessaire que ces derniers prennent le traitement une heure avant le début de l'expérience. Or, ce critère n'a pas pu être systématiquement vérifié. Ce protocole a, en effet, nécessité la prise en compte de nombreux paramètres tels que la distance géographique souvent grande séparant le domicile des patients du lieu d'expérimentation, la lourdeur du protocole (3 IRM), le planning restreint de l'IRM, mais également les effets secondaires du traitement dopaminergique, ce dernier entraînant très fréquemment une grande fatigue chez nos patients, notamment en début d'après-midi. L'ensemble de ces critères a ainsi restreint les périodes d'expérimentations et ainsi la probabilité d'être systématiquement en phase « on-dopa ».

### **III.2.2.3. Effet de la maladie de Parkinson et du traitement dopaminergique sur la perfusion cérébrale basale**

La MP est caractérisée par la dénervation des systèmes dopaminergique et non-dopaminergique (cholinergique, noradrénergique et sérotoninergique). Elle pourrait par conséquent avoir une influence sur la perfusion cérébrale, ces systèmes semblant avoir un effet activateur/vasodilatateur sur le cortex et engendrer ainsi une hypoperfusion cérébrale. Nous avons donc pour cette raison introduit des mesures de perfusion cérébrale basale par ASL afin de nous assurer que les différences observées au niveau des variations du signal BOLD avec d'une part la pathologie et d'autre part le traitement dopaminergique soient bien liées à des changements de l'activité neuronale et ne soient pas la conséquence d'une modification de la perfusion cérébrale basale. Des valeurs de perfusion cérébrale plus élevées dans V1 que dans le CS et le CGL ont été observées, en accord avec les résultats obtenus au cours de notre précédente étude chez nos trois groupes de sujets contrôles (Etude 1). Nos résultats ont également mis en évidence une variation du DSC avec la pathologie. En comparaison des contrôles, des valeurs plus élevées de DSC ont en effet été observées au sein de nos structures sous-corticales CS et CGL chez les patients sans traitement ainsi que deux mois suite à l'instauration du premier traitement (voir Tableau 1). Aucun consensus sur l'impact de la MP sur la perfusion sous-corticale n'est ressorti au sein de la littérature, en raison notamment de l'hétérogénéité des profils des patients intra et inter-études, des statistiques plus ou moins solides réalisées et de la méthode de normalisation employée. Alors que certaines études mettent en évidence une diminution du DSC sous-cortical (Fernandez-Seara, Menqual, Vidorreta et al., 2012), d'autres montrent une augmentation de ce dernier (Hsu, Jung, Hsu et al., 2007) et enfin certaines études avancent une préservation de la

perfusion sous-corticale (Melzer, Watts, MacAskill et al., 2011). Nos résultats mettent en évidence une augmentation de la perfusion au sein de nos deux structures sous-corticales, CS et CGL chez les patients parkinsoniens. Nous ne pouvons ainsi pas rejeter une implication vasculaire dans les différences de variations du signal BOLD observées pour ces structures chez nos patients. L'augmentation de la perfusion basale pourrait, de plus, masquer des différences de signal BOLD chez les patients. Quoi qu'il en soit, liés à des changements de l'activité neuronale uniquement ou également à une modification de la perfusion basale, nos résultats mettent en évidence un dysfonctionnement sensoriel précoce du CS et du CGL dans la MP. Aucun effet du traitement sur la perfusion cérébrale de ces deux régions n'a été observé, aucune différence de DSC n'ayant été observée chez les patients avant vs. après traitement. Un impact de la dopathérapie sur le DSC a toutefois été observé au sein de l'aire visuelle primaire V1 six mois suite à l'instauration du traitement (voir Tableau 4). Alors que la littérature semble indiquer une diminution de la perfusion corticale au cours de la MP (Firbank, Burn, McKeith et al., 2005; Lin, Chen, Huang et al., 2016), tout comme sous L-DOPA (Hirano, Asanuma, Ma et al., 2008), nos résultats montrent une augmentation du DSC au sein de V1 à six mois post traitement. A noter que contrairement à notre étude, ces études ne se sont pas intéressées à des patients étant au stade *de novo* de la maladie. Le fonctionnement de l'aire visuelle primaire V1 étant préservée chez nos patients avant et après instauration du traitement, cette augmentation de la perfusion cérébrale observée six mois après instauration du traitement ne perturbe donc en rien l'interprétation de nos résultats. Enfin, aucun effet de la MP ou du traitement n'a été observé au sein de nos régions corticales secondaires (cortex cingulaire, frontal, occipital, pariétal et temporal, insula, substances grise et blanche).

#### **III.2.2.4. Effets de la maladie de Parkinson sur les mouvements oculaires**

Le CS étant une structure impliquée dans la génération de saccades oculaires et la MP étant caractérisée par des troubles des mouvements oculaires tels que notamment la génération de saccades dites « express » (Bekkering et al., 2001; Terao et al., 2011; Terao et al., 2013), nous devons nous assurer que ces dernières ne contaminaient pas nos mesures, i.e. que le nombre de saccades effectuées durant le protocole soit similaire entre les patients parkinsoniens et les sujets contrôles. Une proportion similaire de saccades effectuées a en effet été enregistrée chez les patients parkinsoniens et les participants contrôles. Nous pouvons ainsi, au vu de nos résultats, avancer que les différences de signal BOLD observées



entre patients et contrôles sont uniquement liées à la pathologie et non à une contamination des troubles oculomoteurs survenant au cours de la maladie. Notons néanmoins que nous n'avons pas pu enregistrer les données oculaires de l'ensemble des patients parkinsoniens et participants contrôles, en raison d'une part de l'ancienneté du matériel et d'autre part du port ou non de lunettes amagnétiques par les individus. Ces dernières altèrent en effet considérablement l'enregistrement des mouvements oculaires. Ces problèmes techniques expliquent l'impossibilité dans cette étude de comparer le nombre de saccades effectuées par les patients avant vs. après instauration du traitement. L'enregistrement des données oculaires des patients avant et après l'introduction du premier traitement dopaminergique via l'acquisition d'un oculomètre plus adapté aux protocoles visuels d'IRMf nous permettrait ainsi d'évaluer l'impact de la L-DOPA sur la génération des saccades, la dopathérapie ayant été montrée comme doublant le nombre de saccades « express » chez les patients parkinsoniens (Terao et al., 2011; Terao et al., 2013), conséquence probable d'un déséquilibre de la balance des voies directe et indirecte du striatum.

#### **III.2.2.5. Effets de la maladie de Parkinson sur les capacités visuo-attentionnelles**

Réalisée avec succès par nos participants contrôles sains variant en âge (Etude 1), notre tâche de psychophysique n'a pas été effectuée par nos patients parkinsoniens. Bien qu'au stade *de novo*, ces derniers ont, en effet, été perturbés par la vitesse de présentation de nos stimuli visuels et ont été incapables de répondre à la tâche demandée, cette dernière n'étant pourtant associée à aucune limite de temps. Certains patients ont également indiqué penser devoir mettre en jeu des stratégies cognitives pour répondre à la tâche, malgré l'explication claire donnée au début de la tâche et répétée tout au long de celle-ci, leur indiquant bien de choisir parmi les deux stimuli situés en bas de l'écran celui qui leur semblait le plus proche en terme de contraste de luminance du stimulus situé en haut de l'écran, soit une tâche purement perceptuelle. Cette incapacité à réaliser notre tâche de psychophysique semble cohérente avec le dysfonctionnement sensoriel précoce du CS mis en évidence dans nos travaux. Bien que ne se plaignant pas systématiquement en début de maladie de troubles visuo-attentionnels, l'incapacité des patients à effectuer cette tâche pourrait traduire de subtils symptômes potentiellement inconscients liés à un dysfonctionnement sensoriel du CS. Il pourrait ainsi être intéressant de développer des tâches comportementales et de psychophysique permettant de mettre en évidence ces symptômes (négligence attentionnelle,

troubles visuo-attentionnels ...) et ainsi confirmer l'altération sensorielle précoce du CS dans la MP.

### III.2.2.6. Conclusion

Ces résultats d'IRMf indiquent une altération fonctionnelle précoce du CS mais également du CGL dans la MP. Bien qu'une implication vasculaire dans ce dysfonctionnement sensoriel soit possible, ces résultats répondent à notre objectif principal d'utiliser les réponses sensorielles du CS comme mesure d'un dysfonctionnement non-moteur précoce de la MP. Le but ultime de ce travail était, en effet, d'évaluer la possibilité de détecter précocement la MP en démontrant la valeur prédictive des réponses à une stimulation visuelle du CS agissant alors comme biomarqueur. Ce but est en partie atteint, les valeurs de signal BOLD du CS et du CGL en réponse aux différents contrastes, obtenues à partir d'une seule IRM, semblant permettre de différencier les patients parkinsoniens au stade *de novo* des individus contrôles appariés. Ce critère de différenciation basé sur la présence ou non des valeurs de signal BOLD au sein de notre zone de « normalité » semble prometteur pour une détection plus précoce de la maladie, notamment pour sa forme familiale. L'objectif principal de la recherche actuelle sur la MP est d'introduire, une fois mises au point, des thérapies neuroprotectrices avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie et ainsi avant une déplétion dopaminergique trop étendue. Ce dernier nécessite donc un diagnostic réalisé préférentiellement aux stades pré-moteurs de la maladie. Nos travaux, montrant un dysfonctionnement précoce du CS mais également du CGL dans la MP pourrait ainsi contribuer à ce dépistage plus précoce de la maladie. Ces résultats nous poussent également à nous interroger sur le fonctionnement d'autres structures sous-corticales connectées à la SNr (noyau pédonculopontin, périaqueductal gris, parabrachial), potentiellement altérées dans la MP et marqueurs précoces possibles de la MP. Les traitements dopaminergiques actuels ont pour visée principale de réduire les troubles moteurs dont souffrent les patients parkinsoniens. Or, comme observé dans cette étude ce type de traitement ne semble pas avoir d'effets sur les troubles visuo-attentionnels présents chez nos patients (modulation anormale du CS par le contraste non restaurée par le traitement et incapacité à effectuer la tâche de psychophysique). Nos résultats montrent, par conséquent, l'importance de développer des traitements neuroprotecteurs efficaces à la fois sur les troubles moteurs et non-moteurs.

### III.3. Recherche d'un modèle causal explicatif

#### III.3.1. Résultats

Compte tenu de la normalité de nos données, des analyses paramétriques ont été effectuées. L'ensemble des analyses a été réalisé avec le logiciel de statistiques Statistica 12 (StatSoft France 2013). Le seuil de significativité  $\alpha$  a été fixé à .05.

##### III.3.1.1. Effet du vieillissement normal sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste

Une comparaison par BMS (Bayesian Model Selection) entre les différents modèles a été effectuée pour chaque groupe de sujets contrôles sains, i.e. Jeunes (n=10), Intermédiaires (n=10) et Agés (n=10). Pour rappel, les modèles testés sont illustrés dans la Figure 51.

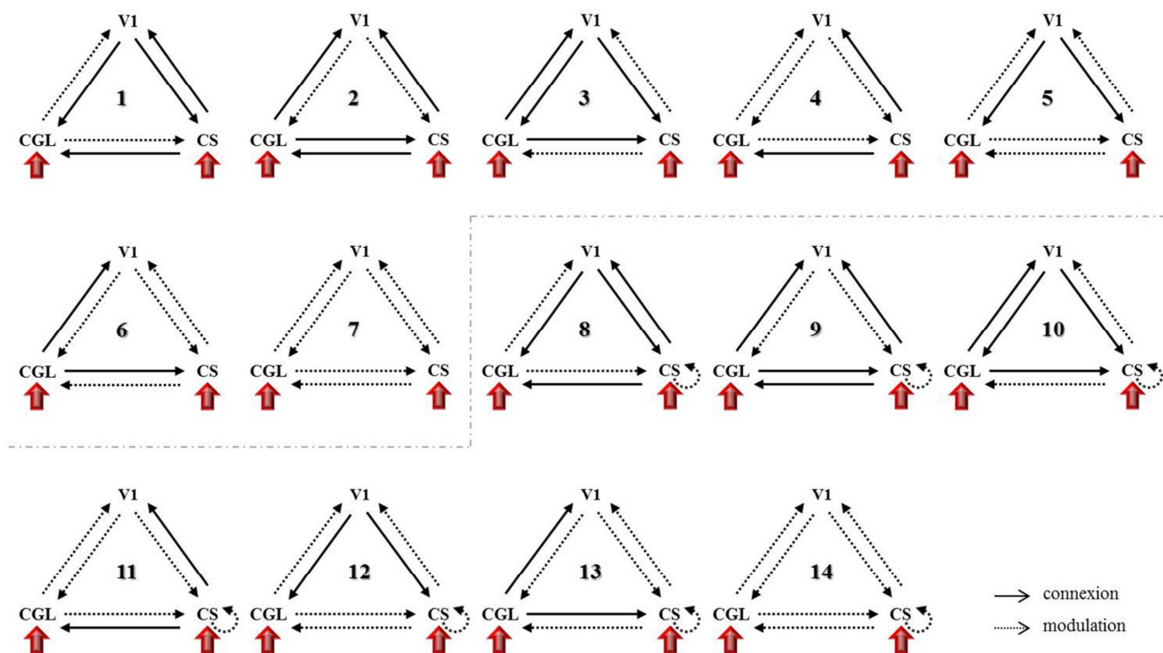


Figure 51. Modèles de connectivité spécifiés, incluant les trois régions d'intérêt (colliculus supérieur CS, corps genouillé latéral CGL et aire visuelle primaire V1). Les flèches rouges correspondent aux entrées exogènes (1% de contraste), les flèches noires pleines aux connexions endogènes et les flèches noires en pointillé à la modulation des connexions endogènes par le contexte expérimental, i.e. la variation du contraste (3, 5 et 9% de contraste).

Par soucis de clarté, les modèles sélectionnés pour chaque groupe seront illustrés au sein d'une même figure, la Figure 52.

Cette procédure a révélé que le meilleur modèle au vu de nos données et des autres modèles est le modèle 10 et ceci pour les trois groupes d'âge avec un  $x_p = 0.83$  pour les sujets jeunes, un  $x_p = 0.73$  pour les sujets intermédiaires et un  $x_p = 0.70$  pour les sujets âgés (voir Figure 52a-d). Ce modèle se caractérise par une auto-modulation du CS par le contraste de luminance et indique que les connexions en provenance du CS vers V1 et le CGL sont modulées par la variation du contraste.

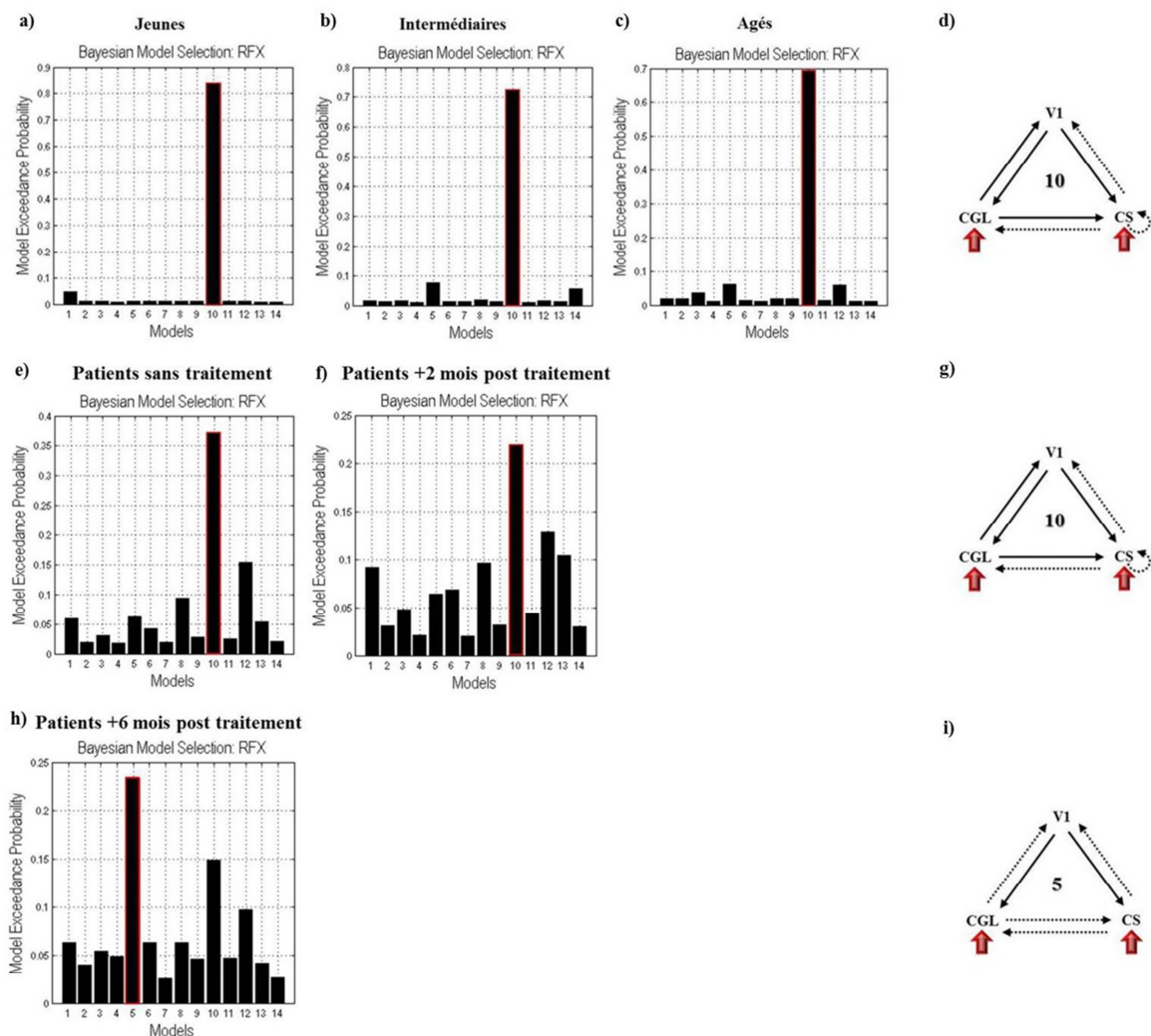


Figure 52. Résultats de la comparaison des modèles par BMS pour chaque groupe : a) Jeunes, b) Intermédiaires, c) Agés, e) Patients parkinsoniens sans traitement, f) Patients parkinsoniens à deux mois post traitement et h) Patients parkinsoniens à six mois post traitement. L'axe des abscisses correspond au 14 modèles testés et l'axe des ordonnées à « l'exceedance probability » ( $x_p$ ) associée à chaque modèle, soit la supériorité relative d'un modèle par rapport aux autres. d/g/i) Modèle sélectionné pour l'ensemble des sujets contrôles (d), pour les patients sans traitement et à deux mois post traitement (g) et pour les patients à six mois post traitement (i). Les flèches rouges correspondent aux entrées exogènes (1% de contraste), les flèches noires pleines aux connexions endogènes et les flèches noires en pointillé à la modulation des connexions endogènes par le contexte expérimental, i.e. la variation du contraste (3, 5 et 9% de contraste).

L'ensemble des forces (exprimées en Hz) associées aux différentes connexions endogènes du modèle sélectionné (10) se sont révélées être positives (voir Figure 53), indiquant ainsi que lorsque l'activité d'une région source augmente l'activité de sa région cible augmente également.

Afin de connaître l'impact du vieillissement normal sur ces connexions endogènes, nous avons réalisé une analyse de variance (ANOVA) de forme 3x6, incluant Age (Jeunes, Intermédiaires et Agés) en facteur inter-sujets et Connexion en facteur intra-sujets. Un effet principal de Connexion a été observé ( $p < 10^{-3}$ ) mais aucun effet principal d'Age ( $p > .6$ ) ni aucune interaction entre les facteurs Age et Connexion ( $p > .9$ ) n'ont été révélés (voir Figure 53).

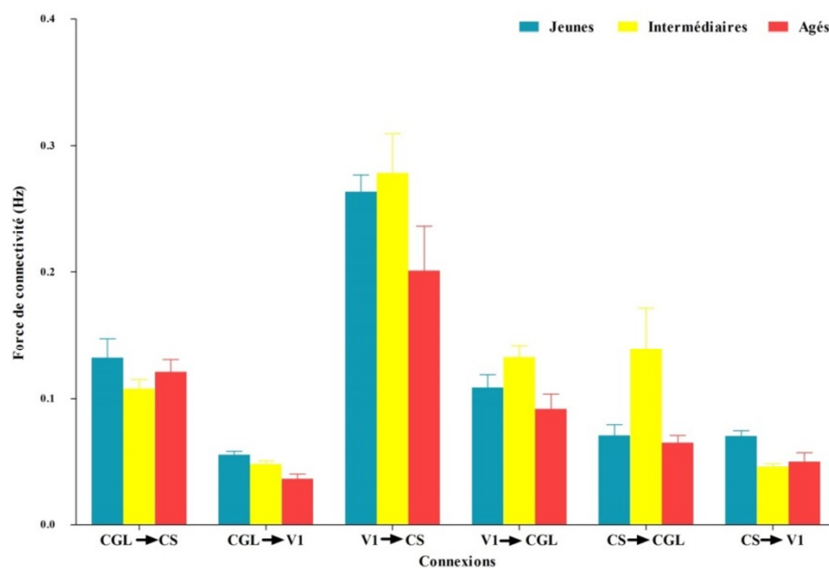


Figure 53. Forces des connexions endogènes (changements d'activité au sein d'une région cible lorsque l'activité d'une région source augmente) du modèle sélectionné (10) pour les trois groupes d'âge (Jeunes, Intermédiaires et Agés). Ces valeurs sont exprimées en Hz. Les barres verticales indiquent les écarts-type.

Trois connexions endogènes ont été mise en évidence à travers ce modèle (10) comme étant modulées par le contraste chez nos sujets contrôles : i)  $CS \leftrightarrow CS$ , ii)  $CS \rightarrow CGL$  et iii)  $CS \rightarrow V1$ .

Afin de tester un potentiel effet du vieillissement normal sur ces trois connexions endogènes, nous avons réalisé pour chacune de ces connexions une ANOVA de forme 3x4 incluant Age (Jeunes, Intermédiaires et Agés) en facteur inter-sujets et Contraste en facteur intra-sujets. Aucun effet principal d'Age n'a été observé ( $p > .1$ ). Un effet principal de Contraste a néanmoins été révélé pour les trois connexions endogènes ( $CS \leftrightarrow CS$  :  $p < 10^{-4}$ ,  $CS \rightarrow CGL$  :  $p < 10^{-3}$  et  $CS \rightarrow V1$  :  $p < 10^{-3}$ ). Les interactions entre Age et Contraste ne se sont pas révélées être significatives ( $p > .2$ ). Afin de vérifier la modulation de ces connexions endogènes par le

contraste, nous avons réalisé pour chaque groupe et chaque connexion une ANOVA avec Contraste en tant que mesures répétées. Concernant la connexion CS↔CS, un effet du Contraste a été observé pour les trois groupes d'âge ( $p < 10^{-3}$ ). Le CS est ainsi significativement modulé par la variation de contraste chez nos trois groupes d'âge (voir Figure 54). Concernant la connexion CS→CGL, un effet du Contraste a été révélé pour les groupes Jeunes ( $p < 10^{-2}$ ) et Intermédiaires ( $p < 10^{-3}$ ) mais n'a pas été observé pour le groupe Agé ( $p > .2$ ), cette connexion n'étant pas modulée par le contraste chez les sujets âgés (voir Figure 54). Enfin concernant la connexion CS→V1, un effet du Contraste a été observé pour les groupes Jeunes ( $p < 10^{-2}$ ) et Intermédiaires ( $p = .01$ ) mais n'a, à nouveau, pas été mis en évidence pour le groupe Agé ( $p > .6$ ), cette connexion n'étant ainsi pas modulée par le contraste chez les sujets âgés (voir Figure 54).

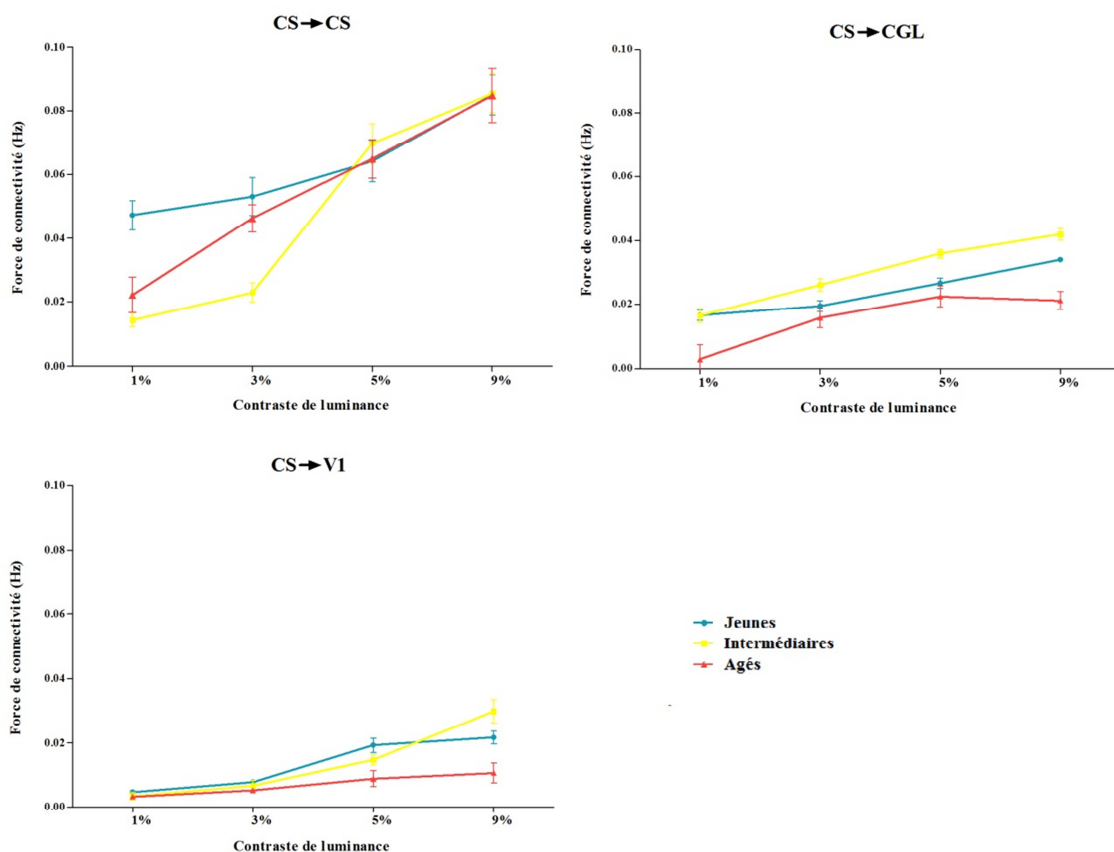


Figure 54. Changements de connectivité induits par la variation de contraste pour les trois groupes d'âge (Jeunes, Intermédiaires et Agés). Ces valeurs sont exprimées en Hz. Les barres verticales indiquent les écarts-type.

---

## RECAPITULATIF

---

### ❖ Effet du vieillissement normal :

- Même modèle impliqué dans le traitement des bas niveaux de contraste (10) chez les trois groupes d'âge : connexions CS↔CS, CS→CGL et CS→V1 modulées par le contraste.
  - Pas d'effet du vieillissement normal sur les connexions endogènes.
  - Effet du vieillissement normal observé sur les connexions CS↔CGL et CS→V1: perte de la modulation de ces connexions observée chez les sujets âgés.
- 

### III.3.1.2. Effet de la maladie de Parkinson sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste

Une comparaison par BMS entre les différents modèles a été effectuée pour le groupe de patients parkinsoniens *de novo* sans traitement (n=20). Cette dernière a révélé que le meilleur modèle au vu de nos données et des autres modèles est le modèle 10 avec un  $x_p = 0.37$ , soit le même modèle sélectionné que pour les sujets contrôles, i.e. auto-modulation du CS par le contraste de luminance et modulation des connexions en provenance du CS vers V1 et le CGL par la variation du contraste (voir Figure 52e).

L'ensemble des forces associées aux différentes connexions endogènes du modèle sélectionné (10) se sont révélées positives (voir Figure 55), i.e. lorsque l'activité d'une région source augmente l'activité de sa région cible augmente également.

Afin de connaître l'impact de la MP sur ces connexions endogènes, nous avons réalisé une ANOVA de forme 2x6, incluant Groupe (Patients sans traitement vs. Contrôles appariés) en facteur inter-sujets et Connexion en facteur intra-sujets. Un effet principal de Connexion a été observé ( $p < 10^{-4}$ ) mais aucun effet principal de Groupe ( $p > .8$ ) ni aucune interaction entre les facteurs Groupe et Connexion ( $p > .9$ ) n'ont été révélés (voir Figure 55).

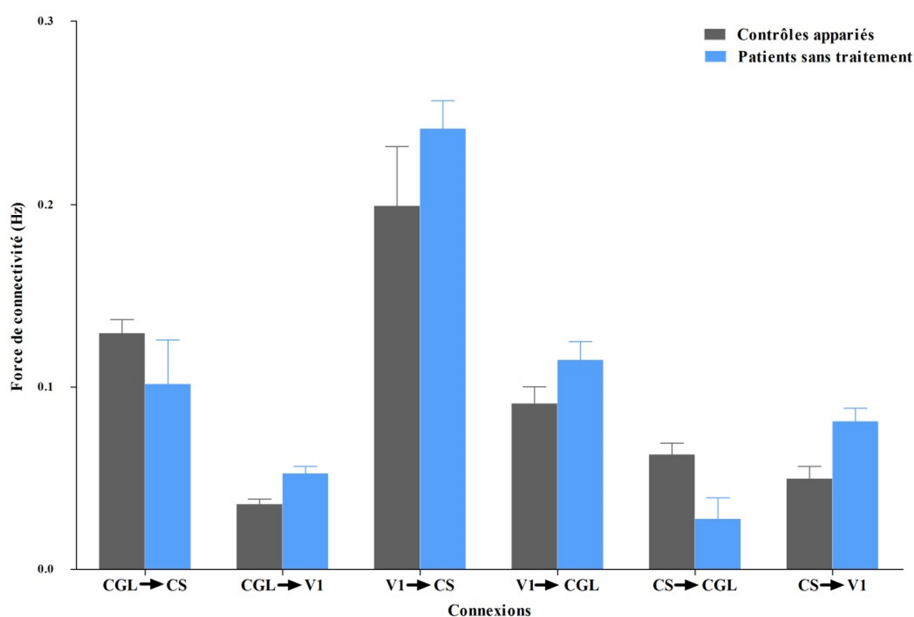


Figure 55. Forces des connexions endogènes (changements d'activité au sein d'une région cible lorsque l'activité d'une région source augmente) du modèle sélectionné (10) pour les patients parkinsoniens *de novo* sans traitement. Ces valeurs sont exprimées en Hz. Les barres verticales indiquent les écarts-type.

Le modèle 10 sélectionné a mis en évidence trois connexions endogènes modulées par le contraste chez nos patients parkinsoniens sans traitement : i) CS↔CS, ii) CS→CGL et iii) CS→V1.

Afin de tester un potentiel effet de la MP sur ces trois connexions endogènes, nous avons réalisé pour chacune de ces connexions une ANOVA de forme 2x4 incluant Groupe (Patients sans traitement vs Contrôles appariés) en facteur inter-sujets et Contraste en facteur intra-sujets. Un effet principal de Groupe a été observé pour les connexions CS↔CS ( $p < 10^{-2}$ ) et CS→CGL ( $p < .01$ ), cet effet n'étant pas observé pour la connexion CS→V1 ( $p > .2$ ). Un effet de Contraste a également été révélé pour les trois connexions endogènes (CS↔CS :  $p < 10^{-2}$ , CS→CGL :  $p = .01$ , CS→V1 :  $p < 10^{-3}$ ). L'interaction entre les facteurs Groupe et Contraste s'est uniquement révélée être significative pour la connexion CS↔CS ( $p < 10^{-2}$ ) mettant en évidence un effet de la pathologie sur les contrastes 3% ( $p < .01$ ), 5% ( $p < .001$ ) et 9% ( $p < .001$ ). Afin de vérifier la modulation de ces connexions endogènes par le contraste chez nos patients sans traitement, nous avons réalisé au sein de ce groupe pour chaque connexion une ANOVA avec Contraste en tant que mesures répétées. Concernant les connexions CS↔CS et CS→CGL, aucun effet de Contraste n'a été observé ( $p > .7$ ) (voir Figure 56). L'effet de Contraste mis en évidence au cours de l'analyse précédente sur ces connexions était donc uniquement lié aux valeurs obtenues par les sujets contrôles appariés. Concernant la



connexion CS→V1, un effet du Contraste a été révélé ( $p < .05$ ). Cette connexion est ainsi modulée par la variation de contraste chez nos patients sans traitement, i.e. augmentation de la force de connexion avec l'augmentation du contraste (voir Figure 56).

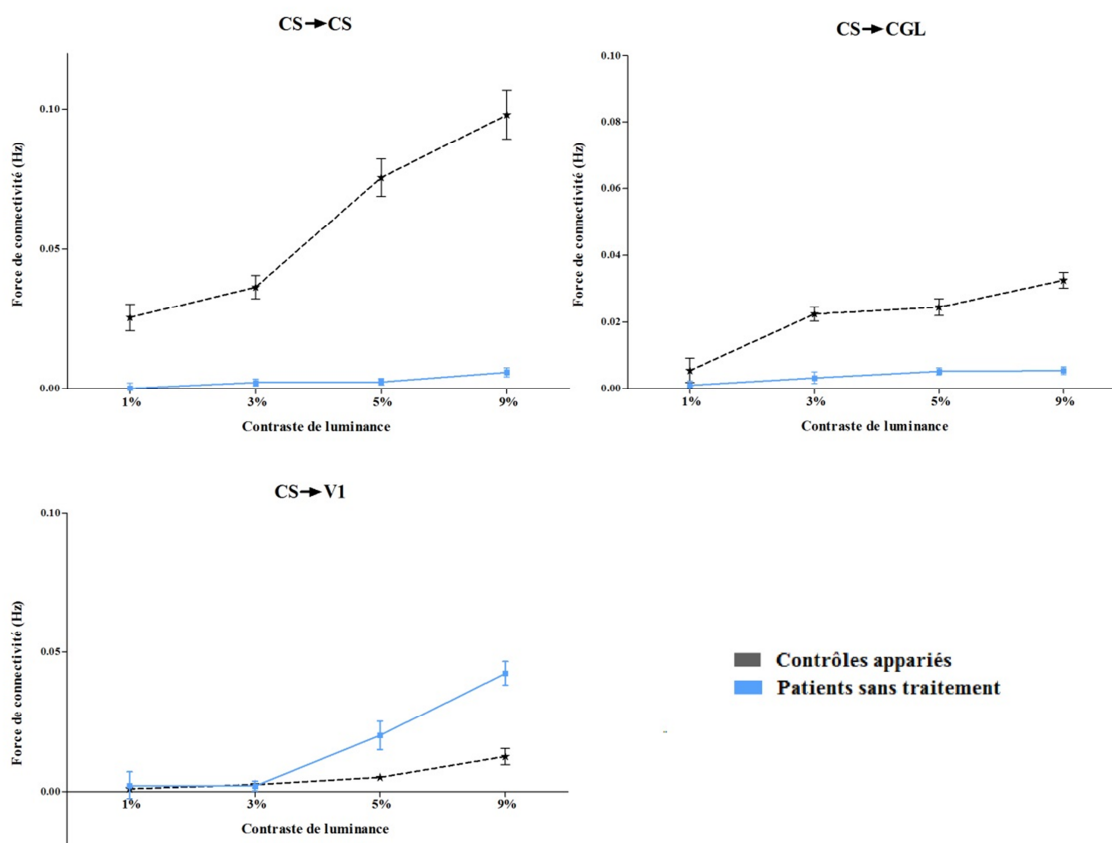


Figure 56. Changements de connectivité induits par la variation de contraste pour les patients parkinsoniens *de novo* sans traitement. Ces valeurs sont exprimées en Hz. Les barres verticales indiquent les écarts-type.

### III.3.1.3. Effet du traitement dopaminergique sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste.

#### III.3.1.3.1. Effet « semi-aigu » du traitement dopaminergique

Nous avons effectué une comparaison par BMS entre les différents modèles pour le groupe de patients parkinsoniens *de novo* deux mois après introduction du traitement dopaminergique ( $n=8$ ). Cette procédure a révélé que le meilleur modèle au vu de nos données et des autres modèles testés est le modèle 10 avec un  $x_p = 0.22$ , modèle identique aux contrôles sains et aux patients sans traitement, caractérisé par une auto-modulation du CS par le contraste ainsi que par une modulation par le contraste des connexions en provenance du CS vers V1 et le CGL (voir Figure 52f).

L'ensemble des forces associées aux différentes connexions endogènes du modèle sélectionné (10) se sont révélées être positives. Néanmoins la force de la connexion en provenance du CGL vers V1 a été observée comme étant très faible, voire quasi nulle (voir Figure 57).

Afin d'évaluer l'effet du traitement sur ces connexions endogènes deux mois suite à son instauration, nous avons réalisé une ANOVA de forme 2x6, incluant Groupe (Patients à deux mois post traitement vs. Patients sans traitement) en facteur inter-sujets et Connexion en facteur intra-sujets. Un effet principal de Connexion a été observé ( $p < 10^{-2}$ ). Aucun effet principal de Groupe ( $p > .4$ ) ni aucune interaction entre les facteurs Groupe et Connexion ( $p > .5$ ) n'ont été révélés (voir Figure 57).

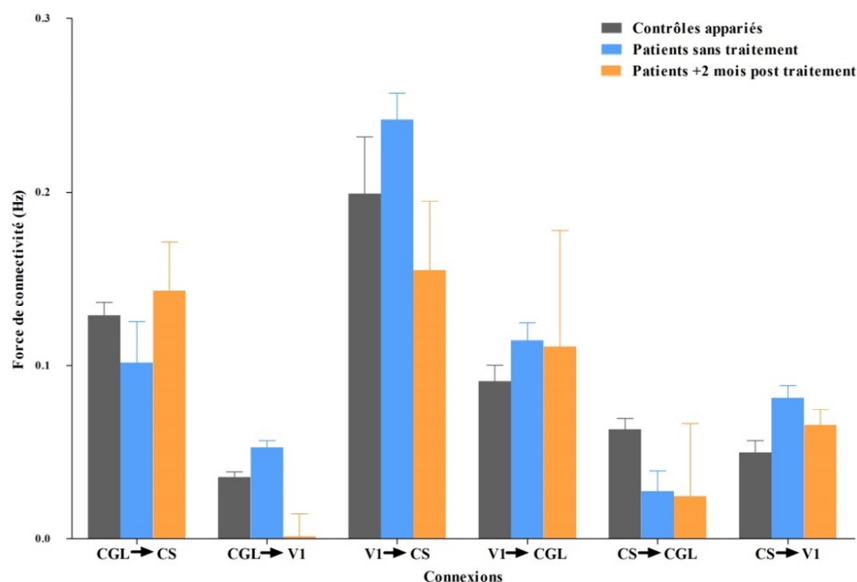


Figure 57. Forces des connexions endogènes (changements d'activité au sein d'une région cible lorsque l'activité d'une région source augmente) du modèle sélectionné (10) pour les patients parkinsoniens *de novo* deux mois après instauration du traitement. Ces valeurs sont exprimées en Hz. Les barres verticales indiquent les écarts-type.

Le modèle 10 sélectionné a mis en évidence trois connexions endogènes modulées par le contraste chez nos patients parkinsoniens deux mois après instauration du traitement : i) CS↔CS, ii) CS→CGL et iii) CS→V1.

Dans le but d'évaluer le potentiel effet du traitement dopaminergique sur ces trois connexions endogènes deux mois suite à son instauration, nous avons réalisé pour chacune de ces connexions une ANOVA de forme 2x4 incluant Groupe (Patients à deux mois post traitement vs. Patients sans traitement) en facteur inter-sujets et Contraste en facteur intra-sujets. Un effet de Groupe a uniquement été observé pour la connexion CS↔CS ( $p = .01$ ), cet effet ne

ressortant pas pour les deux autres connexions ( $p > .4$ ). Aucun effet de Contraste ( $p > .05$ ) ni aucune interaction entre les facteurs Groupe et Contraste ( $p > .1$ ) n'ont été observés. Afin de confirmer l'absence d'effet de facteur Contraste sur ces connexions endogènes chez les patients à deux mois post traitement, des ANOVA avec Contraste en tant que mesures répétées ont été effectuées pour chacune de ces trois connexions. Ces analyses ont confirmé l'absence d'effet du facteur Contraste sur ces dernières ( $p > .5$ ) (voir Figure 58).

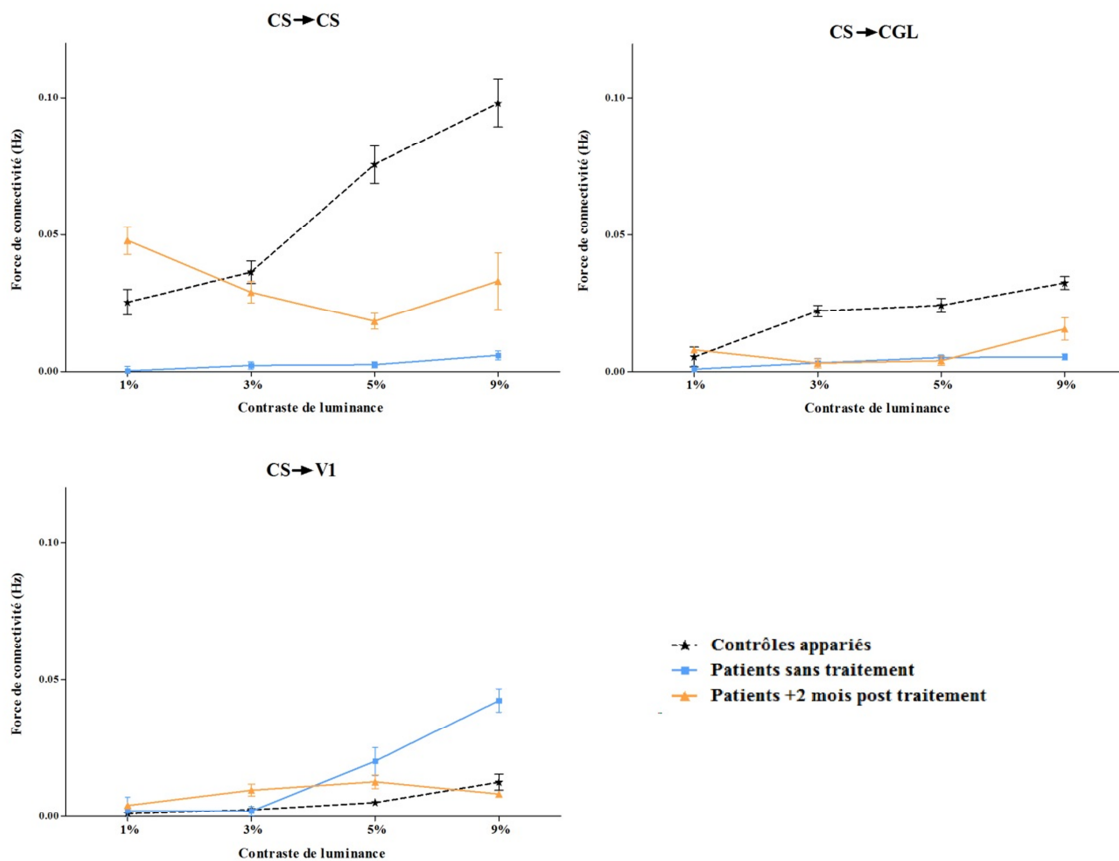


Figure 58. Changements de connectivité induits par la variation de contraste pour les patients parkinsoniens deux mois après instauration du traitement. Ces valeurs sont exprimées en Hz. Les barres verticales indiquent les écarts-type.

### III.3.1.3.2. Effet du traitement dopaminergique ajusté

Une comparaison par BMS entre les différents modèles a été effectuée pour le groupe de patients parkinsoniens *de novo* six mois après instauration du traitement dopaminergique ( $n=7$ ). Cette dernière a révélé que le meilleur modèle au vu de nos données et des autres modèles testés est le modèle 5 avec un  $x_p = 0.23$ , soit un modèle différent de ceux sélectionnés pour les contrôles appariés et les patients sans traitement ainsi qu'à deux mois post traitement. Au sein de ce modèle l'auto-modulation du CS par le contraste disparaît et

des modulations par le contraste additionnelles des connexions en provenance du CGL vers le CS et V1 apparaissent (voir Figure 52h).

L'ensemble des forces associées aux différentes connexions endogènes du modèle sélectionné (5) se sont révélées être positives (voir Figure 59).

Afin d'évaluer l'effet du traitement sur ces connexions endogènes six mois suite à son instauration, nous avons réalisé une ANOVA de forme 2x6, incluant Groupe (Patients à six mois post traitement vs. Patients sans traitement) en facteur inter-sujets et Connexion en facteur intra-sujets. Un effet principal de Connexion a été observé ( $p < 10^{-2}$ ) mais aucun effet principal de Groupe ( $p > .4$ ) ni aucune interaction entre les facteurs Groupe et Connexion ( $p > .9$ ) n'ont été révélés (voir Figure 59).

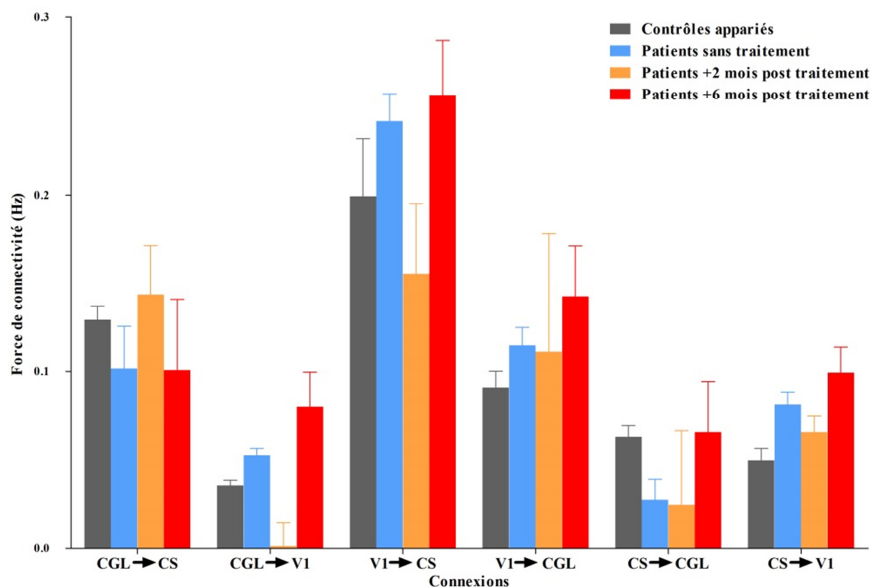


Figure 59. Forces des connexions endogènes (changements d'activité au sein d'une région cible lorsque l'activité d'une région source augmente) du modèle sélectionné (5) pour les patients parkinsoniens *de novo* six mois après instauration du traitement. Ces valeurs sont exprimées en Hz. Les barres verticales indiquent les écarts-type.

Quatre connexions endogènes ont été mise en évidence à travers ce modèle 5 comme étant modulées par le contraste chez nos patients parkinsoniens six mois suite à l'instauration du traitement : i) CS→CGL, ii) CS→V1, iii) CGL→CS et iv) CGL→V1.

Afin d'évaluer l'effet potentiel du traitement dopaminergique sur ces connexions endogènes six mois suite à son instauration, nous avons réalisé pour chacune des connexions communes aux deux modèles (5 et 10), i.e. CS→CGL et CS→V1, une ANOVA de forme 2x2 incluant Groupe (Patients à six mois post traitement vs. Patients sans traitement) en facteur inter-sujets

et Contraste en facteur intra-sujets. Aucun effet de Groupe ( $p > .2$ ) ni de Contraste ( $p > .3$ ) n'a été observé sur ces connexions endogènes. Une unique interaction entre les facteurs Groupe et Contraste a été observée pour la connexion CS→V1 ( $p < .05$ ) montrant une différence entre les deux groupes pour 9% de contraste ( $p = .01$ ). Afin de confirmer l'absence d'effet de Contraste sur ces connexions endogènes chez les patients à six mois post traitement, des ANOVA avec Contraste en tant que mesures répétées ont été effectuées pour chacune de ces quatre connexions. Ces analyses ont montré un unique effet du Contraste pour la connexion CGL→V1 ( $p < .05$ ), les trois autres connexions endogènes n'étant pas modulées par le contraste ( $p > .6$ ) (voir Figure 60).

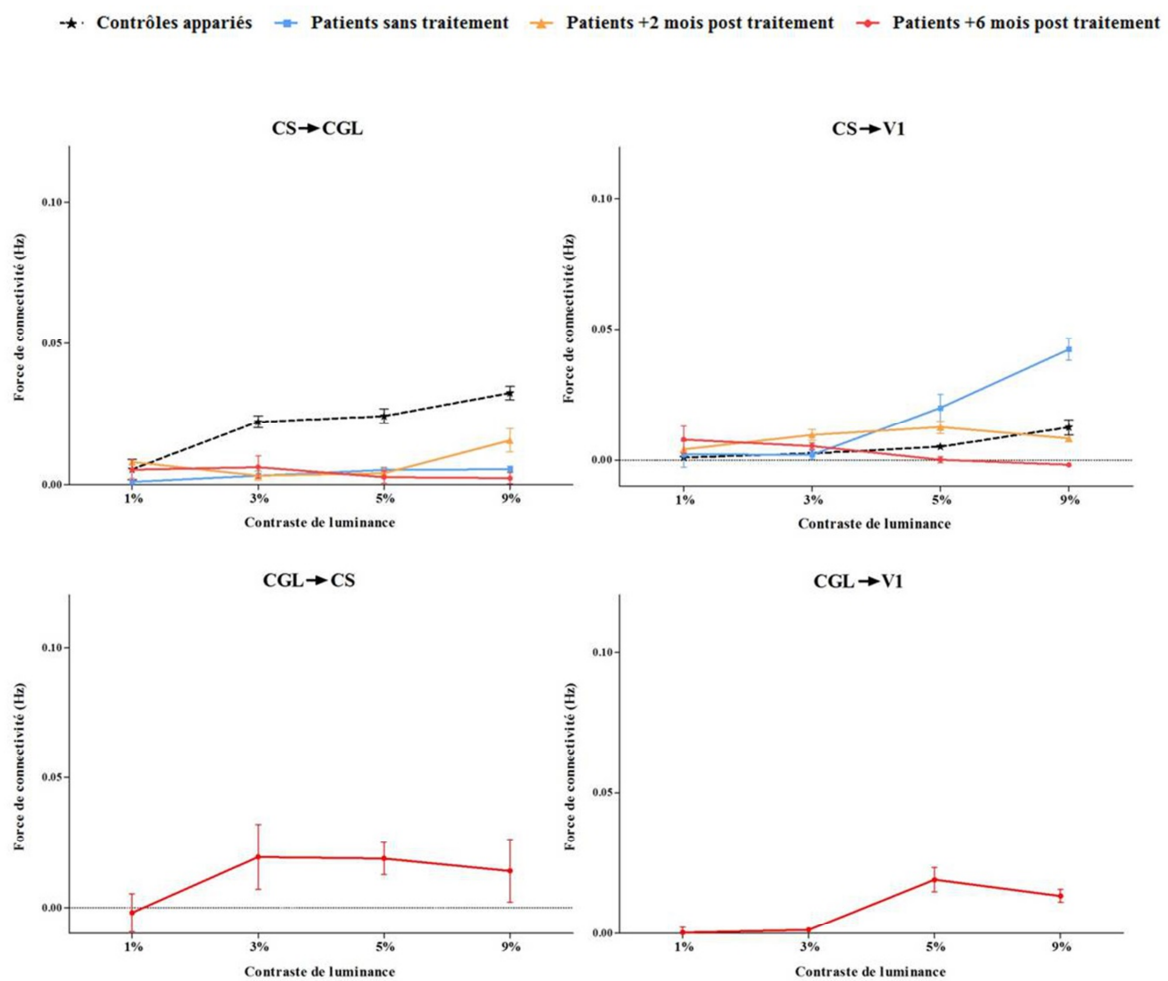


Figure 60. Changements de connectivité induits par la variation de contraste pour les patients parkinsoniens six mois après instauration du traitement. Ces valeurs sont exprimées en Hz. Les barres verticales indiquent les écarts-type.

---

## RECAPITULATIF

---

- ❖ Effet de la maladie de Parkinson - patients sans traitement :
  - Même modèle impliqué dans le traitement des bas niveaux de contraste (10) que chez les contrôles : connexions  $CS \leftrightarrow CS$ ,  $CS \rightarrow CGL$  et  $CS \rightarrow V1$  modulées par le contraste.
  - Pas d'effet de la MP sur les connexions endogènes.
  - Effet de la MP observé sur les connexions  $CS \leftrightarrow CS$  et  $CS \rightarrow CGL$ : perte de la modulation de ces connexions.
  - Préservation de la modulation de la connexion  $CS \rightarrow V1$ .
  
- ❖ Effet semi aigu du traitement - patients à deux mois post traitement :
  - Même modèle impliqué dans le traitement des bas niveaux de contraste (10) que chez les contrôles et les patients sans traitement : connexions  $CS \leftrightarrow CS$ ,  $CS \rightarrow CGL$  et  $CS \rightarrow V1$  modulées par le contraste.
  - Pas d'effet du traitement semi-aigu sur les connexions endogènes - force quasi nulle de la connexion  $CGL \rightarrow V1$ .
  - Pas d'effet du traitement semi-aigu sur les connexions  $CS \leftrightarrow CS$ ,  $CS \rightarrow CGL$ : restent non modulées par le contraste.
  - Perte de la modulation de la connexion  $CS \rightarrow V1$ .
  
- ❖ Effet du traitement ajusté - patients à six mois post traitement :
  - Changement de modèle (5) pour le traitement des bas niveaux de contraste, différent de celui sélectionné chez les contrôles et les patients sans traitement ainsi qu'à deux mois post traitement : connexions  $CS \leftrightarrow CS$  disparaît + modulations additionnelles par le contraste des connexions  $CGL \rightarrow CS$  et  $CGL \rightarrow V1$  apparaissent.
  - Pas d'effet du traitement ajusté sur les connexions endogènes.
  - Pas d'effet du traitement ajusté sur les connexions  $CS \leftrightarrow CGL$  et  $CS \rightarrow V1$ : restent non modulées par le contraste.
  - Préservation de la modulation de la connexion  $CGL \rightarrow V1$ .

### ***III.3.2. Discussion préliminaire***

La neuroimagerie actuelle s'avère être un outil très puissant pour améliorer notre compréhension à la fois des dysfonctionnements régionaux spécifiques (Grafton, Sutton, Couldwell et al., 1994) et des changements de connectivité cérébrale (Rowe, 2010). De nombreuses études ont récemment exploré la connectivité fonctionnelle au repos. Une réduction de la connectivité fonctionnelle a été observée chez les patients MP en comparaison des contrôles, globalement (Skidmore, Korenkevych, Liu et al., 2011) et régionalement, notamment au sein des réseaux striataux (Hacker, Perlmutter, Criswell et al., 2012), cortico-striataux (Helmich, Derikx, Bakker et al., 2010; Marreiros, Cagnan, Moran et al., 2013), sous-corticaux ou corticaux tel que le réseau par défaut (van Eimeren, Monchi, Ballanger et al., 2009) et moteur (Wu, Wang, Chen et al., 2009). Peu d'études se sont néanmoins intéressées à la connectivité effective au sein de cette pathologie, les études existantes s'étant principalement focalisées sur les changements survenant au sein des réseaux corticaux moteurs (Rowe, Stephan, Friston et al., 2002; Palmer, Eigenraam, Hoque et al., 2009; Rowe, 2010) ainsi qu'à l'action modulateur de la stimulation cérébrale profonde (Kahan, Mancini, Urner et al., 2012; Kahan, Urner, Moran et al., 2014). Nous nous sommes par conséquent, à travers ces analyses de connectivité effective, intéressés à l'impact non moteur de la MP, soit ses effets ainsi que ceux du traitement dopaminergique sur les interactions entre nos trois ROIs visuelles impliquées dans le traitement du contraste (CS, CGL et V1). Ces analyses ont également permis de déterminer de quelle manière l'information du contraste de luminance se propage au sein de ces structures et d'explorer les effets du vieillissement normal sur ce réseau.

#### **III.3.2.1. Effet du vieillissement normal sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste**

Le modèle de connectivité effective sélectionné chez les sujets sains semble indiquer que le CS jouerait un rôle important dans le traitement du contraste de luminance et serait à l'origine de la modulation de l'ensemble du réseau visuel, incluant le CGL et V1. Ce modèle de connectivité est en effet caractérisé par une auto-modulation du CS par le contraste, cette structure semblant être à l'origine de la modulation des connexions endogènes projetant vers le CGL et V1. L'importance du rôle tenu par le CS dans la modulation du réseau par le contraste transparaît à travers la pente de son auto-modulation, nettement supérieure à celles

des autres connexions modulées par le contraste, i.e. CS→CGL et CS→V1 (voir Figure 54). Les « exceedance probability » (xp), i.e. supériorité relative d'un modèle par rapport aux autres, associées à ce modèle sélectionné (xp>0.70) témoignent de la robustesse de ces résultats, de plus cohérents avec nos résultats d'IRMf mettant en évidence une modulation de ces trois structures (CS, CGL et V1) par le contraste de luminance et cela chez les trois groupes d'âge (Jeunes, Intermédiaires et Agés). Ce modèle de connectivité sélectionné pour l'ensemble des sujets contrôles indique que ce réseau impliqué dans le traitement du contraste de luminance serait préservé au cours du vieillissement normal. Aucun effet de l'âge n'a en effet été observé sur les connexions endogènes de ce modèle (voir Figure 53), la connectivité effective basale de ce dernier ne semblant ainsi pas être affectée par le vieillissement normal. L'auto-modulation du CS par le contraste (i.e. augmentation de la force de connectivité avec le contraste) est également préservée au cours du vieillissement normal, le rôle assuré par cette structure dans le traitement du contraste ne semblant ainsi pas être impacté par le vieillissement normal. Cette préservation est cohérente avec nos données d'IRMf, ces dernières ne montrant pas d'effet du vieillissement normal sur la modulation du CS par le contraste, bien qu'une tendance vers une diminution de l'amplitude de son signal BOLD avec l'âge ait été observée (voir Figure 30). Néanmoins, bien que la modulation par le contraste des connexions CS→CGL et CS→V1 soit préservée chez les individus intermédiaires, nos résultats ont montré un effet du vieillissement normal plus tardif, altérant la modulation de ces connexions chez les sujets âgés, se traduisant par une diminution de leurs pentes de modulation (voir Figure 54). Ces résultats sont en cohérence avec nos résultats obtenus en IRMf montrant une diminution de l'amplitude du signal BOLD au sein du CGL et de V1 pour les différents niveaux de contrastes, soit des pentes de modulation pour ces deux structures inférieures à celles des sujets jeunes et intermédiaires (voir Figure 30). Notons que nos données d'IRMf ont mis en évidence un effet du vieillissement normal plus précoce, déjà observé chez les sujets intermédiaires. La cohérence entre nos analyses de connectivité effective et nos résultats obtenus en IRMf semblent confirmer le choix du modèle sélectionné comme explicatif de nos données chez le sujet sain.



### III.3.2.2. Effet de la maladie de Parkinson et du traitement dopaminergique sur la connectivité fonctionnelle impliquée dans le traitement des bas niveaux de contraste

#### III.3.2.2.1. Effet de maladie de Parkinson

Le contraste de luminance semblerait, au vu de nos analyses, être traité chez les patients parkinsoniens *de novo* sans traitement de la même manière que chez les sujets contrôles sains, le même modèle de connectivité ayant été sélectionné, i.e. auto-modulation du CS par le contraste et modulation par le contraste des connexions endogènes en provenance du CS vers le CGL et vers V1. Le rôle crucial assuré par le CS dans le traitement du contraste semblerait *a priori* être préservé en début de MP, bien que le xp associé à ce modèle soit relativement faible (0.37) en comparaison de ceux obtenus par les groupes contrôles. La connectivité endogène de ce modèle à l'état basal ne semblerait pas être modifiée par la pathologie (voir Figure 55). Néanmoins, l'auto-modulation du CS par le contraste tout comme la modulation par le contraste de la connexion CS→CGL semblent affectées par la MP. Une absence de modulation de ces connexions endogènes par le contraste chez les patients sans traitement est en effet observée. Cette dernière se caractérise par des courbes de modulation par le contraste dont les pentes sont relativement faibles, i.e. augmentation très faible de la force de connectivité avec le contraste (voir Figure 56). Ces résultats sont cohérents avec nos données d'IRMf mettant en évidence des dysfonctionnements du CS et du CGL chez la majorité de nos patients parkinsoniens, se caractérisant par des réponses BOLD non modulées par le contraste (voir Figure 37b). Le rôle central assuré par le CS dans le traitement du contraste mais également selon ce modèle dans la modulation du CGL par le contraste, semble au vu de nos résultats être au final précocement altéré dans la MP. La pathologie ne semble néanmoins pas affecter la modulation par le contraste de la connexion CS→V1 (voir Figure 56), en cohérence avec la préservation de l'état fonctionnel de V1 observée en IRMf (voir Figure 37b), confortant la possible mise en place d'un mécanisme compensatoire au sein de cette structure, lui permettant de faire face aux altérations en provenance du CS.

#### III.3.2.2.2. Effet semi-aigu du traitement dopaminergique

Deux mois de traitement dopaminergique ne sembleraient pas avoir d'effet sur le réseau en charge du traitement du contraste de luminance chez nos patients parkinsoniens. Ces derniers emploieraient, en effet, le même modèle de connectivité qu'avant traitement et que les sujets contrôles. Néanmoins, tel qu'observé avant traitement, le xp associé à ce

modèle s'est révélé être relativement faible (0.22) en comparaison de ceux obtenus par les groupes contrôles. Aucun effet semi-aigu du traitement n'a été observé sur la connectivité endogène de ce modèle, cette dernière semblant être à ce stade préservée (voir Figure 57). A noter toutefois que la force de la connexion CGL→V1 a été observée comme étant quasi nulle, en cohérence avec les résultats obtenus par Arrigo et collaborateurs (Arrigo et al., 2017), ces derniers mettant en évidence une tendance à la diminution de la connectivité du CGL vers V1 chez les patients nouvellement diagnostiqués. A l'état basal, la connectivité endogène de la connexion CGL→V1 semblerait donc être perturbée par l'effet aigu du traitement. Concernant la modulation du réseau par le contraste, l'altération de l'auto-modulation du CS par le contraste tout comme celle de la modulation de la connexion CS→CGL par le contraste persiste deux mois après instauration du traitement. A noter toutefois que contrairement à avant traitement ou cette absence de modulation observée se caractérisait par des courbes quasi plates (augmentation très faible de la force de connectivité avec le contraste), les courbes observées chez les patients à deux mois post traitement semblent se rapprocher davantage de celles observées en IRMf, i.e. profils atypiques de modulation par le contraste, suggérant une aggravation de la maladie. En accord avec cette aggravation, la modulation de la connexion CS→V1 par le contraste, observée comme étant préservée avant traitement, a été mise en évidence comme étant perturbée deux mois après instauration du traitement (voir Figure 58). Deux mois de traitement dopaminergique ne sembleraient pas par conséquent permettre de restaurer la modulation du réseau par le contraste.

#### *III.3.2.2.3. Effet du traitement dopaminergique ajusté*

Le traitement du contraste semblerait, au vu de nos analyses, être modifié six mois après instauration du traitement dopaminergique. Un modèle de connectivité différent a, en effet, été sélectionné pour nos patients parkinsoniens à six mois post traitement, ce dernier traduisant la perte de l'auto-modulation du CS par le contraste et la mise en place de modulations par le contraste additionnelles en provenance du CGL, i.e. CGL→CS et CGL→V1. Ces résultats confirment les analyses de connectivité effectuées avant traitement et à deux mois post traitement, suggérant une perte, du moins partielle, du rôle tenu par le CS dans le traitement du contraste, ce rôle semblant être à six mois post traitement en partie pris en charge par le CGL. A nouveau, le  $x_p$  associé à ce modèle s'est avéré être relativement faible (0.23) en comparaison de ceux obtenus par les sujets contrôles. Aucun effet du traitement ajusté n'a, à ce stade, été observé sur la connectivité endogène du modèle, cette

dernière restant préservée à six mois post traitement (voir Figure 59). A noter néanmoins que la force de la connexion CGL→V1, détectée comme étant quasi nulle à deux mois post traitement, s'est révélée être similaire à celle mesurée chez les sujets contrôles. Ce retour à la normale semble cohérent avec le rôle supposé joué selon ce modèle par le CGL dans le traitement du contraste de luminance. Concernant l'impact du traitement ajusté sur la modulation par le contraste des connexions endogènes de ce modèle, ce dernier n'a pu qu'être testé sur les connexions endogènes communes aux deux modèles (5 et 10), soit CS→CGL et CS→V1. Nos analyses n'ont pas montré d'effet du traitement six mois après son instauration, ces connexions endogènes restant non modulées par le contraste. Ces résultats sont cohérents avec nos données IRMf ne montrant aucun effet du traitement dopaminergique sur le dysfonctionnement visuel du CS et un effet variable sur celui du CGL. Allant en ce sens, la connexion CGL→CS propre au modèle sélectionné à six mois post traitement, ne semble également pas être modulée par le contraste. Il semble peu probable que ce changement de modèle survenant six mois après l'instauration du traitement soit la conséquence de l'effet du traitement dopaminergique. L'altération de la modulation par le contraste des connexions endogènes observée avant traitement ainsi qu'à deux mois post traitement, n'est, en effet, pas restaurée après six mois de traitement et semble même se propager à d'autres connexions endogènes (CGL→CS et CGL→V1). Ce changement de modèle à six mois post traitement semblerait ainsi davantage être la conséquence de l'aggravation de la MP. A noter que seule la connexion CGL→V1 s'est révélée être modulée par le contraste, reflet d'un possible mécanisme compensatoire mis en place au sein de V1.

Les xp associés aux modèles sélectionnés pour les patients parkinsoniens (sans traitement, à deux et à six mois post traitement) se sont révélés être relativement faibles en comparaison de ceux obtenus chez les sujets contrôles, suggérant que l'espace des modèles testés n'était peut-être pas optimal pour les patients parkinsoniens. Néanmoins, telle qu'expliquée auparavant, la supériorité relative d'un modèle par rapport aux autres (xp) est conditionnelle à la taille de l'espace des modèles, la somme de l'ensemble étant égale à 1. Ainsi, plus le nombre de modèles testés est élevé, plus la valeur de xp sera faible. C'est pourquoi l'espace des modèles se construit sur la base d'*a priori* anatomiques et d'hypothèses à tester, afin d'éviter de tester l'ensemble des modèles possibles, ce qui rendrait l'analyse moins puissante et générerait des résultats rapidement difficilement interprétable. Nous avons pour cette raison défini notre connectivité endogène sur base d'*a priori* anatomiques, à l'exception de la connexion CS→V1, la connectivité effective entre deux régions

n'impliquant pas forcément l'existence de connexions anatomiques directes entre ces régions. L'ensemble des modèles présent au sein de notre espace des modèles a été spécifié afin de répondre à nos hypothèses spécifiques concernant l'influence de chaque ROI (CS, CGL et V1) sur la modulation du réseau par le contraste. Cela ne nous a ainsi pas permis d'explorer d'autres régions cérébrales potentiellement activées et altérées par la MP. Il a, de plus, été montré que des mécanismes compensatoires prenaient place au cours de la MP (Kojovic et al., 2012; Rolland et al., 2013). L'ensemble de ces mécanismes n'étant pas actuellement connu, il nous était donc impossible de les spécifier au sein de notre espace de modèles. Cette faible probabilité associée aux modèles sélectionnés chez les patients parkinsoniens pourrait également être liée à la variabilité inter-sujets de leurs données d'IRMf.

### **III.3.2.3. Conclusion**

Les analyses de connectivité effectuées chez les sujets sains suggèrent que le CS jouerait un rôle central dans le traitement du contraste de luminance et mettent en évidence l'impact du vieillissement normal sur la modulation par le contraste des connexions impliquant le CGL et l'aire visuelle primaire V1, en cohérence avec nos résultats d'IRMf (voir Etude 1). Cette cohérence entre nos résultats d'IRMf et nos analyses DCM confirme la robustesse de cette approche chez le sujet sain. Néanmoins, bien que le DCM ait été utilisé pour l'étude de nombreuses pathologies telles que l'autisme (Bird, Catmur, Silani et al., 2006), la schizophrénie (Allen, Stephan, Mechelli et al., 2010) ou encore la MP (Rowe, 2010), nos analyses ne peuvent, au vu des probabilités associées aux modèles sélectionnés qu'être exploratoires. Ces dernières suggèrent néanmoins une altération précoce de la fonction cruciale assurée par le CS dans le traitement du contraste au cours de la MP, en accord avec nos résultats d'IRMf, fonction qui semblerait en partie prise en charge par le CGL, six mois suite à l'instauration du traitement, reflet probable de la progression de la MP.



## *IV. Discussion générale et perspectives.*



L'objectif principal de cette thèse a été d'évaluer l'état fonctionnel du CS chez les patients parkinsoniens *de novo* et d'étudier les phénomènes de compensation et de rebond sensoriel au sein de cette structure lors de l'introduction du traitement. Le but ultime de ce travail était, en effet, d'évaluer la possibilité de détecter précocement la MP en adoptant un angle d'attaque tout à fait original, à savoir démontrer la valeur prédictive des réponses à une stimulation visuelle du CS agissant alors comme biomarqueur. Les anomalies fonctionnelles du CS chez les patients parkinsoniens *de novo* ont pour cela été étudiées par IRMf, cette procédure ayant été étendue à deux autres régions visuelles, le CGL et l'aire visuelle primaire V1, afin de vérifier quelles étapes du traitement visuel primaire seraient altérées dans la MP et pourraient ainsi expliquer les autres déficits visuels observés au cours de la maladie.

#### **IV.1. Une méthodologie avancée pour l'exploration fonctionnelle non-invasive du colliculus supérieur**

Malgré le développement de techniques d'IRMf avancées, mesurer l'activité fonctionnelle du CS reste un challenge technique, en raison de la petite taille de cette structure, de sa localisation en profondeur et à proximité de structures vasculaires pulsatiles potentiellement contaminante du signal BOLD. Son activité est de plus rapidement saturée et donc difficilement modulable. Afin de faire face à ces difficultés nous avons mis en place de nombreuses améliorations techniques afin de développer une méthodologie IRMf efficace pour l'étude de l'état fonctionnel du CS et adaptée aux patients souffrant de MP. Nos paramètres d'acquisition IRM sélectionnés se sont révélés être efficaces pour imager l'activité fonctionnelle du CS humain. L'acquisition des données physiologiques, i.e cardio-respiratoires, semble avoir permis de supprimer le bruit physiologique lié à la proximité du CS des structures vasculaires. Enfin, notre procédure de traitement des données a également révélé qu'il n'était pas nécessaire d'utiliser des modèles spécifiques de HRF pour le CS, différents de ceux employés pour V1 ou le CGL, le modèle standard de HRF ayant dans ces travaux été utilisé avec succès pour l'exploration du fonctionnement visuel du CS. L'emploi du paramètre de contraste de luminance a permis d'une part d'activer le CS et d'autre part de finement moduler avec succès son activité via l'utilisation de très faibles niveaux de contraste (<10%).



La sensibilité et la reproductibilité de notre protocole expérimental ont été confirmées au cours de notre Etude 1, dans laquelle nous avons mesuré avec succès l'augmentation progressive des réponses BOLD en fonction du contraste de luminance (<10%) au sein du CS mais également du CGL et de V1. Ces résultats ont permis d'étendre la modulation de la réponse BOLD du CS par le contraste aux valeurs inférieures à 5%. Nos analyses de connectivité ont confirmé le rôle important joué par le CS dans le traitement du contraste de luminance, ce dernier semblant être à l'origine même de la modulation de l'ensemble du réseau visuel, incluant le CGL et V1. Les résultats obtenus grâce à notre tâche de psychophysique, estimant la réponse perceptive au contraste, sont de plus parfaitement corrélés avec les données obtenues en IRMf.

#### **IV.2. Perturbation du traitement des faibles niveaux de contraste au cours du vieillissement normal (Etude 1)**

Nos résultats obtenus au cours de l'Etude 1 ont confirmé la validité de notre protocole IRMf dans l'identification de potentielles dysfonctions visuelles et ont mis en évidence un effet du vieillissement normal sur le traitement des bas niveaux de contraste et ainsi sur l'activité de nos trois ROIs (CS, CGL et V1). Une diminution statistiquement significative de l'activité neuronale de V1 et du CGL a en effet été observée, cette dernière étant linéaire avec l'âge pour les contrastes de luminance testés (1-9%). Une diminution tendancielle de la réponse BOLD du CS avec l'âge pour ces différents niveaux de contraste a également été observée. Aucune variation du DSC en condition de repos avec l'âge n'a été observée au sein de nos trois ROIs, confirmant ainsi que les différences de variations du signal BOLD observées avec l'âge sont bien dues à des changements de l'activité neuronale et non la conséquence d'une modification de la perfusion basale. En accord avec ces résultats, nos analyses de connectivité ont mis en évidence une préservation au cours du vieillissement normal de la fonction assurée par le CS dans le traitement du contraste, associée à une altération de la modulation par le contraste des connexions CS→CGL et CS→V1 chez les sujets âgés. Les réponses perceptives estimées via notre tâche de psychophysique ont également été observées comme étant modulées par le contraste de luminance (2 à 15% puis atteinte d'un plateau à 20%), cette modulation étant perturbée au cours du vieillissement normal sur l'intervalle de contraste 2-15%. Ensemble, ces résultats d'IRMf et de psychophysique indiquent que la perte de sensibilité au contraste de luminance avec l'âge

observée chez nos sujets contrôles serait sous-tendue par une altération des voies à la fois magnocellulaire (M) et parvocellulaire (P). La forte corrélation observée entre les réponses perceptives et les réponses BOLD démontre clairement la validité de notre approche, permettant d'évaluer de façon non-invasive les réponses fonctionnelles de structures visuelles sous-corticales chez l'homme.

Comprendre les mécanismes sous-tendant ces changements survenant au cours du vieillissement normal est essentiel à la fois pour comprendre les processus visuels mis en jeu par la population âgée mais également pour la comparaison entre les individus sains et les patients âgés souffrant de troubles visuels liés à l'âge et/ou de troubles corticaux et/ou sous-corticaux. Une amélioration de nos connaissances concernant le fonctionnement du CS pourrait ainsi nous aider à distinguer les changements liés à l'âge de ceux résultant de processus neurodégénératifs, dans notre cas la MP (Kim & Mayer, 1994) mais également d'autres pathologies telles que la maladie de Huntington (Rupp et al., 2012) ou encore les troubles de déficits de l'attention (TDAH) (Overton, 2008).

### **IV.3. Dysfonctionnements sensoriels précoces du colliculus supérieur et du corps genouillé latéral dans la maladie de Parkinson (Etude 2)**

Une altération précoce du fonctionnement sensoriel du CS dans la MP a été détectée grâce à notre méthodologie IRMf au cours de notre Etude 2. Nos résultats ont en effet mis en évidence un traitement anormal du contraste de luminance au sein de cette région sous-corticale chez la majorité de nos patients parkinsoniens *de novo*, ces différences observées entre patients et contrôles reflétant bien les réponses au contraste du CS et n'étant pas, au vu de nos données oculométriques, contaminées par les troubles oculomoteurs survenant au cours de la maladie. Nos résultats ont démontré l'importance de s'intéresser aux profils de modulation individuels de nos ROIs, bien plus informatifs que les profils moyens pour la détection d'un dysfonctionnement sensoriel précoce agissant comme biomarqueur de la MP. L'altération du fonctionnement sensoriel du CS observé au stade *de novo* de la maladie est en accord avec les résultats préliminaires obtenus chez le rat parkinsonien (Rolland et al., 2013) indiquant qu'une lésion dopaminergique de la SNc induit un déficit du traitement de l'information visuelle. Notre protocole expérimental a également permis de mettre en évidence une altération précoce du fonctionnement sensoriel du CGL chez la majorité de nos patients. Ce résultat, de prime abord surprenant en raison de l'absence de connexions

anatomiques connues entre les GB et le CGL, pourrait être expliqué par la projection existante du CS vers le CGL (Benevento & Fallon, 1975; Munoz & Coe, 2011) propageant potentiellement le dysfonctionnement sensoriel du CS au CGL, ou encore par la propagation de l' $\alpha$ -synucléinopathie le long de la voie visuelle rétino-géniculo-striée. Une préservation du fonctionnement visuel du CGL a toutefois été observée chez certains de nos patients, cette dernière pouvant être liée à la présence d'une très faible quantité d' $\alpha$ -synucléine au sein de cette structure non suffisante à ce stade pour avoir des effets visibles, ou encore à la mise en place d'un mécanisme compensatoire persistant au sein du CGL chez ces patients, tentant de maintenir un niveau de fonctionnement normal. A contrario de ces deux structures sous-corticales, CS et CGL, le fonctionnement de l'aire visuelle primaire V1 est préservé chez nos patients parkinsoniens *de novo*, avant et après instauration du traitement. Ce résultat est en accord avec le ressenti de nos patients ne reportant aucune gêne visuelle consciente, confirmée par l'évaluation ophtalmologique effectuée en amont du protocole ainsi qu'avec l'idée que l'altération sous-corticale pourrait précéder l'atteinte corticale en raison de l'influence directe de la SNr sur ses cibles de projection sous-corticales (CS). Cette préservation de V1 face aux altérations fonctionnelles observées au sein du CS et du CGL pourrait également s'expliquer par la baisse tendancielle de la connectivité du CGL vers V1 reportée dans la littérature (Arrigo et al., 2017), par l' $\alpha$ -synucléinopathie qui pourrait à ce stade épargner cette région ou encore par la mise en place d'un mécanisme compensatoire au sein de cette structure.

Ces travaux de thèse ont ainsi permis de détecter un dysfonctionnement sensoriel précoce du CS mais également du CGL dans la MP. Bien qu'une implication vasculaire dans ce dysfonctionnement ne peut être écartée, une augmentation de la perfusion cérébrale chez les patients vs. les contrôles ayant été mesurée, ces résultats répondent à notre objectif principal d'utiliser les réponses sensorielles du CS comme mesure d'un dysfonctionnement non-moteur précoce de la MP. Le but ultime de ce travail était, en effet, d'évaluer la possibilité de détecter précocement la MP en démontrant la valeur prédictive des réponses à une stimulation visuelle du CS agissant alors comme biomarqueur. Ce but est en partie atteint, les réponses BOLD du CS mais également du CGL aux différents contrastes semblent permettre de différencier les patients parkinsoniens au stade *de novo* des individus contrôles appariés. Nos résultats ont également révélé que les contrastes extrêmes 1 et 9% semblaient être suffisants pour mettre en évidence des différences fonctionnelles au sein du CS et du CGL entre les patients *de novo* sans traitement et les contrôles appariés. Il semblerait ainsi possible, à partir de ces deux seuls contrastes, de détecter des dysfonctionnements précoces au

sein du CS et du CGL chez les patients parkinsoniens, ceci en réduisant par conséquent de moitié la durée du protocole, critère très important pour les études cliniques.

Contrairement à notre hypothèse initiale suggérant la présence d'un rebond sensoriel au sein du CS après traitement, se traduisant par une hyperactivité marquée sous l'effet du traitement par L-DOPA, aucun effet du traitement dopaminergique sur le dysfonctionnement sensoriel du CS n'a été observé, ce dernier ne semblant pas être efficace ou sa durée non suffisante pour restaurer le fonctionnement sensoriel de cette structure. Cette absence d'effet du traitement et donc de rebond sensoriel pourrait s'expliquer par la mise en place progressive du traitement ainsi que par le traitement en lui-même, constitué de dopamine agonistes et non de L-DOPA. L'instauration d'une forte dose de L-DOPA aurait, en effet, pu permettre d'observer un potentiel rebond sensoriel. Un effet aigu variable du traitement dopaminergique a cependant été observé chez certains patients au niveau du CGL à deux mois post traitement, ce dernier ayant tendance à normaliser la réponse au contraste de cette structure. Cet effet semble toutefois disparaître six mois après l'instauration du traitement, conséquence possible de l'aggravation de la maladie.

Nos analyses exploratoires de connectivité effective confirment l'altération précoce de la fonction clef assurée par le CS dans le traitement du contraste chez nos patients parkinsoniens. Cette dernière semble en effet entraîner un dysfonctionnement de l'ensemble du réseau en charge du traitement du contraste, i.e. altération de la modulation par le contraste des connexions CS→CGL avant traitement et CS→V1 deux mois après instauration du traitement. Après six mois de traitement dopaminergique, la modulation de ce réseau par le contraste n'est pas restaurée, en accord avec nos données d'IRMf ne montrant aucun effet du traitement ajusté. Nos analyses de connectivité effective montrent néanmoins une modification de ce réseau impliqué dans le traitement du contraste à six mois post traitement. Un changement de modèle est en effet observé à ce stade, ce dernier reflétant la disparition du rôle crucial assuré par le CS dans le traitement du contraste (suppression de l'auto-modulation du CS) ainsi que l'implication plus importante du CGL dans ce traitement (introduction de modulations par le contraste supplémentaires en provenance du CGL, i.e. CGL→CS et CGL→V1). Tel qu'expliqué ci-avant, hormis la connexion CGL→V1, l'ensemble du réseau reste non modulé par le contraste six mois suite à l'instauration du traitement. A noter que les faibles valeurs de  $x_p$  obtenues par les patients parkinsoniens sont probablement liées à l'espace des modèles testés, non optimal pour cette population, suggérant ainsi que les mécanismes mis en jeu par nos patients dans le traitement du contraste de luminance diffèrent de ceux employés par les contrôles appariés.

#### **IV.4. Perspectives**

Ces travaux de thèse indiquent que le fonctionnement sensoriel, i.e. réponse à une stimulation visuelle, du CS pourrait agir comme un biomarqueur de la MP et ainsi permettre un diagnostic plus précoce de la maladie. D'un point de vue clinique et fondamental, notre analyse de l'état fonctionnel du CS dans la MP a apporté des informations importantes et des perspectives de recherche prometteuses.

L'objectif principal de la recherche actuelle sur la MP est en effet d'introduire, une fois mises au point, des thérapies neuroprotectrices avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie, i.e. avant une déplétion dopaminergique trop étendue. Il est donc pour cela nécessaire de détecter plus précocement la MP. C'est pourquoi il serait à présent intéressant d'évaluer via notre protocole expérimental l'état fonctionnel du CS chez des individus asymptomatiques mais porteur de la mutation de la protéine LRRK2, cause héréditaire la plus fréquente de la MP. Il serait ainsi possible d'évaluer l'efficacité de notre approche, soit tenter d'identifier sur la base des réponses BOLD du CS au contraste de luminance les individus présentant un haut risque de développer la MP et ce de manière très précoce. Cette procédure pourra être étendue au CGL, observé dans ces travaux de thèse comme étant également précocement perturbé. Pour cela, notre protocole expérimental pourra être adapté et réduit aux deux contrastes extrêmes, 1 et 9%, observés comme étant suffisants pour détecter des dysfonctionnements sensoriels du CS et du CGL chez les patients parkinsoniens et réduisant ainsi la durée de l'examen.

Le dysfonctionnement sensoriel du CS mis en évidence dans ces travaux de thèse, laissent penser que d'autres structures sous-corticales connectées à la SNr pourraient également être potentiellement altérées dans la MP et ainsi constituer des marqueurs précoces supplémentaires de la maladie. Nous supposons en effet que les structures sensorielles du tronc cérébral incluant le CS, mais également les noyaux pédunculo-pontin (NPP), parabrachial (NPB) et periaqueducal gris (PAG), étant sous l'influence directe de la SNr, devraient présenter les premiers dysfonctionnements lors de l'établissement de la maladie. C'est pourquoi, notre groupe travaille actuellement à un niveau pré-clinique sur un projet visant i) à approfondir la caractérisation du dysfonctionnement du CS observé au sein du modèle de rat parkinsonien (Rolland et al., 2013) (stade précoce et avancé) et ii) à étendre cette exploration aux trois structures sous-corticales fonctionnellement reliées aux GB et précédemment citées:

NPP, NPB et PAG. Les dysfonctionnements de ces structures sont dans ce projet quantitativement évalués selon quatre axes : comportemental, physiologique et fonctionnel suite à des stimulations sensorielles, et anatomique. Un ensemble de techniques de physiologie expérimentale à l'aide d'électrophysiologie extracellulaire, d'analyse anatomique morphologique et de tests comportementaux est utilisé. A cela s'ajoute le développement d'une méthodologie d'IRM anatomique et fonctionnelle d'activation et de repos pour le petit animal. L'acquisition de ces informations multimodales permettra ainsi de renforcer nos connaissances sur les dysfonctionnements sous-corticaux survenant au cours de la MP. La caractérisation des dysfonctionnements et de la neuroplasticité au sein de ces structures sous-corticales devrait permettre d'élaborer de nouveaux liens avec certains symptômes non-moteurs de la MP en accord avec les fonctions respectives de ces régions. Le NPB étant une structure majeure recevant les informations nociceptives directement de la moelle épinière (Klop, Mouton, Hulsebosch et al., 2005) et le PAG étant une structure clef dans le système de modulation de la douleur (Hemington & Coulombe, 2015), ces régions pourraient en effet jouer un rôle important dans le traitement anormal des signaux nociceptifs observés au niveau du système nerveux central prédisposant potentiellement les patients parkinsoniens à développer des douleurs chroniques telles que les douleurs neuropathiques (Defazio, Tinazzi and Berardelli, 2013). Le dysfonctionnement du CS pourrait quant à lui expliquer l'hyperexcitabilité des saccades réflexes (Basso, Powers and Evinger, 1996) et les déficits pré-attentionnels observés dans la MP (Lieb et al., 1999), dans lesquels cette structure est fortement impliquée.

Dans le cadre du projet « NeuroCoG » portant sur la compréhension des bases cérébrales du comportement et de la cognition, de la cellule neurale à la cognition individuelle et sociale, dans des conditions normale et pathologique, deux projets axés sur la MP seront dans la continuité de ces travaux de thèse.

Le premier (projet de thèse, Verónica Muñoz Ramírez) visera à extraire des biomarqueurs d'imagerie spécifiques. Pour cela, des mesures multi-paramétriques seront effectuées (mesures fonctionnelles, de perfusion cérébrale et structurelles), permettant de constituer des résumés statistiques de caractéristiques. Un ensemble de cartes de paramètres sera constitué pour chaque patient via la fusion voxel à voxel des informations hémodynamiques et structurelles. Ces informations seront ensuite analysées à l'aide d'une méthode de classification non supervisée multi-variée. L'objectif sera de grouper les voxels ayant des caractéristiques similaires en « cluster ». Cette classification permettra de construire un premier dictionnaire de clusters multi-paramétriques décrivant le groupe contrôle. Les voxels

atypiques, i.e. ne pouvant pas être expliqués par le dictionnaire des contrôles, seront ensuite recherchés. Ces voxels permettront ainsi de construire un nouveau dictionnaire de clusters pathologiques et des signatures de la pathologie chez chaque patient. Enfin, les signatures obtenues seront reliées aux connaissances d'experts afin de faire émerger des biomarqueurs pertinents. La MP ayant des effets sur l'anatomie, la perfusion cérébrale et le couplage neuro-vasculaire, des signatures seront recherchées dans l'ensemble du cerveau à partir d'une parcellisation multi-atlas. Les régions impliquées dans les premiers traitements de l'information visuelle, i.e. CS, CGL et V1 seront ciblées. Ce travail débouchera sur la définition de signatures caractéristiques précoces de la MP.

Le second projet (projet de post-doctorat, Louise Kauffmann) s'intéressera à l'étude des mouvements oculaires comme marqueurs du fonctionnement cérébral et cognitif. Le CS assure en effet un rôle central dans la circuiterie saccadique. Une atteinte du CS est ainsi susceptible d'impacter les activités oculomotrices, ces dernières pouvant constituer un marqueur précoce de la MP. Différentes activités oculomotrices seront mesurées chez un grand nombre d'individus sains de différentes classes d'âge et lors de différentes tâches, afin d'en extraire des signatures oculomotrices, qui permettront d'identifier dans quelle mesure ces activités peuvent constituer des marqueurs fiables d'un fonctionnement cérébral et cognitif normal. L'évaluation d'un grand nombre d'individus sains variant en âge permettra d'obtenir des données normatives tenant compte de leur évolution au cours du vieillissement normal. Ces paradigmes seront ensuite adaptés à des études en IRMf afin d'en examiner les corrélats cérébraux. Enfin les outils seront testés sur un groupe de patients parkinsoniens afin d'identifier quelles activités oculomotrices peuvent constituer des marqueurs fiables de la maladie et des dysfonctions qui y sont associées au niveau cérébral. Ce projet permettra de préciser l'hypothèse d'un dysfonctionnement du CS dans la MP et d'identifier des marqueurs oculomoteurs précoces de la maladie reflétant un dysfonctionnement visuel non conscient et pouvant être utilisés pour orienter le diagnostic et la prise en charge du patient. A terme ce projet permettra de proposer une batterie de tests standardisés pouvant être administrée et analysée de façon simple.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 18(7), 738-750.
- Aaker, G. D., Myung, J. S., Ehrlich, J. R., Mohammed, M., Henchcliffe, C. and Kiss, S. (2010). Detection of retinal changes in Parkinson's disease with spectral-domain optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol*, 4, 1427-1432.
- Aarsland, D., Bronnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P. P., Tekin, S., Emre, M. and Cummings, J. L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78(1), 36-42.
- Abramson, B. P. and Chalupa, L. M. (1988). Multiple pathways from the superior colliculus to the extrageniculate visual thalamus of the cat. *J Comp Neurol*, 271(3), 397-418.
- Aguilar, E., Pollak, D., Necochea, C., Fadic, R. and Juri, C. (2010). [Orthostatic tremor causing postural instability in Parkinson disease: report of one case]. *Rev Med Chil*, 138(11), 1410-1413.
- Ahlskog, J. E. and Muentner, M. D. (2001). Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*, 16(3), 448-458.
- Albin, R. L., Young, A. B. and Penney, J. B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*, 12(10), 366-375.
- Albin, R. L., Young, A. B. and Penney, J. B. (1995). The functional anatomy of disorders of the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 18(2), 63-64.
- Alexander, G. E. and Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci*, 13(7), 266-271.
- Alexander, G. E., DeLong, M. R. and Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*, 9, 357-381.
- Allard, R., Renaud, J., Molinatti, S. and Faubert, J. (2013). Contrast sensitivity, healthy aging and noise. *Vision Res*, 92, 47-52.
- Allen, C. P., Sumner, P. and Chambers, C. D. (2014). The timing and neuroanatomy of conscious vision as revealed by TMS-induced blindsight. *J Cogn Neurosci*, 26(7), 1507-1518.
- Allen, P., Stephan, K. E., Mechelli, A., Day, F., Ward, N., Dalton, J., Williams, S. C. and McGuire, P. (2010). Cingulate activity and fronto-temporal connectivity in people with prodromal signs of psychosis. *Neuroimage*, 49(1), 947-955.
- Altintas, O., Iseri, P., Ozkan, B. and Caglar, Y. (2008). Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease. *Doc Ophthalmol*, 116(2), 137-146.
- Ances, B. M., Liang, C. L., Leontiev, O., Perthen, J. E., Fleisher, A. S., Lansing, A. E. and Buxton, R. B. (2009). Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation. *Hum Brain Mapp*, 30(4), 1120-1132.



- Ansari, K. A. and Johnson, A. (1975). Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *J Chronic Dis*, 28(9), 493-497.
- Antal, A., Keri, S., Dibo, G., Benedek, G., Janka, Z., Vecsei, L. and Bodis-Wollner, I. (2002). Electrophysiological correlates of visual categorization: evidence for cognitive dysfunctions in early Parkinson's disease. *Brain Res Cogn Brain Res*, 13(2), 153-158.
- Antal, A., Pfeiffer, R. and Bodis-Wollner, I. (1996). Simultaneously evoked primary and cognitive visual evoked potentials distinguish younger and older patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 103(8-9), 1053-1067.
- Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P. and Burn, D. J. (2009). The retina in Parkinson's disease. *Brain*, 132(Pt 5), 1128-1145.
- Archibald, N. K., Clarke, M. P., Mosimann, U. P. and Burn, D. J. (2011). Visual symptoms in Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Mov Disord*, 26(13), 2387-2395.
- Armstrong, R. A. (2011). Visual symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011, 908306.
- Arrigo, A., Calamuneri, A., Milardi, D., Mormina, E., Rania, L., Postorino, E., Marino, S., Di Lorenzo, G., Anastasi, G. P., Ghilardi, M. F., Aragona, P., Quartarone, A. and Gaeta, M. (2017). Visual System Involvement in Patients with Newly Diagnosed Parkinson Disease. *Radiology*, 161732.
- Ashahina, M., Mathias, C. J., Katagiri, A., Low, D. A., Vichayanrat, E., Fujinuma, Y., Yamanaka, Y. and Kuwabara, S. (2014). Sudomotor and cardiovascular dysfunction in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*, 4(3), 385-393.
- Ashburner, J. and Friston, K. J. (2005). Unified segmentation. *Neuroimage*, 26(3), 839-851.
- Atchley, P. and Andersen, G. J. (1998). The effect of age, retinal eccentricity, and speed on the detection of optic flow components. *Psychol Aging*, 13(2), 297-308.
- Bajaj, N., Hauser, R. A. and Grachev, I. D. (2013). Clinical utility of dopamine transporter single photon emission CT (DaT-SPECT) with (123I) ioflupane in diagnosis of parkinsonian syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 84(11), 1288-1295.
- Ball, K., Edwards, J. D. and Ross, L. A. (2007). The impact of speed of processing training on cognitive and everyday functions. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 62 Spec No 1, 19-31.
- Bandini, F., Pierantozzi, M. and Bodis-Wollner, I. (2001). Parkinson's disease changes the balance of onset and offset visual responses: an evoked potential study. *Clin Neurophysiol*, 112(6), 976-983.
- Baquero, M. and Martin, N. (2015). Depressive symptoms in neurodegenerative diseases. *World J Clin Cases*, 3(8), 682-693.
- Barr, M. L. and Kierman, J. A. (1993). *The Human Nervous System: An Anatomical Viewpoint*, 6th EDN: Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company.
- Bartels, P. H. and Montironi, R. (2009). Quantitative histopathology: the evolution of a scientific field. *Anal Quant Cytol Histol*, 31(1), 1-4.
- Basille-Fantinato, A. and Krystkowiak, P. (2010). Hypersialorrhée chez le patient parkinsonien. *Pratique neurologique*, 1(1), 7-14.

- Basso, M. A., Powers, A. S. and Evinger, C. (1996). An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. *J Neurosci*, 16(22), 7308-7317.
- Bayard, S., Cochen De Cock, V. and Dauvillers, Y. (2011). Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson et le syndrome des jambes sans repos. *Gérontologie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement* 9(2), 227-235.
- Baylor, D. A., Hodgkin, A. L. and Lamb, T. D. (1974). The electrical response of turtle cones to flashes and steps of light. *J Physiol*, 242(3), 685-727.
- Beach, T. G., Carew, J., Serrano, G., Adler, C. H., Shill, H. A., Sue, L. I., Sabbagh, M. N., Akiyama, H. and Cuenca, N. (2014). Phosphorylated alpha-synuclein-immunoreactive retinal neuronal elements in Parkinson's disease subjects. *Neurosci Lett*, 571, 34-38.
- Beiske, A. G., Loge, J. H., Ronningen, A. and Svensson, E. (2009). Pain in Parkinson's disease: Prevalence and characteristics. *Pain*, 141(1-2), 173-177.
- Bekkering, H., Neggers, S. F., Walker, R., Gleissner, B., Dittrich, W. H. and Kennard, C. (2001). The preparation and execution of saccadic eye and goal-directed hand movements in patients with Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 39(2), 173-183.
- Bellot, E., Coizet, V., Warnking, J., Knoblauch, K., Moro, E. and Dojat, M. (2016). Effects of aging on low luminance contrast processing in humans. *Neuroimage*, 139, 415-426.
- Benabid, A., Blond, S., Chazal, J., Cohadon, F., Dumas-Duport, D., Delisle, M., Farnarier, P., Franck, F., Gherardi, M., Gontier, M. and et al. (1985). [Stereotaxic biopsies (SB) of intracranial neoplasms. Considerations apropos of 3,052 cases]. *Neurochirurgie*, 31(4), 295-301.
- Benabid, A. L., Pollak, P., Louveau, A., Henry, S. and de Rougemont, J. (1987). Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, 50(1-6), 344-346.
- Benevento, L. A. and Fallon, J. H. (1975). The ascending projections of the superior colliculus in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *J Comp Neurol*, 160(3), 339-361.
- Berson, D. M. and Graybiel, A. M. (1991). Tectorecipient zone of cat lateral posterior nucleus: evidence that collicular afferents contain acetylcholinesterase. *Exp Brain Res*, 84(3), 478-486.
- Bezard, E., Crossman, A. R., Gross, C. E. and Brotchie, J. M. (2001). Structures outside the basal ganglia may compensate for dopamine loss in the presymptomatic stages of Parkinson's disease. *FASEB J*, 15(6), 1092-1094.
- Bezard, E. and Gross, C. E. (1998). Compensatory mechanisms in experimental and human parkinsonism: towards a dynamic approach. *Prog Neurobiol*, 55(2), 93-116.
- Bezard, E., Gross, C. E. and Brotchie, J. M. (2003). Presymptomatic compensation in Parkinson's disease is not dopamine-mediated. *Trends Neurosci*, 26(4), 215-221.
- Bird, G., Catmur, C., Silani, G., Frith, C. and Frith, U. (2006). Attention does not modulate neural responses to social stimuli in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 31, 1614-1624.
- Birkmayer, W. and Hornykiewicz, O. (1961). [The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia]. *Wien Klin Wochenschr*, 73, 787-788.

- Bodis-Wollner, I. (1990). Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends Neurosci*, 13(7), 296-302.
- Bodis-Wollner, I. (2003). Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 9 Suppl 2, S83-89.
- Bodis-Wollner, I., Marx, M. S., Mitra, S., Bobak, P., Mylin, L. and Yahr, M. (1987). Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain*, 110 ( Pt 6), 1675-1698.
- Bodis-Wollner, I. and Yahr, M. D. (1978). Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain*, 101(4), 661-671.
- Bodis-Wollner, I., Yahr, M. D. and Mylin, L. H. (1984). Nonmotor functions of the basal ganglia. *Adv Neurol*, 40, 289-298.
- Boissière, L. (2009). Le syndrome de dysrégulation dopaminergique dans la maladie de Parkinson : quelles sont les solutions thérapeutiques? . Nantes, Mémoire bibliographique Biologie Santé. *Master 1*.
- Bonnet, M.-A. (2001). Symptômes de la maladie de Parkinson. *Gérontologie et société*, 24(97).
- Bonnet, M.-A. and Hergueta, T. (2006). *La maladie de Parkinson au jour le jour*: John Libbey Eurotext (Guides pratiques de l'aidant): 185.
- Bordaberry, P., Lenoble, Q. and Delord, S. (2012). [Aging of visual object recognition: interaction between a "spatial frequency-specific" deficit and a "category-specific" deficit]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 10(4), 453-462.
- Bordier, C., Hupe, J. M. and Dojat, M. (2015). Quantitative evaluation of fMRI retinotopic maps, from V1 to V4, for cognitive experiments. *Front Hum Neurosci*, 9, 277.
- Boynton, G. M., Demb, J. B., Glover, G. H. and Heeger, D. J. (1999). Neuronal basis of contrast discrimination. *Vision Res*, 39(2), 257-269.
- Boynton, G. M., Engel, S. A., Glover, G. H. and Heeger, D. J. (1996). Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1. *J Neurosci*, 16(13), 4207-4221.
- Braak, H., Bohl, J. R., Muller, C. M., Rub, U., de Vos, R. A. and Del Tredici, K. (2006). Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord*, 21(12), 2042-2051.
- Braak, H., Del Tredici, K., Rub, U., de Vos, R. A., Jansen Steur, E. N. and Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*, 24(2), 197-211.
- Brace, L. R., Kraev, I., Rostron, C. L., Stewart, M. G., Overton, P. G. and Dommett, E. J. (2015). Altered visual processing in a rodent model of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder. *Neuroscience*, 303, 364-377.
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R. and Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using an SPM toolbox [abstract] Presented at the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, June 3-6, 2002, Sensai, Japan. Available on CD-ROM. *Neuroimage*, 16(2).

- Brewer, A. A. and Barton, B. (2012a). Effects of healthy aging on human primary visual cortex. *Health*, 4, 695-702.
- Briand, K. A., Hening, W., Poizner, H. and Sereno, A. B. (2001). Automatic orienting of visuospatial attention in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 39(11), 1240-1249.
- Bronstein, J. M., Tagliati, M., Alterman, R. L., Lozano, A. M., Volkmann, J., Stefani, A., Horak, F. B., Okun, M. S., Foote, K. D., Krack, P., Pahwa, R., Henderson, J. M., Hariz, M. I., Bakay, R. A., Rezai, A., Marks, W. J., Jr., Moro, E., Vitek, J. L., Weaver, F. M., Gross, R. E. and DeLong, M. R. (2011). Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*, 68(2), 165.
- Bulens, C., Meerwaldt, J. D., van der Wildt, G. J. and Keemink, C. J. (1989). Visual contrast sensitivity in drug-induced Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52(3), 341-345.
- Calkins, D. J. and Sterling, P. (1999). Evidence that circuits for spatial and color vision segregate at the first retinal synapse. *Neuron*, 24, 313-321.
- Chaari, L., Vincent, T., Forbes, F., Dojat, M. and Ciuciu, P. (2013). Fast joint detection-estimation of evoked brain activity in event-related fMRI using a variational approach. *IEEE Trans Med Imaging*, 32(5), 821-837.
- Chaby, L. and Narme, P. (2009). [Processing facial identity and emotional expression in normal aging and neurodegenerative diseases]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 7(1), 31-42.
- Chambers, J. M. and Prescott, T. J. (2010). Response times for visually guided saccades in persons with Parkinson's disease: a meta-analytic review. *Neuropsychologia*, 48(4), 887-899.
- Chang, L. H., Yotsumoto, Y., Salat, D. H., Andersen, G. J., Watanabe, T. and Sasaki, Y. (2015). Reduction in the retinotopic early visual cortex with normal aging and magnitude of perceptual learning. *Neurobiol Aging*, 36(1), 315-322.
- Chaudhuri, K. R. and Schapira, A. H. (2009). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*, 8(5), 464-474.
- Chawla, D., Phillips, J., Buechel, C., Edwards, R. and Friston, K. J. (1998). Speed-dependent motion-sensitive responses in V5: an fMRI study. *Neuroimage*, 7(2), 86-96.
- Chen, J. J., Rosas, H. D. and Salat, D. H. (2011). Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *NeuroImage* 55, 468-478.
- Chevalier, G. and Deniau, J. M. (1984). Spatio-temporal organization of a branched tecto-spinal/tecto-diencephalic neuronal system. *Neuroscience*, 12(2), 427-439.
- Cochrane, C. J. and Ebmeier, K. P. (2013). Diffusion tensor imaging in parkinsonian syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 80(9), 857-864.
- Coizet, V., Comoli, E., Westby, G. W. and Redgrave, P. (2003). Phasic activation of substantia nigra and the ventral tegmental area by chemical stimulation of the superior colliculus: an electrophysiological investigation in the rat. *Eur J Neurosci*, 17(1), 28-40.
- Coizet, V., Graham, J. H., Moss, J., Bolam, J. P., Savasta, M., McHaffie, J. G., Redgrave, P. and Overton, P. G. (2009). Short-latency visual input to the subthalamic nucleus is provided by the midbrain superior colliculus. *J Neurosci*, 29(17), 5701-5709.

- Comoli, E., Coizet, V., Boyes, J., Bolam, J. P., Canteras, N. S., Quirk, R. H., Overton, P. G. and Redgrave, P. (2003). A direct projection from superior colliculus to substantia nigra for detecting salient visual events. *Nat Neurosci*, 6(9), 974-980.
- Cowey, A. and Rolls, E. T. (1974). Human cortical magnification factor and its relation to visual acuity. *Exp Brain Res*, 21(5), 447-454.
- Crevits, L. (2003). Abnormal psychophysical visual perception in Parkinson's disease patients. *Acta Neurol Belg*, 103(2), 83-87.
- Croner, L. J. and Kaplan, E. (1995). Receptive fields of P and M ganglion cells across the primate retina. *Vision Res*, 35(1), 7-24.
- Crossland, M. D., Morland, A. B., Feely, M. P., von dem Hagen, E. and Rubin, G. S. (2008). The effect of age and fixation instability on retinotopic mapping of primary visual cortex. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 49(8), 3734-3739.
- Cubo, E., Doumbe, J., Martinez-Martin, P., Rodriguez-Blazquez, C., Kuate, C., Mariscal, N., Lopez, I., Noubissi, G., Mapoure, Y. N., Jon, J. L., Mbahe, S., Tchaleu, B. and Catalan, M. J. (2014). Comparison of the clinical profile of Parkinson's disease between Spanish and Cameroonian cohorts. *J Neurol Sci*, 336(1-2), 122-126.
- Curcio, C. A. and Allen, K. A. (1990). Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*, 300(1), 5-25.
- Curcio, C. A., Sloan, K. R., Kalina, R. E. and Hendrickson, A. E. (1990). Human photoreceptor topography. *J Comp Neurol*, 292(4), 497-523.
- Cynader, M. and Berman, N. (1972). Receptive-field organization of monkey superior colliculus. *J Neurophysiol*, 35(2), 187-201.
- D'Esposito, M., Deouell, L. Y. and Gazzaley, A. (2003). Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat Rev Neurosci*, 4(11), 863-872.
- Dean, P. and Redgrave, P. (1984). The superior colliculus and visual neglect in rat and hamster. I. Behavioural evidence. *Brain Res*, 320(2-3), 129-141.
- Defazio, G., Tinazzi, M. and Berardelli, A. (2013). How pain arises in Parkinson's disease? *European Journal of Neurology*, 20(12), 1517-1523.
- Defebvre, L. (2007). La maladie de Parkinson et les syndromes parkinsoniens apparentés. *Médecine Nucléaire*, 31(6), 304-313.
- DeLong, M. R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, 13(7), 281-285.
- Deniau, J. M. and Chevalier, G. (1992). The lamellar organization of the rat substantia nigra pars reticulata: distribution of projection neurons. *Neuroscience*, 46(2), 361-377.
- Denison, R. N., Vu, A. T., Yacoub, E., Feinberg, D. A. and Silver, M. A. (2014). Functional mapping of the magnocellular and parvocellular subdivisions of human LGN. *Neuroimage*, 102 Pt 2, 358-369.
- Derrington, A. M. and Lennie, P. (1984). Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol*, 357, 219-240.
- Devinck, F., Gerardin, P., Dojat, M. and Knoblauch, K. (2014b). Spatial selectivity of the watercolor effect. *Journal of the Optical Society of America A, Optics, image science and vision*, 31, 1-6.

- Devinck, F. and Knoblauch, K. (2012). A common signal detection model accounts for both perception and discrimination of the watercolor effect. *J Vis*, 12(3).
- Dias, E. C. and Segraves, M. A. (1999). Muscimol-induced inactivation of monkey frontal eye field: effects on visually and memory-guided saccades. *J Neurophysiol*, 81(5), 2191-2214.
- Diaz, F., Villena, A., Gonzalez, P., Requena, V., Rius, F. and Perez De Vargas, I. (1999). Stereological age-related changes in neurons of the rat dorsal lateral geniculate nucleus. *Anat Rec*, 255(4), 396-400.
- Diederich, N. J., Fenelon, G., Stebbins, G. and Goetz, C. G. (2009). Hallucinations in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*, 5(6), 331-342.
- Diederich, N. J., Raman, R., Leurgans, S. and Goetz, C. G. (2002). Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson disease. *Arch Neurol*, 59(8), 1249-1252.
- Diederich, N. J., Stebbins, G., Schiltz, C. and Goetz, C. G. (2014). Are patients with Parkinson's disease blind to blindsight? *Brain*, 137(Pt 6), 1838-1849.
- Dommett, E., Coizet, V., Blaha, C. D., Martindale, J., Lefebvre, V., Walton, N., Mayhew, J. E., Overton, P. G. and Redgrave, P. (2005). How visual stimuli activate dopaminergic neurons at short latency. *Science*, 307(5714), 1476-1479.
- Donaldson, I. M., Marsden, C. D., Schneider, S. A. and Bhatia, K. P. (2012). *Marsden's Book of Movement Disorders*: Oxford University Press.
- Doty, R. L. (2007). Olfaction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13 Suppl 3, S225-228.
- Doty, R. L., McKeown, D. A., Lee, W. W. and Shaman, P. (1995). A study of the test-retest reliability of ten olfactory tests. *Chem Senses*, 20(6), 645-656.
- Doyon, J., Bourgeois, C. and Bédard, P. (1996). Déficiets visuo-spatiaux associés à la Maladie de Parkinson. *Internal Journal of Psychology*, 31(5), 161-175.
- Dreher, B., Fukada, Y. and Rodieck, R. W. (1976). Identification, classification and anatomical segregation of cells with X-like and Y-like properties in the lateral geniculate nucleus of old-world primates. *J Physiol*, 258(2), 433-452.
- Du, G., Lewis, M. M., Styner, M., Shaffer, M. L., Sen, S., Yang, Q. X. and Huang, X. (2011). Combined R2\* and diffusion tensor imaging changes in the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 26(9), 1627-1632.
- DuBois, R. M. and Cohen, M. S. (2000). Spatiotopic organization in human superior colliculus observed with fMRI. *Neuroimage*, 12(1), 63-70.
- Dujardin, K. and Defebvre, L. (2006). *Neuropsychologie de la maladie de Parkinson et syndromes apparentés (édition 2)*: Elsevier-Masson (Monographies De Podologie): 130.
- Dujardin, K., Defebvre, L., Grunberg, C., Becquet, E. and Destee, A. (2001). Memory and executive function in sporadic and familial Parkinson's disease. *Brain*, 124(Pt 2), 389-398.
- Dujardin, K. and Vérin, M. (2011). *La maladie de Parkinson*: Masson (Monographies de neurologie): 220.

- Ebersbach, G., Trottenberg, T., Hattig, H., Schelosky, L., Schrag, A. and Poewe, W. (1996). Directional bias of initial visual exploration. A symptom of neglect in Parkinson's disease. *Brain*, 119 ( Pt 1), 79-87.
- Edwards, J. D., Ross, L. A., Wadley, V. G., Clay, O. J., Crowe, M., Roenker, D. L. and Ball, K. K. (2006). The useful field of view test: normative data for older adults. *Arch Clin Neuropsychol*, 21(4), 275-286.
- Edwards, L. L., Pfeiffer, R. F., Quigley, E. M., Hofman, R. and Balluff, M. (1991). Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 6(2), 151-156.
- Elbaz, A. and Moisan, F. (2010). Parkinson's disease : is there a strong environmental contribution? . *Rev. neurol.*, 166(10), 757-763.
- Elliott, D., Whitaker, D. and MacVeigh, D. (1990). Neural contribution to spatiotemporal contrast sensitivity decline in healthy ageing eyes. *Vision Res*, 30(4), 541-547.
- Elliott, D. B. (1987). Contrast sensitivity decline with ageing: a neural or optical phenomenon? *Ophthalmic Physiol Opt*, 7(4), 415-419.
- Elliott, S. L. and Werner, J. S. (2010). Age-related changes in contrast gain related to the M and P pathways. *J Vis*, 10(4), 4 1-15.
- Engel, S., Zhang, X. and Wandell, B. (1997). Colour tuning in human visual cortex measured with functional magnetic resonance imaging. *Nature*, 388(6637), 68-71.
- Erro, E. and al., e. (1999). Relationships between thalamostriatal neurons and pedunculo pontine projections to the thalamus: a neuroanatomical tract-tracing study in the rat. *Exp Brain Res*, 127, 162-170.
- ETDRS Group (1991). Grading diabetic retinopathy from stereoscopic colour fundus photographs -- an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 98-786.
- Farnsworth, D. (1943). The Farnsworth-Munsell 100-Hue and Dichotomous Tests for Color Vision. *Journal of the Optical Society of America* 33, 568-574.
- Fearnley, J. M. and Lees, A. J. (1991). Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain*, 114 ( Pt 5), 2283-2301.
- Feger, J., Bevan, M. and Crossman, A. R. (1994). The projections from the parafascicular thalamic nucleus to the subthalamic nucleus and the striatum arise from separate neuronal populations: a comparison with the corticostriatal and corticosubthalamic efferents in a retrograde fluorescent double-labelling study. *Neuroscience*, 60(1), 125-132.
- Felleman, D. J. and Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*, 1(1), 1-47.
- Fernandez-Seara, M. A., Menqual, E., Vidorreta, M., Aznarez-Sanado, M., Loavza, F. R., Villagra, F., Irigoven, J. and Pastor, M. A. (2012). Cortical hypoperfusion in Parkinson's disease assessed using arterial spin labeled perfusion MRI. *Neuroimage*, 59(3), 2743-2750.
- Fil, A., Cano-de-la-Cuerda, R., Munoz-Hellin, E., Vela, L., Ramiro-Gonzalez, M. and Fernandez-de-Las-Penas, C. (2013). Pain in Parkinson disease: a review of the literature. *Parkinsonism Relat Disord*, 19(3), 285-294; discussion 285.

- Firbank, M. J., Burn, D. J., McKeith, I. G. and O'Brien, J. T. (2005). Longitudinal study of cerebral blood flow SPECT in Parkinson's disease with dementia, and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 20(8), 776-782.
- Fischer, B., Biscaldi, M. and Otto, P. (1993). Saccadic eye movements of dyslexic adult subjects. *Neuropsychologia*, 31(9), 887-906.
- Fitzmaurice, A. G., Rhodes, S. L., Cockburn, M., Ritz, B. and Bronstein, J. M. (2014). Aldehyde dehydrogenase variation enhances effect of pesticides associated with Parkinson disease. *Neurology*, 82(5), 419-426.
- Ford, B. (2010). Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25 Suppl 1, S98-103.
- Fournet, N., Moreaud, O., Roulin, J. L., Naegele, B. and Pellat, J. (1996). Working memory in medicated patients with Parkinson's disease: the central executive seems to work. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 60(3), 313-317.
- Friston, K. J., Harrison, L. and Penny, W. (2003). Dynamic causal modelling. *Neuroimage*, 19(4), 1273-1302.
- Friston, K. J., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J.-B., Frith, C. and Frackowiak, R. (1995). Statistical parametric maps in functional imaging : a general linear approach. *Human Brain Mapping*, 2, 189-210.
- Garcia-Martin, E., Rodriguez-Mena, D., Satue, M., Almarcegui, C., Dolz, I., Alarcia, R., Seral, M., Polo, V., Larrosa, J. M. and Pablo, L. E. (2014). Electrophysiology and optical coherence tomography to evaluate Parkinson disease severity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 55(2), 696-705.
- Gasser, T., Müller-Myhsok, B., Wszolek, Z. K., Oehlmann, R., Calne, D. B., Bonifati, V., Bereznoi, B., Vieregge, P. and Horstmann, R. D. (1998). A susceptibility locus for Parkinson's disease maps to chromosome 2p13. *Nature Genetics*, 18, 262-265.
- Gauthier, C. J., Madjar, C., Desjardins-Crepeau, L., Bellec, P., Bherer, L. and Hoge, R. D. (2013). Age dependence of hemodynamic response characteristics in human functional magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging*, 34(5), 1469-1485.
- Gaymard, B., Ploner, C. J., Rivaud, S., Vermersch, A. I. and Pierrot-Deseilligny, C. (1998). Cortical control of saccades. *Exp Brain Res*, 123(1-2), 159-163.
- Gelb, D. J., Olivier, E. and Gilman, S. (1999). Diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 56(1), 33-39.
- Gerfen, C. R. and Wilson, C. J. (1996). *The basal ganglia*, L. W. e. a. Swanson: Elsevier.
- Ghilardi, M. F., Bodis-Wollner, I., Onofrj, M. C., Marx, M. S. and Glover, A. A. (1988). Spatial frequency-dependent abnormalities of the pattern electroretinogram and visual evoked potentials in a parkinsonian monkey model. *Brain*, 111 ( Pt 1), 131-149.
- Ghilardi, M. F., Chung, E., Bodis-Wollner, I., Dvornziak, M., Glover, A. and Onofrj, M. (1988). Systemic 1-methyl,4-phenyl,1-2-3-6-tetrahydropyridine (MPTP) administration decreases retinal dopamine content in primates. *Life Sci*, 43(3), 255-262.
- Ghilardi, M. F., Marx, M. S. and Marchettini, P. (1988). [Retinal dopaminergic deficiencies and pattern vision in primates: effect of intravitreal administration of 6-OH-dopamine in *Macaca fascicularis*]. *Ann Ist Super Sanita*, 24(4), 571-573.



- Gilmour, T. P., Piallat, B., Lieu, C. A., Venkiteswaran, K., Ramachandra, R., Rao, A. N., Petticoffer, A. C., Berk, M. A. and Subramanian, T. (2011). The effect of striatal dopaminergic grafts on the neuronal activity in the substantia nigra pars reticulata and subthalamic nucleus in hemiparkinsonian rats. *Brain*, 134(Pt 11), 3276-3289.
- Giovannoni, G., O'Sullivan, J. D., Turner, K., Manson, A. J. and Lees, A. J. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 68(4), 423-428.
- Gitelman, D. R. (2002). A program for postexperimental eye movement analysis. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers* 34(4), 605-612.
- Gitelman, D. R., Parrish, T. B., Friston, K. J. and Mesulam, M. M. (2002). Functional anatomy of visual search: regional segregations within the frontal eye fields and effective connectivity of the superior colliculus. *Neuroimage*, 15(4), 970-982.
- Godeau, P. and Herson, S. (1996). *Traité de médecine interne (édition 3)*: Médecine-Sciences, Flammarion.
- Goetz, C. G., Fahn, S., Martinez-Martin, P., Poewe, W., Sampaio, C., Stebbins, G. T., Stern, M. B., Tilley, B. C., Dodel, R., Dubois, B., Holloway, R., Jankovic, J., Kulisevsky, J., Lang, A. E., Lees, A., Leurgans, S., LeWitt, P. A., Nyenhuis, D., Olanow, C. W., Rascol, O., Schrag, A., Teresi, J. A., Van Hilten, J. J. and LaPelle, N. (2007). Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord*, 22(1), 41-47.
- Goetz, C. G., Tanner, C. M., Levy, M., Wilson, R. S. and Garron, D. C. (1986). Pain in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 1(1), 45-49.
- Grafton, S. T., Sutton, J., Couldwell, W., Lew, M. and Waters, C. (1994). Network analysis of motor system connectivity in Parkinson's disease : Modulation of thalamocortical interactions after pallidotomy. *Human Brain Mapping*, 2(1-2), 45-55.
- Haber, S. N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *J Chem Neuroanat*, 26(4), 317-330.
- Haber, S. N., Fudge, J. L. and McFarland, N. R. (2000). Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci*, 20(6), 2369-2382.
- Hacker, C. D., Perlmutter, J. S., Criswell, S. R., Ances, B. M. and Snyder, A. Z. (2012). Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain*, 135(Pt 12), 3699-3711.
- Haehner, A., Hummel, T. and Reichmann, H. (2011). Olfactory loss in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011, 450939.
- Hajee, M. E., March, W. F., Lazzaro, D. R., Wolintz, A. H., Shrier, E. M., Glazman, S. and Bodis-Wollner, I. G. (2009). Inner retinal layer thinning in Parkinson disease. *Arch Ophthalmol*, 127(6), 737-741.
- Harnois, C. and Di Paolo, T. (1990). Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 31(11), 2473-2475.
- Harris, J. P., Atkinson, E. A., Lee, A. C., Nithi, K. and Fowler, M. S. (2003). Hemispace differences in the visual perception of size in left hemi Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41, 795-807.

- Harrison, R. (1992). *Principes de médecine interne. Tomes 1 et 2. 5ème édition française: Médecine-Sciences*, Flammarion.
- Harting, J. K., Huerta, M. F., Hashikawa, T., Weber, J. T. and Van Lieshout, D. P. (1988). Neuroanatomical studies of the nigrotectal projection in the cat. *J Comp Neurol*, 278(4), 615-631.
- Harting, J. K., Updyke, B. V. and Van Lieshout, D. P. (2001). The visual-oculomotor striatum of the cat: functional relationship to the superior colliculus. *Exp Brain Res*, 136(1), 138-142.
- Haug, B. A., Kolle, R. U., Trenkwalder, C., Oertel, W. H. and Paulus, W. (1995). Predominant affection of the blue cone pathway in Parkinson's disease. *Brain*, 118 ( Pt 3), 771-778.
- Heimer, L. and Van Hoesen, G. W. (2006). The limbic lobe and its output channels: implications for emotional functions and adaptive behavior. *Neurosci Biobehav Rev*, 30, 126-147.
- Helmich, R. C., Derikx, L. C., Bakker, M., Scheeringa, R., Bloem, B. R. and Toni, I. (2010). Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cereb Cortex*, 20(5), 1175-1186.
- Hely, M. A., Reid, W. G., Adena, M. A., Halliday, G. M. and Morris, J. G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, 23(6), 837-844.
- Hemington, K. S. and Coulombe, M. A. (2015). The periaqueductal gray and descending pain modulation: why should we study them and what role do they play in chronic pain? *J Neurophysiol*, 114(4), 2080-2083.
- Hendrickson, A., Wilson, M. E. and Toyne, M. J. (1970). The distribution of optic nerve fibers in *Macaca mulatta*. *Brain Res*, 23(3), 425-427.
- Hendry, S. H. and Yoshioka, T. (1994). A neurochemically distinct third channel in the macaque dorsal lateral geniculate nucleus. *Science*, 264(5158), 575-577.
- Heremans, E., Nieuwboer, A. and Verbruggen, S. (2013). Freezing of gait in Parkinson's disease: where are we now? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13(6), 350.
- Hikosaka, O., Takikawa, Y. and Kawagoe, R. (2000). Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev*, 80(3), 953-978.
- Hikosaka, O. and Wurtz, R. H. (1983). Visual and oculomotor functions of monkey substantia nigra pars reticulata. I. Relation of visual and auditory responses to saccades. *J Neurophysiol*, 49(5), 1230-1253.
- Hikosaka, O. and Wurtz, R. H. (1989). The basal ganglia. *Rev Oculomot Res*, 3, 257-281.
- Himmelbach, M., Erb, M. and Karnath, H. O. (2007). Activation of superior colliculi in humans during visual exploration. *BMC Neurosci*, 8, 66.
- Hirano, S., Asanuma, K., Ma, Y., Tang, C., Feigin, A., Dhawan, V., Carbon, M. and Eidelberg, D. (2008). Dissociation of metabolic and neurovascular responses to levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 28(16), 4201-4209.
- Hoehn, M. M. and Yahr, M. D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17(5), 427-442.
- Hoepken, H. H., Gisper, S., Azizov, M., Klinkenberg, M., Ricciardi, F., Kurz, A., Morales-Gordo, B., Bonin, M., Riess, O., Gasser, T., Kögel, D., Steinmetz, H. and Auburger, G.

- (2008). Parkinson patient fibroblasts show increased alpha-synuclein expression. *Exp Neurol*, 212(2), 307-313.
- Hoffmann, K. P. (1973). Conduction velocity in pathways from retina to superior colliculus in the cat : a correlation with receptive-field properties. *J Neurophysiol*, 36, 409-424.
- Hong, Z., Shi, M., Chung, K. A., Quinn, J. F., Peskind, E. R., Galasko, D., Jankovic, J., Zabetian, C. P., Leverenz, J. B., Baird, G., Montine, T. J., Hancock, A. M., Hwang, H., Pan, C., Bradner, J., Kang, U. J., Jensen, P. H. and Zhang, J. (2010). DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease. *Brain*, 133 (PT 3), 713-726.
- Hsu, J. L., Jung, T. P., Hsu, C. Y., Hsu, W. C., Chen, Y. K., Duann, J. R., Wang, H. C. and Makeig, S. (2007). Regional CBF changes in Parkinson's disease: a correlation with motor dysfunction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 34(9), 1458-1466.
- Hu, M. T., White, S. J., Chaudhuri, K. R., Morris, R. G., Bydder, G. M. and Brooks, D. J. (2001). Correlating rates of cerebral atrophy in Parkinson's disease with measures of cognitive decline. *J Neural Transm (Vienna)*, 108(5), 571-580.
- Hugues, A. J., Daniel, S. E., Kilford, L. and Lees, A. J. (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. *JNNP*, 55, 181-184.
- Hutchinson, M., Isa, T., Molloy, A., Kimmich, O., Williams, L., Molloy, F., Moore, H., Healy, D. G., Lynch, T., Walsh, C., Butler, J., Reilly, R. B., Walsh, R. and O'Riordan, S. (2014). Cervical dystonia: a disorder of the midbrain network for covert attentional orienting. *Front Neurol*, 5, 54.
- Ichinohe, N., Iwatsuki, H. and Shoumura, K. (2001). Intrastratial targets of projection fibers from the central lateral nucleus of the rat thalamus. *Neurosci Lett*, 302(2-3), 105-108.
- Inzelberg, R., Ramirez, J. A., Nisipeanu, P. and Ophir, A. (2004). Retinal nerve fiber layer thinning in Parkinson disease. *Vision Res*, 44(24), 2793-2797.
- Iranzo, A., Fernandez-Arcos, A., Tolosa, E., Serradell, M., Molinuevo, J. L., Valldeoriola, F., Gelpi, E., Vilaseca, I., Sanchez-Valle, R., Llado, A., Gaig, C. and Santamaria, J. (2014). Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PLoS One*, 9(2), e89741.
- Iranzo, A., Lomena, F., Stockner, H., Valldeoriola, F., Vilaseca, I., Salamero, M., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Duch, J., Pavia, J., Gallego, J., Seppi, K., Hogg, B., Tolosa, E., Poewe, W. and Santamaria, J. (2010). Decreased striatal dopamine transporter uptake and substantia nigra hyperechogenicity as risk markers of synucleinopathy in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study [corrected]. *Lancet Neurol*, 9(11), 1070-1077.
- Iranzo, A., Molinuevo, J. L., Santamaria, J., Serradell, M., Marti, M. J., Valldeoriola, F. and Tolosa, E. (2006). Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*, 5(7), 572-577.
- Iranzo, A., Valldeoriola, F., Lomena, F., Molinuevo, J. L., Serradell, M., Salamero, M., Cot, A., Ros, D., Pavia, J., Santamaria, J. and Tolosa, E. (2011). Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. *Lancet Neurol*, 10(9), 797-805.

- Jankovic, J. J. (2002). *Therapeutic strategies in Parkinson's disease*. Parkinson's Disease & Movement Disorders. In: J. J. T. Jankovic, E., editors. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 116-151.
- Jay, M. F. and Sparks, D. L. (1987). Sensorimotor integration in the primate superior colliculus. II. Coordinates of auditory signals. *J Neurophysiol*, 57(1), 35-55.
- Jiang, H., Stein, B. E. and McHaffie, J. G. (2003). Opposing basal ganglia processes shape midbrain visuomotor activity bilaterally. *Nature*, 423(6943), 982-986.
- Jolij, J. and Lamme, V. A. (2005). Repression of unconscious information by conscious processing: evidence from affective blindsight induced by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(30), 10747-10751.
- Jones, R. D., Donaldson, I. M. and Timmings, P. L. (1992). Impairment of high-contrast visual acuity in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 7(3), 232-238.
- Jost, W. and Reichmann, H. (2010). [The future of the Parkinson syndrome]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 78 Suppl 1, S1.
- Kägi, G., Klein, C., Wood, N. W., Schneider, S. A., Pramstaller, P. P. and al., e. (2010). Non-motor symptoms in Parkin gene related parkinsonism *Mov Disord*, 25, 1279-1284.
- Kahan, J., Mancini, L., Uner, M., Friston, K., Hariz, M., Holl, E., White, M., Ruge, D., Jahanshahi, M., Boertien, T., Yousry, T., Thornton, J. S., Limousin, P., Zrinzo, L. and Foltynie, T. (2012). Therapeutic subthalamic nucleus deep brain stimulation reverses cortico-thalamic coupling during voluntary movements in Parkinson's disease. *PLoS One*, 7(12), e50270.
- Kahan, J., Uner, M., Moran, R., Flandin, G., Marreiros, A., Mancini, L., White, M., Thornton, J., Yousry, T., Zrinzo, L., Hariz, M., Limousin, P., Friston, K. and Foltynie, T. (2014). Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of deep brain stimulation on 'effective' connectivity. *Brain*, 137(Pt 4), 1130-1144.
- Kannurpatti, S. S., Motes, M. A., Rypma, B. and Biswal, B. B. (2010). Neural and vascular variability and the fMRI-BOLD response in normal aging. *Magn Reson Imaging*, 28(4), 466-476.
- Kano, O., Ikeda, K., Cridebring, D., Takazawa, T., Yoshii, Y. and Iwasaki, Y. (2011). Neurobiology of depression and anxiety in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2011, 143547.
- Kaplan, E. and Shapley, R. M. (1986). The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 83(8), 2755-2757.
- Kastner, S., O'Connor, D. H., Fukui, M. M., Fehd, H. M., Herwig, U. and Pinski, M. A. (2004). Functional imaging of the human lateral geniculate nucleus and pulvinar. *J Neurophysiol*, 91(1), 438-448.
- Katzenschlager, R., Evans, A., Manson, A., Patsalos, P. N., Ratnaraj, N., Watt, H., Timmermann, L., Van der Giessen, R. and Lees, A. J. (2004). Mucuna pruriens in Parkinson's disease: a double blind clinical and pharmacological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 75(12), 1672-1677.
- Katzenschlager, R., Sampaio, C., Costa, J. and Lees, A. (2003). Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD003735.

- Kawabata Duncan, K. J., Twomey, T., Jones, P. J., Seghier, M. L., Haji, T., Sakai, K., Price, C. J. and Devlin, J. T. (2014). Inter- and Intra-hemispheric Connectivity Differences When Reading Japanese Kanji and Hiragana. *Cereb Cortex*, 24(6), 1601-1608.
- Kaytal, S., Zughni, S., Greene, C. and Ress, D. (2010). Topography of Covert Visual Attention in Human Superior Colliculus. *J Neurophysiol*, 104, 3074-3083.
- Kemp, J. M. and Powell, T. P. (1970). The cortico-striate projection in the monkey. *Brain*, 93(3), 525-546.
- Kim, C. B. and Mayer, M. J. (1994). Foveal flicker sensitivity in healthy aging eyes. II. Cross-sectional aging trends from 18 through 77 years of age. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 11(7), 1958-1969.
- Kimming, H., Haussmann, K., Mergner, T. and Lücking, C. H. (2002). What is pathological with gaze shift fragmentation in Parkinson's disease? *J. Neurol.*, 249(6), 683-692.
- Kirouac, G. J., Li, S. and Mabrouk, G. (2004). GABAergic projection from the ventral tegmental area and substantia nigra to the periaqueductal gray region and the dorsal raphe nucleus. *J Comp Neurol*, 469(2), 170-184.
- Klop, E. M., Mouton, L. J., Hulsebosch, R., Boers, J. and Holstege, G. (2005). In cat four times as many lamina I neurons project to the parabrachial nuclei and twice as many to the periaqueductal grey as to the thalamus. *Neuroscience*, 134(189-97).
- Kluger, B. M., Klepitskaya, O. and Okun, M. S. (2009). Surgical treatment of movement disorders. *Neurol Clin*, 27(3), 633-677, v.
- Knoblauch, K. and Maloney, L. T. (2008). MLDS : Maximum likelihood difference scaling in R. *Journal of Statistical Software*, 25, 1-26.
- Knoblauch, K. and Maloney, L. T. (2012). *Modeling psychophysical data in R*: New-York:Springer.
- Knoblauch, K., Saunders, F., Kusuda, M., Hynes, R., Podgor, M., Higgins, K. E. and de Monasterio, F. M. (1987). Age and illuminance effects in the Farnsworth-Munsell 100-hue test. *Appl Opt*, 26(8), 1441-1448.
- Knoblauch, K., Vital-Durand, F. and Barbur, J. L. (2001). Variation of chromatic sensitivity across the life span. *Vision Res*, 41(1), 23-36.
- Kohs, S. C. (1923). Intelligence measurement : A psychological and statistical study based upon the block-design tests. *MacMillan Co*, 64-77.
- Kojovic, M., Bologna, M., Kassavetis, P., Murase, N., Palomar, F. J., Berardelli, A., Rothwell, J. C., Edwards, M. J. and Bhatia, K. P. (2012). Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease. *Neurology*, 78(18), 1441-1448.
- Kolb, H., Cuenca, N., Wang, H. H. and Dekorver, L. (1990). The synaptic organization of the dopaminergic amacrine cell in the cat retina. *J Neurocytol*, 19, 343-366.
- Krainik, A., Villien, M., Tropres, I., Attye, A., Lamalle, L., Bouvier, J., Pietras, J., Grand, S., Le Bas, J. F. and Warnking, J. (2013). Functional imaging of cerebral perfusion. *Diagn Interv Imaging*, 94(12), 1259-1278.
- Krauzlis, R. J., Liston, D. and Carello, C. D. (2004). Target selection and the superior colliculus: goals, choices and hypotheses. *Vision Res*, 44(12), 1445-1451.
- Krebs, R. M., Woldorff, M. G., Tempelmann, C., Bodammer, N., Noesselt, T., Boehler, C. N., Scheich, H., Hopf, J. M., Duzel, E., Heinze, H. J. and Schoenfeld, M. A. (2010). High-

- field fMRI reveals brain activation patterns underlying saccade execution in the human superior colliculus. *PLoS One*, 5(1), e8691.
- Krout, K. E., Belzer, R. E. and Loewy, A. D. (2002). Brainstem projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol*, 448(1), 53-101.
- Krout, K. E. and Loewy, A. D. (2000). Parabrachial nucleus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol*, 428(3), 475-494.
- Krout, K. E. and Loewy, A. D. (2000). Periaqueductal gray matter projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol*, 424(1), 111-141.
- Krout, K. E., Loewy, A. D., Westby, G. W. and Redgrave, P. (2001). Superior colliculus projections to midline and intralaminar thalamic nuclei of the rat. *J Comp Neurol*, 431(2), 198-216.
- Kunzle, H. and Akert, K. (1977). Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J Comp Neurol*, 173(1), 147-164.
- Kuypers, H. G. and Lawrence, D. G. (1967). Cortical projections to the red nucleus and the brain stem in the Rhesus monkey. *Brain Res*, 4(2), 151-188.
- Kuzuhara, S. (2001). Drug-induced psychotic symptoms in Parkinson's disease. Problems, management and dilemma. *J Neurol*, 248 Suppl 3, III28-31.
- La Morgia, C., Ross-Cisneros, F. N., Hannibal, J., Montagna, P., Sadun, A. A. and Carelli, V. (2011). Melanopsin-expressing retinal ganglion cells: implications for human diseases. *Vision Res*, 51(2), 296-302.
- Lachenal-Chevallet, K., Bediou, B., Bouvard, M., Thobois, S., Broussolle, E., Vighetto, A. and Krolak-Salmon, P. (2006). [Emotional facial expression recognition impairment in Parkinson disease]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*, 4(1), 61-67.
- Langston, J. W. and Ballard, P. A., Jr. (1983). Parkinson's disease in a chemist working with 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine. *N Engl J Med*, 309(5), 310.
- Langston, J. W., Forno, L. S., Tetud, J., Reeves, A. G., Kaplan, J. A. and Karluk, D. (1999). Evidence of active nerve cell degeneration in the substantia nigra of humans years after 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine exposure. *Ann Neurol*, 46(4), 598-605.
- Lau, C., Zhang, J. W., Xing, K. K., Zhou, I. Y., Cheung, M. M., Chan, K. C. and Wu, E. X. (2011). BOLD responses in the superior colliculus and lateral geniculate nucleus of the rat viewing an apparent motion stimulus. *Neuroimage*, 58(3), 878-884.
- Laudate, T. M., Nearing, S. and Cronin-Golomb, A. (2013). Line bisection in Parkinson's disease: investigation of contributions of visual field, retinal vision, and scanning patterns to visuospatial function. *Behav Neurosci*, 127(2), 151-163.
- Lee, A. C., Harris, J. P., Atkinson, E. A. and Fowler, M. S. (2001). Disruption of estimation of body-scaled aperture width in Hemiparkinson's disease. *Neuropsychologia*, 39(10), 1097-1104.
- Lee, B. B., Pokorny, J., Smith, V. C., Martin, P. R. and Valberg, A. (1990). Luminance and chromatic modulation sensitivity of macaque ganglion cells and human observers. *J Opt Soc Am A*, 7(12), 2223-2236.

- Lee, P. H., Helms, M. C., Augustine, G. J. and Hall, W. C. (1997). Role of intrinsic synaptic circuitry in collicular sensorimotor integration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(24), 13299-13304.
- Lees, A. J., Katzenschlager, R., Head, J. and Ben-Shlomo, Y. (2001). Ten-year follow-up of three different initial treatments in de-novo PD: a randomized trial. *Neurology*, 57(9), 1687-1694.
- Lees, A. J., Selikhova, M., Andrade, L. A. and Duyckaerts, C. (2008). The black stuff and Konstantin Nikolaevich Tretiakoff. *Mov Disord*, 23(6), 777-783.
- Lesage, S. and Brice, A. (2009). Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*, 18(R1), R48-59.
- Leventhal, A. G., Rodieck, R. W. and Dreher, B. (1981). Retinal ganglion cell classes in the Old World monkey: morphology and central projections. *Science*, 213(4512), 1139-1142.
- Lewis, S. J. and Barker, R. A. (2009). Understanding the dopaminergic deficits in Parkinson's disease: insights into disease heterogeneity. *J Clin Neurosci*, 16(5), 620-625.
- Li, M., He, H. G., Shi, W., Li, J., Lv, B., Wang, C. H., Miao, Q. W., Wang, Z. C., Wang, N. L., Walter, M. and Sabel, B. A. (2012). Quantification of the human lateral geniculate nucleus in vivo using MR imaging based on morphometry: volume loss with age. *AJNR Am J Neuroradiol*, 33(5), 915-921.
- Lieb, K., Brucker, S., Bach, M., Els, T., Lucking, C. H. and Greenlee, M. W. (1999). Impairment in preattentive visual processing in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 122 ( Pt 2), 303-313.
- Limbrick-Oldfield, E. H., Brooks, J. C., Wise, R. J., Padormo, F., Hajnal, J. V., Beckmann, C. F. and Ungless, M. A. (2012). Identification and characterisation of midbrain nuclei using optimised functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 59(2), 1230-1238.
- Lin, W. C., Chen, P. C., Huang, Y. C., Tsai, N. W., Chen, H. L., Wang, H. C., Lin, T. K., Chou, K. H., Chen, M. H., Chen, Y. W. and Lu, C. H. (2016). Dopaminergic Therapy Modulates Cortical Perfusion in Parkinson Disease With and Without Dementia According to Arterial Spin Labeled Perfusion Magnetic Resonance Imaging. *Medicine (Baltimore)*, 95(5), e2206.
- Lindsey, D. T., Brown, A. M., Reijnen, E., Rich, A. N., Kuzmova, Y. I. and Wolfe, J. M. (2010). Color channels, not color appearance or color categories, guide visual search for desaturated color targets. *Psychol Sci*, 21(9), 1208-1214.
- Linzenbold, W., Lindig, T. and Himmelbach, M. (2011). Functional neuroimaging of the oculomotor brainstem network in humans. *Neuroimage*, 57(3), 1116-1123.
- Livingstone, M. and Hubel, D. (1988). Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science*, 240(4853), 740-749.
- Livingstone, M. S. and Hubel, D. H. (1994). Stereopsis and positional acuity under dark adaptation. *Vision Res*, 34(6), 799-802.
- Logothetis, N. K. and Wandell, B. A. (2004). Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*, 66, 735-769.

- Lopez-Figueroa, M. O., Ramirez-Gonzalez, J. A. and Divac, I. (1995). Projections from the visual areas to the neostriatum in rats. A re-examination. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 55(3), 165-175.
- Lund, J. S. (1988). Anatomical organization of macaque monkey striate visual cortex. *Annu Rev Neurosci*, 11, 253-288.
- Lux, S., Marshall, J. C., Thimm, M. and Fink, G. R. (2008). Differential processing of hierarchical visual stimuli in young and older healthy adults: implications for pathology. *Cortex*, 44(1), 21-28.
- Ma, T. P., Graybiel, A. M. and Wurtz, R. H. (1991). Location of saccade-related neurons in the macaque superior colliculus. *Exp Brain Res*, 85(1), 21-35.
- Maloney, L. T. and Yang, J. N. (2003). Maximum Likelihood Difference Scaling. *Journal of Vision*, 3(8), 573-585.
- Mandat, T., Tykocki, T., Koziara, H., Kozirowski, D., Brodacki, B., Rola, R., Bonicki, W. and Nauman, P. (2011). Subthalamic deep brain stimulation for the treatment of Parkinson disease. *Neurol Neurochir Pol*, 45(1), 32-36.
- Manyam, B. V. (1990). Paralysis agitans and levodopa in "Ayurveda": ancient Indian medical treatise. *Mov Disord*, 5(1), 47-48.
- Marino, R. A., Levy, R., Boehnke, S., White, B. J., Itti, L. and Munoz, D. P. (2012). Linking visual response properties in the superior colliculus to saccade behavior. *Eur J Neurosci*, 35(11), 1738-1752.
- Marreiros, A. C., Cagnan, H., Moran, R. J., Friston, K. J. and Brown, P. (2013). Basal ganglia-cortical interactions in Parkinsonian patients. *Neuroimage*, 66, 301-310.
- Martin, W. R., Wieler, M. and Gee, M. (2008). Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology*, 70(16 Pt 2), 1411-1417.
- Masland, R. H. (2001). The fundamental plan of the retina. *Nat Neurosci*, 4(9), 877-886.
- Masland, R. H. (2012). The neuronal organization of the retina. *Neuron*, 76(2), 266-280.
- Mason, C. and Kandel, E. R. (1991). *Central visual pathways*: New York: Elsevier.
- May, P. J. and Hall, W. C. (1984). Relationships between the nigrotectal pathway and the cells of origin of the predorsal bundle. *The Journal of Comparative Neurology*, 226, 357-376.
- May, P. J., McHaffie, J. G., Stanford, T. R., Jiang, H., Costello, M. G., Coizet, V., Hayes, L. M., Haber, S. N. and Redgrave, P. (2009). Tectonigral projections in the primate: a pathway for pre-attentive sensory input to midbrain dopaminergic neurons. *Eur J Neurosci*, 29(3), 575-587.
- McHaffie, J. G., Jiang, H., May, P. J., Coizet, V., Overton, P. G., Stein, B. E. and Redgrave, P. (2006). A direct projection from superior colliculus to substantia nigra pars compacta in the cat. *Neuroscience*, 138(1), 221-234.
- McHaffie, J. G., Stanford, T. R., Stein, B. E., Coizet, V. and Redgrave, P. (2005). Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 28(8), 401-407.
- McKendrick, A. M., Sampson, G. P., Walland, M. J. and Badcock, D. R. (2007). Contrast sensitivity changes due to glaucoma and normal aging: low-spatial-frequency losses in both magnocellular and parvocellular pathways. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 48(5), 2115-2122.



- Meara, J., Bhowmick, B. K. and Hobson, P. (1999). Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing*, 28(2), 99-102.
- Meissner, W. G. (2012). When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs. *Rev Neurol (Paris)*, 168(11), 809-814.
- Melzer, T. R., Watts, R., MacAskill, M. R., Pearson, J. F., Rueger, S., Pitcher, T. L., Livingston, L., Graham, C., Keenan, R., Shankaranarayanan, A., Alsop, D. C., Dalrymple-Alford, J. C. and Anderson, T. J. (2011). Arterial spin labelling reveals an abnormal cerebral perfusion pattern in Parkinson's disease. *Brain*, 134(Pt 3), 845-855.
- Meng, L., Dunckley, E. D. and Xu, X. (2015). Effects of a single dose levodopa on heart rate variability in Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 95(7), 493-495.
- Merigan, W. H. and Eskin, T. A. (1986). Spatio-temporal vision of macaques with severe loss of P beta retinal ganglion cells. *Vision Res*, 26(11), 1751-1761.
- Merigan, W. H. and Maunsell, J. H. (1990). Macaque vision after magnocellular lateral geniculate lesions. *Vis Neurosci*, 5(4), 347-352.
- Merigan, W. H. and Maunsell, J. H. (1993). How parallel are the primate visual pathway ? *Annu Rev Neurosci*, 16 369-402.
- Middleton, F. A. and Strick, P. L. (1996). The temporal lobe is a target of output from the basal ganglia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93.
- Middleton, F. A. and Strick, P. L. (2000). Basal ganglia output and cognition: evidence from anatomical, behavioral, and clinical studies. *Brain Cogn*, 42(2), 183-200.
- Mink, J. W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol*, 50(4), 381-425.
- Miri, S., Glazman, S., Mylin, L. and Bodis-Wollner, I. (2016). A combination of retinal morphology and visual electrophysiology testing increases diagnostic yield in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 22 Suppl 1, S134-137.
- Montgomery, E. B., Jr. (1999). Deep brain stimulation reduces symptoms of Parkinson disease. *Cleve Clin J Med*, 66(1), 9-11.
- Moschovakis, A. K. (1996). The superior colliculus and eye movement control. *Curr Opin Neurobiol*, 6(6), 811-816.
- Mosimann, U. P., Mather, G., Wesnes, K. A., O'Brien, J. T., Burn, D. J. and McKeith, I. G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091-2096.
- Mounayar, S., Boulet, S., Tandé, D., C., J., Pessiglione, M., Hirsch, E. C., Féger, J., Savasta, M., François, C. and Tremblay, L. (2007). A new model to study compensatory mechanisms in MPTP-treated monkeys exhibiting recovery. *Brain*, 2007(130), 2898-2914.
- Movement-Disorder-Society-Task-on-Rating-Scales-for-Parkinson's-Disease (2003). The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): status and recommendations. *Mov Disord*, 18(7), 738-750.
- Muller, T., Kuhn, W., Buttner, T. and Przuntek, H. (1997). Distorted colour discrimination in Parkinson's disease is related to severity of the disease. *Acta Neurol Scand*, 96(5), 293-296.

- Munoz, D. P. and Coe, B. C. (2011). Saccade, search and orient--the neural control of saccadic eye movements. *Eur J Neurosci*, 33(11), 1945-1947.
- Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J. D. and Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, 65(8), 1239-1245.
- Najafi, M. R., Chitsaz, A., Askarian, Z. and Najafi, M. A. (2013). Quality of sleep in patients with Parkinson's disease. *Int J Prev Med*, 4(Suppl 2), S229-233.
- Naka, K. I. and Rushton, W. A. (1968). S-potential and dark adaptation in fish. *J Physiol*, 194(1), 259-269.
- Nambu, A., Kaneda, K., Tokuno, H. and Takada, M. (2002). Organization of corticostriatal motor inputs in monkey putamen. *J Neurophysiol*, 88(4), 1830-1842.
- Nutt, J. G., Carter, J. H., Eric, S. L. and Woodward, W. R. (1997). Motor fluctuations during continuous levodopa infusions in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 12(3), 285-292.
- O'Connor, D. H., Fukui, M. M., Pinsk, M. A. and Kastner, S. (2002). Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nat Neurosci*, 5(11), 1203-1209.
- O'Sullivan, J. D. and Lees, A. J. (1999). Use of apomorphine in Parkinson's disease. *Hosp Med*, 60(11), 816-820.
- Obein, G., Knoblauch, K. and Vienot, F. (2004). Difference scaling of gloss: nonlinearity, binocularity, and constancy. *J Vis*, 4(9), 711-720.
- Obeso, J. A., Rodriguez-Oroz, M. C., Rodriguez, M., Lanciego, J. L., Artieda, J., Gonzalo, N. and Olanow, C. W. (2000). Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends Neurosci*, 23(10 Suppl), S8-19.
- Olanow, C. W., Stern, M. B. and Sethi, K. (2009). The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009). *Neurology*, 72(21 Suppl 4), S1-136.
- Osterrieth, P. A. (1944). Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory. *Archives de Psychologie*, 30, 206-356.
- Overton, P. G. (2008). Collicular dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder. *Med Hypotheses*, 70(6), 1121-1127.
- Owsley, C. (2011). Aging and vision. *Vision Res*, 51(13), 1610-1622.
- Owsley, C., Sekuler, R. and Siemsen, D. (1983). Contrast sensitivity throughout adulthood. *Vision Res*, 23(7), 689-699.
- Palmer, S. J., Eigenraam, L., Hoque, T., McCaig, R. G., Troiano, A. and McKeown, M. J. (2009). Levodopa-sensitive, dynamic changes in effective connectivity during simultaneous movements in Parkinson's disease. *Neuroscience*, 158(2), 693-704.
- Parent, A. (1990). Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci*, 13, 254-258.
- Peirce, J. W. (2007). PsychoPy--Psychophysics software in Python. *J Neurosci Methods*, 162(1-2), 8-13.
- Peirce, J. W. (2009). Generating stimuli for neuroscience using PsychoPy. *Front Neuroinform*, 15(2).
- Pelli, D. G., Robson, J. G. and Wilkins J, A. J. (1988). The design of an new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clinical Vision Sciences*, 2(3), 187-199.

- Penny, W. D., Stephan, K. E., Mechelli, A. and Friston, K. J. (2004). Comparing dynamic causal models. *Neuroimage*, 22(3), 1157-1172.
- Peran, P., Cherubini, A., Assogna, F., Piras, F., Quattrocchi, C., Peppe, A., Celsis, P., Rascol, O., Demonet, J. F., Stefani, A., Pierantozzi, M., Pontieri, F. E., Caltagirone, C., Spalletta, G. and Sabatini, U. (2010). Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*, 133(11), 3423-3433.
- Perbal, S., Couillet, J., Azouvi, P. and Pouthas, V. (2003). Relationships between time estimation, memory, attention, and processing speed in patients with severe traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 41(12), 1599-1610.
- Petit, H., A. and Vermersh, P. (1994). *La maladie de Parkinson*: Masson.
- Picillo, M., Moccia, M., Spina, E., Barone, P. and Pellecchia, M. T. (2015). Biomarkers of Parkinson's disease: recent insights, current challenges, and future prospects. *Journal of Parkinsonism and Restless Legs Syndrome*, 6, 1-13.
- Pinto, S., Cardoso, R., Sadat, J., Guimaraes, I., Mercier, C., Santos, H., Atkinson-Clement, C., Carvalho, J., Welby, P., Oliveira, P., D'Imperio, M., Frota, S., Letanneux, A., Vigario, M., Cruz, M., Martins, I. P., Viallet, F. and Ferreira, J. J. (2016). Dysarthria in individuals with Parkinson's disease: a protocol for a binational, cross-sectional, case-controlled study in French and European Portuguese (FraLusoPark). *BMJ Open*, 6(11), e012885.
- Pokorny, J. and Smith, V. C. (1997). Psychophysical signatures associated with magnocellular and parvocellular pathway contrast gain. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*, 14(9), 2477-2486.
- Pollak, P. and Krack, P. (2007). *Deep brain stimulation for movement disorders*. Parkinson's disease and movement disorders. In: J. J. T. Jankovic, E. Philadelphia: Lippincott W. & Wilkins: 271-279.
- Polyak, S. L. (1941). *The Retina*: Chicago: University of Chicago.
- Poncelet, B. P., Wedeen, V. J., Weisskoff, R. M. and Cohen, M. S. (1992). Brain parenchyma motion: measurement with cine echo-planar MR imaging. *Radiology*, 185(3), 645-651.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L., Wolters, E. and Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*, 56(2), 173-181.
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Twisk, J. W., Wolters, E. and Berendse, H. W. (2009). Hyposmia and executive dysfunction as predictors of future Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, 24(7), 1060-1065.
- Pont-Sunyer, C., Hotter, A., Caig, C., Seppi, K., Compta, Y., Katzenschlager, R., Mas, N., Hofeneder, D., Brücke, T., Bayés, A., Wenzel, K., Infante, J., Zach, H., Pirker, W., Posada, I. J., Alvarez, R., Ispierto, L., De Fabreques, O., Callen, A., Palasi, A., Aguilar, M., Marti, M. J., Valdeoriola, F., Salamero, M., Poewe, W. and Tolosa, E. (2015). The onset of nonmotor symptoms in Parkinson's disease (the ONSET PD study). *Mov Disord*, 30(2), 229-237.
- Postuma, R. B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C. W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A. E., Halliday, G., Goetz, C. G., Gasser, T., Dubois, B., Chan, P., Bloem, B. R., Adler, C. H. and Deuschl, G. (2015). MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 30(12), 1591-1601.

- Postuma, R. B., Gagnon, J. F., Vendette, M., Fantini, M. L., Massicotte-Marquez, J. and Montplaisir, J. (2009). Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 72(15), 1296-1300.
- Postuma, R. B., Lang, A. E., Massicotte-Marquez, J. and Montplaisir, J. (2006). Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*, 66(6), 845-851.
- Pourcho, R. G. (1982). Dopaminergic amacrine cells in the cat retina. *Brain Res*, 252(1), 101-109.
- R Core Team (2015). *R : A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
- Rahimi, J., Milenkovic, I. and Kovacs, G. G. (2015). Patterns of Tau and alpha-Synuclein Pathology in the Visual System. *J Parkinsons Dis*, 5(2), 333-340.
- Ramanoel, S., Kauffmann, L., Cousin, E., Dojat, M. and Peyrin, C. (2015). Age-Related Differences in Spatial Frequency Processing during Scene Categorization. *PLoS One*, 10(8), e0134554.
- Redgrave, P., Marrow, L. and Dean, P. (1992). Topographical organization of the nigrotectal projection in rat: evidence for segregated channels. *Neuroscience*, 50(3), 571-595.
- Redgrave, P., Marrow, L. P. and Dean, P. (1992). Anticonvulsant role of nigrotectal projection in the maximal electroshock model of epilepsy--II. Pathways from substantia nigra pars lateralis and adjacent peripeduncular area to the dorsal midbrain. *Neuroscience*, 46(2), 391-406.
- Redgrave, P., Prescott, T. J. and Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, 89(4), 1009-1023.
- Regan, D. and Maxner, C. (1987). Orientation-selective visual loss in patients with Parkinson's disease. *Brain*, 110 ( Pt 2), 415-432.
- Regan, D. and Neima, D. (1984). Low-contrast letter charts in early diabetic retinopathy, ocular hypertension, glaucoma, and Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol*, 68(12), 885-889.
- Repka, M. X., Claro, M. C., Loupe, D. N. and Reich, S. G. (1996). Ocular motility in Parkinson's disease. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 33(3), 144-147.
- Rey, A. (1941). The psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Problems. *Archives de Psychologie*, 28, 215-285.
- Rizzo, M., Anderson, S. W., Dawson, J. and Nawron, M. (2000). Vision and cognition in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 38, 1157-1169.
- Ro, T., Shelton, D., Lee, O. L. and Chang, E. (2004). Extrageniculate mediation of unconscious vision in transcranial magnetic stimulation-induced blindsight. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 101(26), 9933-9935.
- Rodieck, R. W. and Watanabe, M. (1993). Survey of the morphology of macaque retinal ganglion cells that project to the pretectum, superior colliculus, and parvocellular laminae of the lateral geniculate nucleus. *J Comp Neurol*, 338(2), 289-303.
- Roland, B. L. and Sawchenko, P. E. (1993). Local origins of some GABAergic projections to the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus in the rat. *J Comp Neurol*, 332(1), 123-143.

- Rolland, M., Carcenac, C., Overton, P. G., Savasta, M. and Coizet, V. (2013). Enhanced visual responses in the superior colliculus and subthalamic nucleus in an animal model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 252, 277-288.
- Rorden, C. and Brett, M. (2000). Stereotaxic display of brain lesions. *Behav Neurol*, 12(4), 191-200.
- Ross, G. W., Petrovithc, H., Abott, A., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., Launer, L. and White, L. R. (2007). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 36(2), 167-173.
- Rowe, J., Stephan, K. E., Friston, K., Frackowiak, R., Lees, A. and Passingham, R. (2002). Attention to action in Parkinson's disease: impaired effective connectivity among frontal cortical regions. *Brain*, 125(Pt 2), 276-289.
- Rowe, J. B. (2010). Connectivity Analysis is Essential to Understand Neurological Disorders. *Front Syst Neurosci*, 4.
- Rubio, A., Van Oudenhove, L., Pellissier, S., Ly, H. G., Dupont, P., Lafaye de Micheaux, H., Tack, J., Dantzer, C., Delon-Martin, C. and Bonaz, B. (2015). Uncertainty in anticipation of uncomfortable rectal distension is modulated by the autonomic nervous system - A fMRI study in healthy volunteers. *NeuroImage* 107, 10-22.
- Rupp, J., Dziedzic, M., Blekher, T., West, J., Hui, S., Wojcieszek, J., Saykin, A. J., Kareken, D. A. and Foroud, T. (2012). Comparison of vertical and horizontal saccade measures and their relation to gray matter changes in premanifest and manifest Huntington disease. *J Neurol*, 259(2), 267-276.
- Sagliocco, L., Bandini, F., Pierantozzi, M., Mari, Z., Tzelepi, A., Ko, C., Gulzar, J. and Bodis-Wollner, I. (1997). Electrophysiological evidence for visuocognitive dysfunction in younger non Caucasian patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm*, 104(4-5), 427-439.
- Saint-Cyr, J. A., Taylor, A. E. and Nicholson, K. (1995). Behavior and the basal ganglia. *Adv Neurol*, 65, 1-28.
- Saint-Cyr, J. A., Ungerleider, L. G. and Desimone, R. (1990). Organization of visual cortical inputs to the striatum and subsequent outputs to the pallido-nigral complex in the monkey. *J Comp Neurol*, 298(2), 129-156.
- Sanders, J. A., Lewine, J. D. and Orrison, W. W. J. (1996). Comparison of primary motor cortex localization using functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography. *Human Brain Mapping*, 4(1), 47-57.
- Sato, S., Mizuno, Y. and Hattori, N. (2005). Urinary 7-hydroxydeoxyguanosine levels as a biomarker for progression of Parkinson's disease. *Neurology*, 64(6), 1081-1083.
- Schenck, C. H., Boeve, B. F. and Mahowald, M. W. (2013). Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med*, 14(8), 744-748.
- Schiller, P. H. and Malpeli, J. G. (1977). Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *J Neurophysiol*, 40(2), 428-445.
- Schneider, J. S. (1986). Interactions between the basal ganglia, the pontine parabrachial region, and the trigeminal system in cat. *Neuroscience*, 19, 411-425.

- Schneider, K. A. and Kastner, S. (2005). Visual responses of the human superior colliculus: a high-resolution functional magnetic resonance imaging study. *J Neurophysiol*, 94(4), 2491-2503.
- Schneider, K. A. and Kastner, S. (2009). Effects of sustained spatial attention in the human lateral geniculate nucleus and superior colliculus. *J Neurosci*, 29(6), 1784-1795.
- Schneider, K. A., Richter, M. C. and Kastner, S. (2004). Retinotopic organization and functional subdivisions of the human lateral geniculate nucleus: a high-resolution functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 24(41), 8975-8985.
- Schrag, A., Jahanshahi, M. and Quinn, N. (2000). How does Parkinson's disease affect quality of life? A comparison with quality of life in the general population. *Mov Disord*, 15(6), 1112-1118.
- Schultz, S. R., Kitamura, K., Post-Uiterweer, A., Krupic, J. and Hausser, M. (2009). Spatial pattern coding of sensory information by climbing fiber-evoked calcium signals in networks of neighboring cerebellar Purkinje cells. *J Neurosci*, 29(25), 8005-8015.
- Sefton, A. J. and Dreher, B. (1995). *Visual system.*, G. Paxinos.
- Seghier, M. L., Zeidman, P., Neufeld, N. H., Leff, A. P. and Price, C. J. (2010). Identifying abnormal connectivity in patients using dynamic causal modeling of fMRI responses. *Front Syst Neurosci*, 4(142).
- Seppi, K. and Poewe, W. (2010). Brain magnetic resonance imaging techniques in the diagnosis of parkinsonian syndromes. *Neuroimaging Clin N Am*, 20(1), 29-55.
- Sherman, S. M. and Guillery, R. W. (2006). *Exploring the Thalamus and Its Role in Cortical Function*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Sherman, S. M. and Koch, C. (1986). The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Exp Brain Res*, 63(1), 1-20.
- Shults, C. W. (2006). Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(6), 1661-1668.
- Silkis, I. (2007). A hypothetical role of cortico-basal ganglia-thalamocortical loops in visual processing. *Biosystems*, 89(1-3), 227-235.
- Silva, M. F., Faria, P., Regateiro, F. S., Fiorjz, V., Janeiro, C., Freire, A. and Castelo-Branco, M. (2005). Independent pattern of damage within magno-, parvo- and koniocellular pathway in Parkinson's disease. *Brain*, 128, 2260-2271.
- Skidmore, F., Korenkevych, D., Liu, Y., He, G., Bullmore, E. and Pardalos, P. M. (2011). Connectivity brain networks based on wavelet correlation analysis in Parkinson fMRI data. *Neurosci Lett*, 499(1), 47-51.
- Skottun, B. C. and Skoykes, J. R. (2011). On identifying magnocellular and parvocellular responses on the basis of contrast-response functions. *Schizophrenia Bulletin*, 37(1), 23-26.
- Smith, Y., Raju, D. V., Pare, J. F. and Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends Neurosci*, 27(9), 520-527.
- Snellen, H. (1862). Probebuchstaben zur Bestimmung der Sehschärfe. *Utrecht*.
- Snider, S. R., Fahn, S., Isgreen, W. P. and Cote, L. J. (1976). Primary sensory symptoms in parkinsonism. *Neurology*, 26(5), 423-429.

- Snowden, R., Thompson, P. and Troschianko, T. (2012). *Basic vision, an introduction to visual perception - revised edition*: Oxford University Press.
- Sommer, M. A. and Wurtz, R. H. (2000). Composition and topographic organization of signals sent from the frontal eye field to the superior colliculus. *J Neurophysiol*, 83(4), 1979-2001.
- Sparks, D. L. (1988). Saccadic command signals in the superior colliculus: implications for sensorimotor transformations. *Can J Physiol Pharmacol*, 66(4), 527-531.
- Sparks, D. L. (2002). The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat Rev Neurosci*, 3(12), 952-964.
- Sparks, D. L. and Hartwich-Young, R. (1989). The deep layers of the superior colliculus. *Rev Oculomot Res*, 3, 213-255.
- Spear, P. D., Moore, R. J., Kim, C. B., Xue, J. T. and Tumosa, N. (1994). Effects of aging on the primate visual system: spatial and temporal processing by lateral geniculate neurons in young adult and old rhesus monkeys. *J Neurophysiol*, 72(1), 402-420.
- Sporns, O. (2007). "Brain connectivity." from [http://www.scholarpedia.org/article/Brain\\_connectivity](http://www.scholarpedia.org/article/Brain_connectivity).
- Sprengelmeyer, R., Young, A. W., Mahn, K., Schroeder, U., Woitalla, D., Buttner, T., Kuhn, W. and Przuntek, H. (2003). Facial expression recognition in people with medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 41(8), 1047-1057.
- Stamey, W., Davidson, A. and Jankovic, J. (2008). Shoulder pain: a presenting symptom of Parkinson disease. *J Clin Rheumatol*, 14(4), 253-254.
- Stein, B. E. and Meredith, A. (1993). *The Merging of the Senses*: MIT Press.
- Stein, B. E., Stanford, T. R. and Rowland, B. A. (2009). The neural basis of multisensory integration in the midbrain: its organization and maturation. *Hear Res*, 258(1-2), 4-15.
- Stephan, K. E., Penny, W. D., Moran, R. J., den Ouden, H. E., Daunizeau, J. and Friston, K. J. (2010). Ten simple rules for dynamic causal modeling. *Neuroimage*, 49(4), 3099-3109.
- Stoessl, A. J., Lehericy, S. and Strafella, A. P. (2014). Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *The Lancet*, 384(9942).
- Suchowersky, O., Reich, S., Perlmutter, J., Zesiewicz, T., Gronseth, G. and Weiner, W. J. (2006). Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 66(7), 968-975.
- Sylvester, R., Jiosephs, O., Driver, J. and Rees, G. (2007). Visual fMRI Responses in Human Superior Colliculus Show a Temporal-Nasal Asymmetry That Is Absent in Lateral Geniculate and Visual Cortex. *J Neurophysiol*, 97, 1495-1502.
- Takada, M., Itoh, K., Yasui, Y., Sugimoto, T. and Mizuno, N. (1985). Topographical projections from the posterior thalamic regions to the striatum in the cat, with reference to possible tecto-thalamo-striatal connections. *Exp Brain Res*, 60(2), 385-396.
- Takada, M., Tokuno, H., Ikai, Y. and Mizuno, N. (1994). Direct projections from the entopeduncular nucleus to the lower brainstem in the rat. *J Comp Neurol*, 342(3), 409-429.

- Takakusaki, K., Saitoh, K., Harada, H. and Kashiwayanagi, M. (2004). Role of basal ganglia-brainstem pathways in the control of motor behaviors. *Neurosci Res*, 50(2), 137-151.
- Tanner, C. M., Kamel, F., Ross, G. W., Hoppin, J. A., Goldman, S. M., Korell, M., Marras, C., Bhudhikanok, G. S., Kasten, M., Chade, A. R., Comyns, K., Richards, M. B., Meng, C., Priestley, B., Fernandez, H. H., Cambi, F., Umbach, D. M., Blair, A., Sandler, D. P. and Langston, J. W. (2011). Rotenone, Paraquat, and Parkinson's Disease. *Environmental Health Perspectives*, 119(6), 866-872.
- Tardif, E. and Clarke, S. (2002). Commissural connections of human superior colliculus. *Neuroscience*, 111(2), 363-372.
- Tartaglione, A., Pizio, N., Bino, G., Spadavecchia, L. and Favale, E. (1984). VEP changes in Parkinson's disease are stimulus dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47(3), 305-307.
- Tatton, W. G., Kwan, M. M., Verrier, M. C., Seniuk, N. A. and Theriault, E. (1990). MPTP produces reversible disappearance of tyrosine hydroxylase-containing retinal amacrine cells. *Brain Res*, 527(1), 21-31.
- Temel, Y., Blokland, A., Steinbusch, H. W. and Visser-Vandewalle, V. (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol*, 76(6), 393-413.
- Terao, Y., Fukuda, H., Ugawa, Y. and Hikosaka, O. (2013). New perspectives on the pathophysiology of Parkinson's disease as assessed by saccade performance: a clinical review. *Clin Neurophysiol*, 124(8), 1491-1506.
- Terao, Y., Fukuda, H., Yugeta, A., Hikosaka, O., Nomura, Y., Segawa, M., Hanajima, R., Tsuji, S. and Ugawa, Y. (2011). Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease - changes in three major drives converging on the superior colliculus. *Neuropsychologia*, 49(7), 1794-1806.
- Tessier-Lavigne, M. (1991). *Phototransduction and information processing in the retina*: Appleton and Lange, East Connecticut.
- Tolosa, E. (2007). Movement disorders: advances on many fronts. *Lancet Neurol*, 6(1), 7-8.
- Tolosa, E., Compta, Y. and Gaig, C. (2007). The premotor phase of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13 Suppl, S2-7.
- Tootell, R. B., Reppas, J. B., Kwong, K. K., Malach, R., Born, R. T. and Brady, T. J. (1995). Functional analyses of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J Neurosci*, 15, 3215-3230.
- Torrizi, S. J., Lieberman, M. D., Bookheimer, S. Y. and Altshuler, L. L. (2013). Advancing understanding of affect labeling with dynamic causal modeling. *Neuroimage*, 82, 481-488.
- Turjanski, N. and Lees, A. J. (1990). [Apomorphine in the treatment of Parkinson's disease]. *Medicina (B Aires)*, 50(4), 365-368.
- Uc, E. Y., Rizzo, M., Anderson, S. W., Qian, S., Rodnitzky, R. L. and Dawson, J. D. (2005). Visual dysfunction in Parkinson disease without dementia. *Neurology*, 65(12), 1907-1913.
- Ungerleider, L. G. and Haxby, J. V. (1994). 'What' and 'where' in the human brain. *Curr Opin Neurobiol*, 4(2), 157-165.



- Ungerstedt, U. (1968). 6-Hydroxy-dopamine induced degeneration of central monoamine neurons. *Eur J Pharmacol*, 5(1), 107-110.
- Urwyler, P., Nef, T., Killen, A., Collerton, D., Thomas, A., Burn, D., McKeith, I. and Mosimann, U. P. (2014). Visual complaints and visual hallucinations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 20(3), 318-322.
- Urwyler, P., Nef, T., Muri, R. M., Killen, A., Collerton, D., Burn, D., McKeith, I. and Mosimann, U. P. (2015). Patient and Informant Views on Visual Hallucinations in Parkinson Disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 23(9), 970-976.
- Vaillancourt, D. E., Spraker, M. B., Prodoehl, J., Abraham, I., Corcos, D. M., Zhou, X. J., Comella, C. L. and Little, D. M. (2009). High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology*, 72(16), 1378-1384.
- Van der Werf, Y. D., Witter, M. P. and Groenewegen, H. J. (2002). The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Brain Res Rev*, 39(2-3), 107-140.
- van Eimeren, T., Monchi, O., Ballanger, B. and Strafella, A. P. (2009). Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*, 66(7), 877-883.
- van Stockum, S., MacAskill, M., Anderson, T. and Dalrymple-Alford, J. (2008). Don't look now or look away: two sources of saccadic disinhibition in Parkinson's disease? *Neuropsychologia*, 46(13), 3108-3115.
- Vanderheyden, J.-E. and Bouilliez, D.-J. (2004). *Traiter le Parkinson, Prise en charge globale et multidisciplinarité*: De Boeck.
- Veeriah, S., Morris, L. G., Solit, D. and Chan, T. A. (2010). The familial Parkinson disease gene PARK2 is a multisite tumor suppressor on chromosome 6q25.2-27 that regulates cyclin E. *Cell Cycle*, 9(8), 1451-1452.
- Ventre, J., Zee, D. S., Papageorgiou, H. and Reich, S. (1992). Abnormalities of predictive saccades in hemi-Parkinson's disease. *Brain*, 115 ( Pt 4), 1147-1165.
- Vérin, M. and Defebvre, L. (2011). *La maladie de Parkinson*. Paris, M. D. Vérin, L.: Monographie, Elsevier-Masson.
- Viallet, F., Gayraud, D., Bonnefoi, B., Reni, L. and Aurenty, R. (2010). *Maladie de Parkinson: aspects cliniques, diagnostics et thérapeutiques*: EMC 17-060-A-50, Masson.
- Vila, M. and Przedborski, S. (2004). Genetic clues to the pathogenesis of Parkinson's disease. *Nat Med*, 10 Suppl, S58-62.
- Vincent, T., Badillo, S., Risser, L., Chaari, L., Bakhous, C., Forbes, F. and Ciuciu, P. (2014). Flexible multivariate hemodynamics fMRI data analyses and simulations with PyHRF. *Front Neurosci*, 8, 67.
- Vossel, S., Weidner, R., Driver, J., Friston, K. J. and Fink, G. R. (2012). Deconstructing the architecture of dorsal and ventral attention systems with dynamic causal modeling. *J Neurosci*, 32(31), 10637-10648.
- Wall, M. B., Walker, R. and Smith, A. T. (2009). Functional imaging of the human superior colliculus: an optimised approach. *Neuroimage*, 47(4), 1620-1627.
- Wandell, B. A. (1995). *Foundations of Vision*: Sunderland, LA: Sinauer.

- Wang, L., Kuroiwa, Y. and Kamitani, T. (1999). Visual event-related potential changes at two different tasks in nondemented Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 164, 139-147.
- Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y. and Leventhal, A. G. (2005). Degradation of signal timing in cortical areas V1 and V2 of senescent monkeys. *Cereb Cortex*, 15(4), 403-408.
- Wechsler, D. (1939). *The Measurement of Adult Intelligence* Baltimore Williams & Witkins: 229.
- Weil, R. S., Schrag, A. E., Warren, J. D., Crutch, S. J., Lees, A. J. and Morris, H. R. (2016). Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain*.
- Weiskrantz, L. (1986). *A case study and implications*. Oxford: Oxford University press.
- Weiskrantz, L., Warrington, E., Sanders, M. and Marshall, J. (1974). Visual capacity in hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain*, 97, 709-728.
- Westbroek, W., Gustafson, A. M. and Sidransky, E. (2011). Exploring the link between glucocerebrosidase mutations and parkinsonism. *Trends Mol Med*, 17(9), 485-493.
- White, B. J., Marino, R. A., Boehnke, S. E., Itti, L., Theeuwes, J. and Munoz, D. P. (2013). Competitive integration of visual and goal-related signals on neuronal accumulation rate: a correlate of oculomotor capture in the superior colliculus. *J Cogn Neurosci*, 25(10), 1754-1768.
- White, O. B., Saint-Cyr, J. A., Tomlinson, R. D. and Sharpe, J. A. (1983). Ocular motor deficits in Parkinson's disease. II. Control of the saccadic and smooth pursuit systems. *Brain*, 106 (Pt 3), 571-587.
- Witkovsky, P. (2004). Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol*, 108(1), 17-40.
- Witt, K., Daniels, C. and Volkmann, J. (2012). Factors associated with neuropsychiatric side effects after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S168-170.
- Wood, M. F., Nguyen, F. N., Okun, M. S., Rodriguez, R. L., Foote, K. D. and Fernandez, H. H. (2010). The effect of deep brain stimulation surgery on repetitive behavior in Parkinson patients: A case series. *Neurocase*, 16(1), 31-36.
- Wu, T., Wang, L., Chen, Y., Zhao, C., Li, K. and Chan, P. (2009). Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 460(1), 6-10.
- Wurtz, R. H. and Albano, J. E. (1980). Visual-motor function of the primate superior colliculus. *Annu Rev Neurosci*, 3, 189-226.
- Wurtz, R. H. and Goldberg, M. E. (1972). The role of the superior colliculus in visually-evoked eye movements. *Bibl Ophthalmol*, 82, 149-158.
- Wurtz, R. H., McAlonan, K., Cavanaugh, J. and Berman, R. A. (2011). Thalamic pathways for active vision. *Trends Cogn Sci*, 15(4), 177-184.
- Yang, Y., Liang, Z., Li, G., Wang, Y., Zhou, Y. and Leventhal, A. G. (2008). Aging affects contrast response functions and adaptation of middle temporal visual area neurons in rhesus monkeys. *Neuroscience*, 156(3), 748-757.
- Yang, Y., Zhang, J., Liang, Z., Li, G., Wang, Y., Ma, Y., Zhou, Y. and Leventhal, A. G. (2009). Aging affects the neural representation of speed in Macaque area MT. *Cereb Cortex*, 19(9), 1957-1967.

- Yasui, Y., Nakano, K., Kayahara, T. and Mizuno, N. (1991). Non-dopaminergic projections from the substantia nigra pars lateralis to the inferior colliculus in the rat. *Brain Res*, 559(1), 139-144.
- Yelnick, J. (2006). Anatomie structurale et fonctionnelle des ganglions de la base. *L'Encéphale*, 32(2), 3-9.
- Yelnick, J. (2008). Modeling the organization of the basal ganglia. Une modélisation de l'organisation des ganglions de la base. *Revue Neurologique*, 164, 969-976.
- Ylikoski, A., Martikainen, K., Sieminski, M. and Partinen, M. (2017). Sleeping difficulties and health-related quality of life in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 135(4), 459-468.
- Yu, J. G., Feng, Y. F., Xiang, Y., Huang, J. H., Savini, G., Parisi, V., Yang, W. J. and Fu, X. A. (2014). Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One*, 9(1), e85718.
- Yu, S., Wang, X., Fu, Y., Zhang, L., Ma, Y., Wang, Y. and Zhou, Y. (2005). Effects of age on latency and variability of visual response in monkeys. *Chinese Science Bulletin*, 50(11), 1163-1165.
- Yuan, H., Zhang, Z. W., Liang, L. W., Shen, Q., Wang, X. D., Ren, S. M., Ma, H. J., Jiao, S. J. and Liu, P. (2010). Treatment strategies for Parkinson's disease. *Neurosci Bull*, 26(1), 66-76.
- Zagnoli, F. and Rouhart, F. (2006). *Maladie de Parkinson: Doin*.
- Zeki, S. (1993). *A vision of the brain*: Blackwell, Oxford
- Zeki, S. M. (1978). Functional specialisation in the visual cortex of the rhesus monkey. *Nature*, 274(5670), 423-428.
- Zhang, P., Zhou, H., Wen, W. and He, S. (2015). Layer-specific response properties of the human lateral geniculate nucleus and superior colliculus. *Neuroimage*, 111, 159-166.
- Ziemssen, T. and Reichmann, H. (2007). Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 13(6), 323-332.

## **LISTE DES ANNEXES**

---

*Annexe 1 : Article sur les « Effets du vieillissement normal sur le traitement des bas niveaux de contraste ».*

*Annexe 2 : Réponses perceptuelles au contraste de luminance individuelles pour chaque groupe d'âge.*

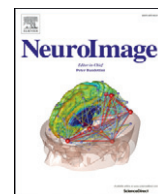
*Annexe 3 : Débit sanguin cérébral (DSC) mesuré au sein des trois ROIs pour chaque patient parkinsonien.*

*Annexe 4 : Curriculum vitae.*



***Annexe 1 : Article sur les « Effets du vieillissement normal sur le traitement des bas niveaux de contraste ».***





## Effects of aging on low luminance contrast processing in humans



Emmanuelle Bellot<sup>a,b</sup>, Véronique Coizet<sup>a,b</sup>, Jan Warnking<sup>a,b</sup>, Kenneth Knoblauch<sup>d,e</sup>,  
Elena Moro<sup>a,b,c</sup>, Michel Dojat<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> INSERM, U1216, F-38000, Grenoble, France

<sup>b</sup> Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, GIN, F-38000, Grenoble, France

<sup>c</sup> CHU de Grenoble, Hôpital Michallon, F-38000, Grenoble, France

<sup>d</sup> INSERM U1208, Stem Cell and Brain Research Institute, F-69675, Bron, France

<sup>e</sup> Univ. Lyon 1, F-69000, Lyon, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 15 April 2016

Accepted 26 June 2016

Available online 1 July 2016

#### Keywords:

Human vision

Superior colliculus

Neuroimaging

fMRI

Psychophysics

### ABSTRACT

Luminance contrast is a fundamental visual cue. Using a dedicated neuroimaging framework, we sought to characterize typical Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) responses in two subcortical regions, the superior colliculus (SC) and the lateral geniculate nucleus (LGN), and V1, the primary visual cortex area, and how they change over the lifespan. For imaging subcortical activity related to luminance contrast modulation, specific measurements were introduced to rule out possible signal contamination by cardiovascular activity and vascular alterations with age that could hamper the BOLD signal interpretation. Clearly, BOLD responses increased in these three regions with luminance contrast, with a statistically significant diminution in LGN and V1 for older compared to younger participants, while basal perfusion remained unchanged. Additionally, perceptual responses, as assessed with psychophysical experiments, were highly correlated to BOLD measures in the three studied regions. Taken together, fMRI and psychophysics results indicate an alteration of luminance contrast processing with normal aging. Based on this knowledge we can better recognize when age-related brain changes vary from these expectations especially during neurodegenerative diseases progression where the functioning of subcortical structures is altered. The proposed fMRI-physchophysics methodology allows performing such investigation.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

### Introduction

Besides cognitive impairments, visual deficits, frequently reported in normal aging, may impact daily life. Age-related visual decreases, including loss in sensitivity to motion, spatial frequency processing or luminance contrast sensitivity, are not solely due to changes in the optical properties of the eye (Elliott et al., 1990; Owsley, 2011). They probably result also from age-related neuronal changes occurring along the visual pathway, at retinal (photoreceptors and ganglion cells degeneration), subcortical and cortical levels. Indeed, electrophysiological studies in animal models demonstrate that many aspects of neural and behavioral responses, such as latency (Wang et al., 2005; Yu et al., 2005; Ball et al., 2007), color discrimination (Knoblauch et al., 1987, 2001), motion/speed tuning (Atchley and Andersen, 1998; Yang et al., 2009b) and

contrast sensitivity (Yang et al., 2008a), change with aging along the multiple stages of the visual pathway. Knowledge about how in human, subcortical and cortical processing of retinal information is affected by normal aging is still missing.

Information from the retina is processed through two main pathways: the parvocellular (P) and magnocellular (M) pathways. Whereas the P pathway is responsive to chromatic and static stimulation of high spatial frequency and underlies form and chromatic discrimination along the L–M axis, the M pathway responds to achromatic stimuli with low spatial and high temporal frequencies and underlies motion and depth information processing. The majority of axons of the retinal ganglion cells (90%) that leaves the eye via the optic nerve projects to the Lateral Geniculate Nucleus (LGN), a small (5–10 mm) primary thalamic relay between the retina and the visual cortex (Sherman and Guillery, 2006). M and P pathways are mostly represented in the LGN (Felleman and Van Essen, 1991) and connected to corresponding sublayers in the primary visual area (V1). In addition to retinal afferent, LGN receives strong cortico-thalamic feedback projections from V1 (Sherman and Koch, 1986; Sherman and Guillery, 2006). This pathway is called the “retino-geniculo-striate” route. In parallel, a minority of fibers originating from the retina takes a secondary route and reaches the

\* Corresponding author at: Grenoble Institut des Neurosciences, INSERM U836, Bâtiment Edmond Safra, Chemin Fortuné Ferrini, 38700 La Tronche FR, France.

E-mail addresses: [emmanuelle.bellot@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:emmanuelle.bellot@univ-grenoble-alpes.fr) (E. Bellot), [veronique.coizet@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:veronique.coizet@univ-grenoble-alpes.fr) (V. Coizet), [jan.warnking@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:jan.warnking@univ-grenoble-alpes.fr) (J. Warnking), [ken.knoblauch@inserm.fr](mailto:ken.knoblauch@inserm.fr) (K. Knoblauch), [emoro@chu-grenoble.fr](mailto:emoro@chu-grenoble.fr) (E. Moro), [Michel.Dojat@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:Michel.Dojat@univ-grenoble-alpes.fr) (M. Dojat).



superficial layers of the Superior Colliculus (SC) (Kuypers and Lawrence, 1967; Hendrickson et al., 1970; Schiller and Malpeli, 1977). Additionally, these layers receive inputs from the striate and extrastriate cortex (Wilson and Toyne, 1970; Benevento and Fallon, 1975; Benevento and Yoshida, 1981; Fries, 1984) and the frontal eye field (Kuypers and Lawrence, 1967; Kunzle and Akert, 1977). There is also a projection coming from the dorsal and ventral LGN (Benevento and Fallon, 1975), especially from its M layers. In these layers visual neurons are organized in a topographical manner (DuBois and Cohen, 2000; Schneider and Kastner, 2005; Kaytal et al., 2010) and respond to transient or moving visual stimuli (Schiller and Koerner, 1971; Cynader and Berman, 1972; Marrocco and Li, 1977). This second pathway, bypassing V1 and sending projections to extrastriate areas, is called the “retino-tectal” route. Compared to the well-established P pathway alteration in normal aging (Owsley et al., 1983; Elliott, 1987; Elliott et al., 1990; Elliott and Werner, 2010), the influence of age on the M pathway is less documented. Even if some studies suggest that there are no alterations of this pathway with aging (Owsley et al., 1983), selective loss of contrast sensitivity to relatively low spatial frequency has nonetheless been documented (Lux et al., 2008; Elliott and Werner, 2010; Bordaberry et al., 2012; Allard et al., 2013). These controversial results about the preservation or not of the M pathway in normal aging could, in part, be due to the fact that only psychophysical data have been available. It is of interest, then, to introduce the fMRI technique for a finer non-invasive exploration of subcortical and cortical visual information processing along the M pathway and its possible alteration with age.

Advances in fMRI technique have allowed the non-invasive functional investigation of subcortical nuclei in the human brain under certain conditions (Schneider and Kastner, 2005; Sylvester et al., 2007; Wall et al., 2009; Linzenbold et al., 2011). However, it remains difficult to measure the functional activity in SC (Poncelet et al., 1992; DuBois and Cohen, 2000) because of its small size, deep location and proximity to pulsating vascular structures that may hinder the BOLD signal measurement. Moreover, SC is highly sensitive to luminance changes with a response that rapidly saturates (Schneider and Kastner, 2005) restricting the conditions of stimulation. To overcome these difficulties, we developed a low luminance contrast varying stimulus to modulate the SC activity and accordingly, a specific fMRI setting to record and analyse the corresponding BOLD signal variations in SC, LGN and V1 regions of interest. We took specific care to rule out possible signal contamination by cardiovascular activity and vascular alterations with age. We used psychophysical tests to estimate luminance contrast perception. The strong correlation we observed between perceptual and BOLD responses clearly demonstrated the validity of our approach to non-invasively investigate the functional response of subcortical visual regions in human. We report an alteration of luminance contrast processing along the M pathway with normal aging beside the well-documented functional deficit of the P pathway. These control data and the proposed methodology allow detecting when age-related brain changes differ from these expectations in particular in neurodegenerative diseases (Rupp et al., 2012; Rolland et al., 2013; Hutchinson et al., 2014; Brace et al., 2015).

## Materials and methods

### Subjects

Thirty healthy subjects participated in this study. Three age-dependent groups were considered: *Young*, with 10 participants, 7 females,  $26 \pm 3$  years; *Middle Age*, with 10 participants, 5 females,  $47 \pm 4$  years and *Elderly*, with 10 participants, 7 females,  $65 \pm 3$  years. A visual examination by an ophthalmologist was performed for middle age and elderly participants. They had normal or corrected-to-normal vision. Participants requiring visual correction wore the MediGoggle Adult Research Set (Cambridge Research Systems Ltd., England; <http://crsltd.com/>), interchangeable prescriptive goggles suitable for use in

MR environment. All participants provided written informed consent before participating in the study and were screened according to standard MRI exclusion criteria. The study was approved by the local ethics committee (ID-RCB 2012-A00310-43).

### Psychophysical procedure

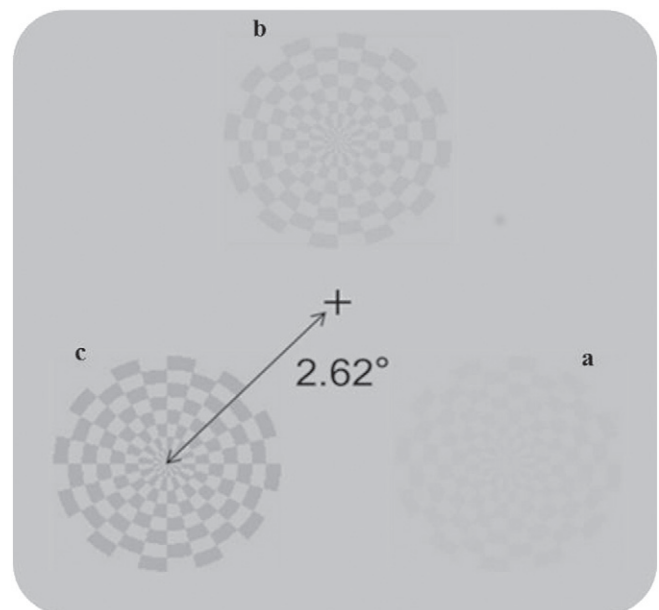
Prior to the collection of imaging data, all observers performed a Maximum Likelihood Difference Scaling (MLDS) task (Maloney and Yang, 2003; Knoblauch and Maloney, 2008, 2012) to estimate the perceived magnitude of luminance contrast changes.

### Stimuli conditions

The stimuli (Fig. 1) were composed of achromatic radial checkerboards (mean spatial frequency: 2.3 cpd, varying from 3 cpd in the center to 1.5 cpd at the periphery) with ten levels of luminance contrast from 2 to 20%, logarithmically spaced, displayed on a neutral grey background. These stimuli were generated using Matlab (MathWorks, MA, USA). A Python homemade program was used for displaying and running the experiment, using PsychoPy2 (Peirce, 2007, 2009) under the Windows 8 operating system. Spectral and luminance calibrations of the computer screen were performed with a PR650 SpectraScan Colorimeter (Photoresearch) and used for screen gamma-correction in stimulus specification. Stimuli had a mean luminance of 147 cd/m<sup>2</sup> equal to the grey background (CIE xy = 0.29, 0.30). Participants viewed the screen at a distance of 70 cm and the stimuli under a visual angle of 2.04°.

### Experiment

In a dark room, each participant performed a three session experiment. Each session consisted in a 5 min random presentation of 120 trials. On each trial, a randomly selected triad of checkerboards was presented with three luminance contrasts (a, b, c), chosen from a series of ten contrasts described above, with  $a < b < c$ . Stimulus b was always the upper stimulus in the middle, and stimuli a and c were below randomly positioned on the left or right side, respectively (see Fig. 1). Stimuli were presented for 500 ms. The observer was instructed to fixate the fixation cross and respond with no limit of time when he/she could choose which of the bottom patterns (left or right) was most similar



**Fig. 1.** MLDS experiment: example of a triad used in the psychophysical session before scanning. The observer had to fixate each pattern until he/she could choose which of the two bottom patterns (left or right) was most similar to the upper pattern with respect to the color of its interior region.

to the upper pattern with respect to the luminance contrast. The observer's response initiated the next trial. The average experiment duration was 15 min. No feedback was provided to observers. After a short period of training, observers performed the task rapidly.

### fMRI design and procedure

Subjects were presented a series of stimuli of variable luminance contrasts in each hemi-field. During the scanning run, in order to maintain and control his/her attention, the participant was instructed to fixate during the whole duration of each run the fixation cross in the center of the screen and to respond, as quickly and as accurately as possible, by pressing a button, each time the orientation of the fixation cross changed (from + to x and back to +). This task was designed in order to avoid any potential effect of unequal allocation of attention between different blocks of luminance contrast.

### Stimuli

The stimuli were composed of achromatic radial checkerboards (mean spatial frequency: 0.42 cpd) with four levels of luminance contrast (1, 3, 5 and 9%), flashing at a frequency of 4 Hz and alternatively presented in each visual hemi-field on a grey background. Contrasts below 10% were chosen because SC response is highly sensitive to contrast with a low modulation response at higher contrast stimuli (Schneider and Kastner, 2005). Moreover, stimuli with low luminance contrast and low spatial frequency stimulate preferentially the M pathway including the SC (Derrington and Lennie, 1984; Merigan and Maunsell, 1990; Denison et al., 2014; Zhang et al., 2015). Luminance contrast was defined as Michelson contrast,  $\frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}}$ , where  $L_{max}$  and  $L_{min}$  were the maximum and minimum luminance in the stimuli respectively. These stimuli were generated using Matlab (MathWorks, MA, USA) and displayed with the Psychophysics toolbox extension (Brainard, 1997; Pelli, 1997) running on the same computer as that used for the psychophysical experiments. Stimuli were back-projected using a LCD video-projector projector (Epson 7250 M, Epson Inc., Long Beach, CA) onto a translucent screen positioned at the rear of the magnet. Spectral and luminance calibrations of the display were performed with a PR650 SpectraScan Colorimeter (Photoresearch) and used for screen gamma-correction in stimulus specification. Stimuli had a mean luminance of 147 cd/m<sup>2</sup> equal to the grey background (CIE xy = 0.29, 0.30). Participants viewed the screen at a distance of 128 cm via a mirror fixed on the head coil and the stimuli under a visual angle of 14° horizontally and 14° vertically.

### Experiment

We used a block-design paradigm with four luminance contrast levels (1, 3, 5 and 9%). These levels were selected to maximize the perceptual effect as assessed with the MLDS test (see Results section). The functional session consisted of nine scanning runs, each run lasting 4 min and 12 s. Each run was composed of four main blocks of visual

stimulation (see Fig. 2), each being composed of four 12-s blocks (one block per luminance contrast level), plus five 12-s fixation intervals (fixation cross in the center of the screen) including one at the start, one at the end and one between each main block. The order of luminance contrast levels was randomized within blocks. In total, each contrast level was presented 36 times.

### MRI acquisition

Experiments were performed using a whole-body 3-Tesla Philips Achieva MRI scanner at the Grenoble MRI facility IRMaGe in France. A 32 channel SENSE head coil was used for image acquisition. For functional scans, a gradient echo planar imaging (EPI MS-FFE) sequence was used with the following main parameters: TR/TE = 2000/30 ms, flip angle = 80°, acquisition matrix = 128 × 144, FOV = 192 × 216, 25 transverse slices, slice thickness 1.5 mm, with an acquisition/reconstruction voxel size = 1.5 × 1.5 × 1.5 mm. Slices were oriented to cover the structures implicated in the first steps of visual processing: the SC, LGN and the primary visual area (V1). One EPI image with the same parameters and covering all the brain (89 transverse slices) was acquired to eventually facilitate the realignment of functional and structural data. We acquired high-resolution structural images using a T1-weighted 3D MP-RAGE sequence with a spatial resolution of 1 × 1 × 1 mm<sup>3</sup>, 180 sagittal slices, acquisition matrix = 256 × 240, TR/TE/TI = 4.8/2.3/616 ms and flip angle = 9°. Finally, we used a T1-weighted FGATIR sequence with a spatial resolution of 0.75 × 0.75 × 1 mm<sup>3</sup>, transversal slices, acquisition matrix = 268 × 233, TR/TE/TI = 7.7/3.8/342 ms and flip angle = 8°, to facilitate the manual delineation of the LGN.

For brain perfusion measurement, the subjects were in a resting-state condition. A whole-brain pseudo-continuous ASL (pCASL) sequence was performed with the following parameters: 1800 ms label, 1634 ms post-label delay and multi-slice single-shot EPI readout (3.5 × 3.5 × 5 mm<sup>3</sup>, 20 slices, TE/TR = 4230/12 ms). Thirty pCASL images plus an ASL reference scan and a T1 map were acquired for cerebral blood flow quantification.

For each subject the sequencing of the experiment was the following: five functional runs, 96 images each, one structural (MPRAGE) image, one whole brain EPI image, four functional runs, one structural (FGATIR) image and ASL perfusion imaging. During the acquisition, the subject was comfortably placed in a supine position with the head surrounded by soft foam to reduce head movements.

### Physiological data acquisition

During each functional run acquisition, the cardiac signal was indirectly recorded at 100 Hz using a finger photoplethysmography (pulse plethysmography unit of the MR scanner), sensitive to the hemodynamic pulse at fingertip. The scanner software automatically recorded the maximum of the plethysmographic signal (R-peak) and registered their occurrences and the marker of beginning and end of the fMRI acquisitions in the so-called ScanPhysLog file.

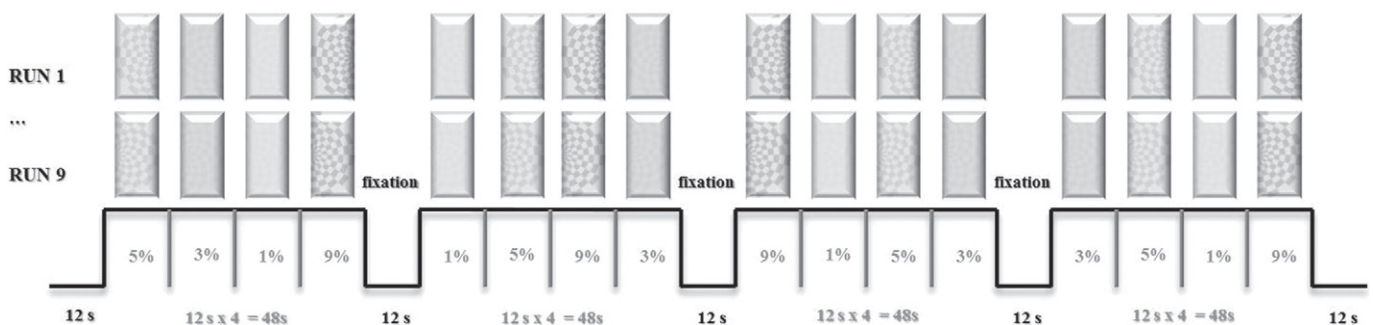


Fig. 2. fMRI protocol and visual stimuli. Top: visual stimuli, achromatic checkerboards hemifield (0.42 cpd) varying in luminance (1–9%) and flashing at a frequency of 4 Hz. Below: experimental paradigm, a block-design paradigm with the four luminance contrast levels (1, 3, 5 and 9%) interleaved with fixation intervals.

### Psychophysical data analysis

The observer's choices associated with each trial from the psychophysical experiment were analyzed with the MLDS package (Knoblauch and Maloney, 2008, 2012) in the OpenSource software R (R Core Team, 2015) to obtain a perceptual response scale. The method uses a maximum likelihood criterion to estimate scale values that best predict observer's choices and generates a scale that has interval properties, i.e., equal differences in response are perceptually equal. The individual sessions of each group were averaged to obtain means and standard errors per group for the perceptual scale. Specific details on the procedure can be found elsewhere (Knoblauch and Maloney, 2012; Devinck et al., 2014b).

### Physiological data analysis

Heart rate variability (HRV) is an indicator of the cardiovascular activity. The spectral analysis of HRV provides a reliable and quantitative assessment of its fluctuations. Such an analysis was performed using a home-made program developed in R and detailed in (Rubio et al., 2015). Briefly, the times corresponding to photoplethysmographic R-peaks were read from the ScanPhysLog file and the peak-to-peak intervals were computed. Aberrant values (outliers) could occur when the optical sensor localized at fingertip moved during the acquisition. Such outliers were automatically detected (values higher than the mean peak-to-peak value  $\pm 3$  standard deviations) and replaced by the previous valid value. Peak-to-peak time series were resampled at the sampling frequency of the functional MRI i.e. 0.5 Hz and filtered using wavelet-transform in three low frequency (LF) sub-bands: the LF<sub>high</sub>-HRV band from 0.12 to 0.25 Hz; the LF<sub>mid</sub>-HRV band from 0.06 Hz to 0.12 Hz and the LF<sub>low</sub>-HRV band from 0.03 to 0.06 Hz. The border effects and the time-shift introduced by the wavelet filtering were further corrected for. The three so-defined heart rate signals were further introduced in our model as covariates of non-interest.

### MRI data analysis: individual analysis

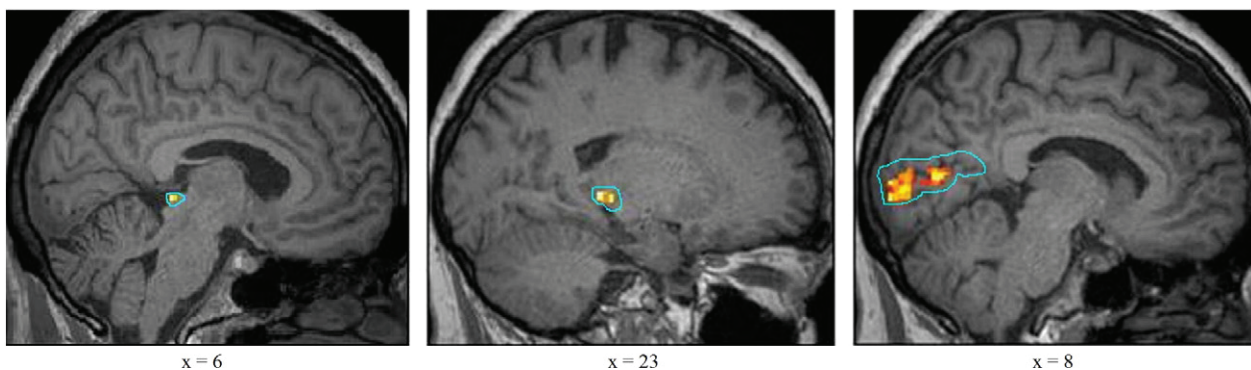
Functional data analysis was performed using the single-participant general linear model (GLM) (Friston et al., 1995) for block-designs with SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, U.K.; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) implemented in MATLAB. For each individual, functional volumes were first realigned to correct for head movements with a rigid body transformation using the first functional image acquired after the first structural scan as the reference. A mean functional volume was computed on which the whole brain EPI was realigned. The structural volumes (3D MP-RAGE and FGATIR) were then realigned to this volume. Times-series for each voxel were high-pass filtered (1/128 Hz cutoff) to remove low-frequency noise and

signal drift. The random field theory we used for multiple comparison correction requires that the size of the spatial filter to smooth the data should be the same size as the spatial extent of the effect to be measured. We searched for clusters of activation in subcortical structures (SC and LGN) of small size, and then each functional volume was spatially slightly smoothed using a 2-mm FWHM (Full Width at Half Maximum) Gaussian kernel.

For each participant five conditions of interest (1%, 3%, 5%, 9% and fixation) were modeled as five regressors, constructed as boxcar functions convolved with a canonical hemodynamic response function. Movement parameters derived from realignment corrections (three translations and three rotations) were entered into the design matrix as additional nuisance factors. Including these factors led to an increase of the number of activated voxels. To specifically study the involvement of the first steps of visual information processing, we conducted a region-of-interest (ROI) analysis in SC, LGN and V1, individually defined. Left and right ROIs were functionally defined as contiguous clusters of activated voxels, i.e. voxels activated during all visual stimulation versus fixation condition ( $p < 0.001$  uncorrected). V1 was defined as the part of the occipital activation that lay in and around the calcarine sulcus. We considered that such a ROI delineation contain mainly voxels from V1 (and in part from V2). Additionally, for LGN and SC anatomical masks were manually delineated using MRICro software (Rorden and Brett, 2000), using respectively FGATIR and MPRAGE structural sequences and used to refine the LGN and SC ROI definition. Fig. 3 shows examples of individual ROIs. In realigning each individual structural image to a reference space (MNI) with a non-linear high degree of freedom transformation (Ashburner and Friston, 2005) we verified that our individual coordinates for SC and LGN were in accordance with those reported in the literature (O'Connor et al., 2002; Schneider et al., 2004; Schneider and Kastner, 2005, 2009) (see Supplementary Material: Table 1).

Contrast images were computed based on the GLM relative to each stimulus condition compared to the baseline (fixation) across all experimental runs. For each ROI (SC, LGN and V1) the voxels were sorted according to their response (t-statistic maps). Voxel number for each ROI was equated across individuals by restricting the pattern size to those voxels that showed a significant t-value ( $p < 0.001$  uncorrected). The number of voxels included for each individual ROI was 20 for SC, 80 for LGN and 200 for V1. For each subject voxels of contrast images were averaged in each ROI.

Similarly to functional data all individual ASL perfusion images were firstly realigned with a rigid transformation. A mean ASL image was then computed onto which the structural images, MPRAGE and FGATIR, were realigned. ASL signal amplitude was scaled in order to express the difference between control and tag images in units of ml/100 g/min. Statistical maps were thresholded at  $p < 0.05$  FWE-corrected for multiple comparisons. Finally, cerebral blood flow (CBF)



**Fig. 3.** The regions of interest for one participant. Functional mask: individual functional activation obtained for all visual stimuli relative to fixation is projected onto the corresponding structural T1-weighted image. Anatomical mask is manually delineated in 3D (cyan line) and used to refine the ROI definition. From left to right: superior colliculus, lateral geniculate nucleus, and V1 regions.



measures were extracted from our primary ROIs (SC, LGN and V1) as well as from secondary ROIs (cingular, frontal, occipital, parietal and temporal cortex, insula and grey and white matters). These latter were extracted using a homemade atlas realigned to the structural image.

All further statistical analyses were performed using the statistical software Statistica for PC version 12 and the open source software R (R Core Team, 2015).

## Results

### Psychophysical data

#### Estimated perceptual response to luminance contrast change

A linear mixed-effect model with Contrast,  $c$ , as fixed effect and Subjects as random effect revealed a main effect of the contrast factor on the perceptual response estimated using the MLDS procedure ( $p < 10^{-15}$ ). To model this response, we consider the Michaelis–Menten function,

$$R = R_m \frac{c}{(c + \sigma)}$$

where  $R_m$  is the maximal response amplitude and  $\sigma$  is the contrast at which the response amplitude is half  $R_m$  (= semisaturation contrast). This model provides a reasonable description of the increase perceptual scale with the contrast luminance (see Fig. 4a). The initial slope of the contrast response function is often estimated as  $\frac{R_m}{\sigma}$  in electrophysiological

studies, which is termed “contrast gain”. This model correctly fits the contrast response function of cortical cells adapted from the Naka–Rushton equation (Naka and Rushton, 1968; Baylor et al., 1974). It was valid for each individual (see Supplementary Material: Fig. 1).

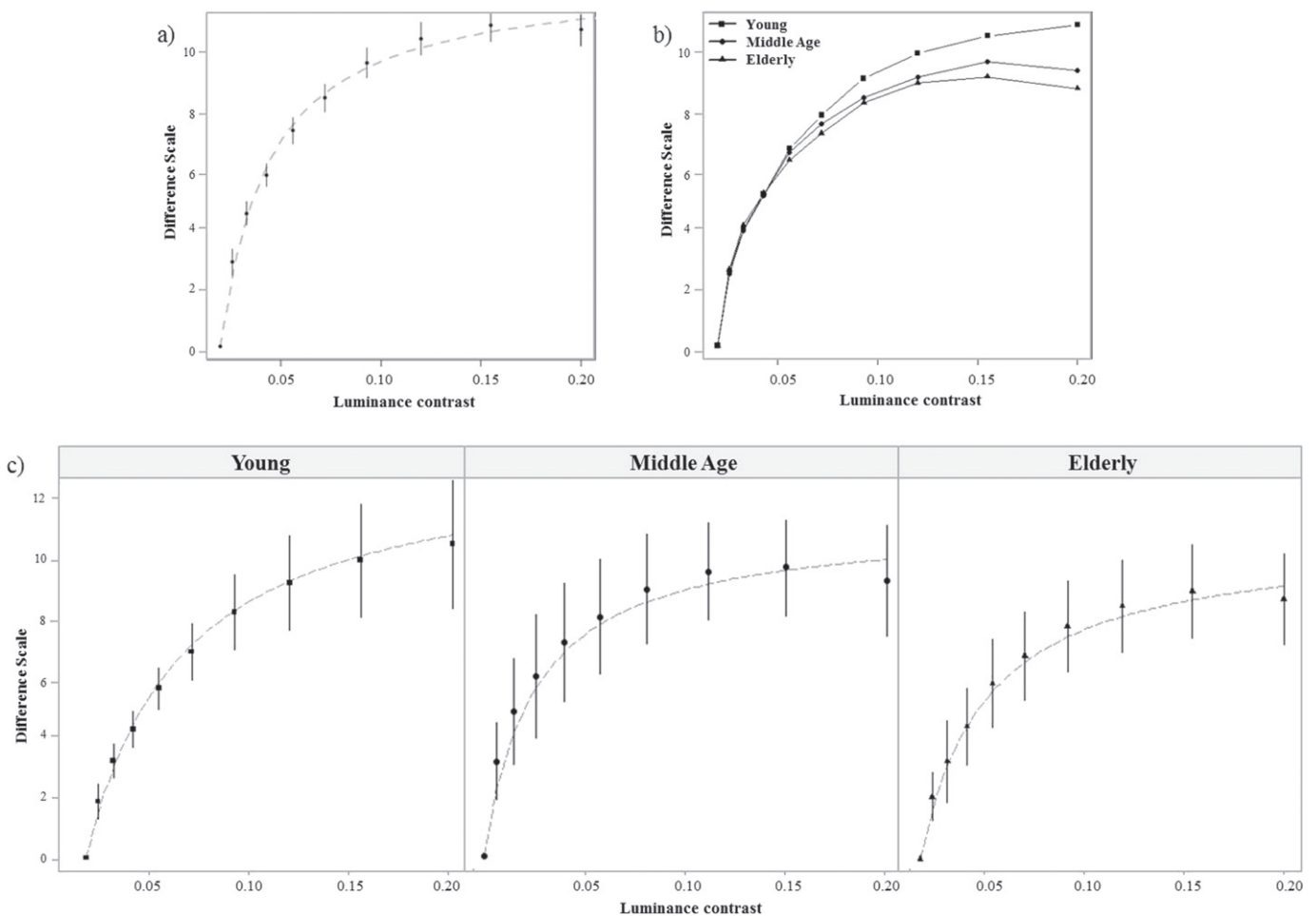
#### Age effect on the estimated perceptual response to contrast change

A non-linear mixed-effect model with Age and Contrast as fixed effects and Subject as random effect revealed an interaction between Age and Contrast ( $p < 10^{-7}$ ) (see Fig. 4b and c). Difference of contrast response varied significantly between groups. Nested likelihood ratio tests were used to compare the Michaelis–Menten model parameters between groups. Analyses showed that  $R_m$  and  $\sigma$  values for the oldest groups, i.e. Middle age and Elderly, differ significantly from the Young group values.  $R_m$  as well as  $\sigma$  parameters decreased with age (middle age and elderly vs young:  $\Delta R_m = -3.24 \pm 1.19$ ,  $p < 0.005$ ;  $\Delta \sigma = -0.02 \pm 0.01$ ,  $p < 0.05$ ) (for the values per group see Supplementary Material: Table 2).

### Cerebral perfusion data

#### Age effect on cerebral blood flow in primary ROIs

Mean cerebral blood flow (CBF) across subjects for each group and ROIs (SC, LGN and V1) are reported in Table 1. A  $3 \times 3$  analysis of variance (ANOVA) with Age as between-subjects factor and ROI as within-subjects factor revealed a main effect of ROI ( $p < 0.10^{-3}$ ) but no main effect of age ( $p = 0.13$ ). Post hoc analysis (Tuckey’s HSD test) showed that participants present higher CBF values in V1 ( $56.46 \pm 18.30$ )



**Fig. 4.** a) Average perceptual scale across all subjects as a function of luminance contrast levels (black dots). b–c) Average perceptual scales for each group as a function of luminance contrast levels: joint representation for the set of groups (b); separated representation for each group (c). Michaelis–Menten function was fitted by non-linear mixed-model (dash curve). Vertical bars indicate errors with 95% confidence intervals.

**Table 1**

Mean cerebral blood flow expressed in mg/100 ml/mn measured in the ROIs (superior colliculus: SC, lateral geniculate nucleus: LGN and primary visual area V1) for each group. Left and right parts of each ROI were combined. sd = standard deviation.

	SC (mean ± sd)	V1 (mean ± sd)	LGN (mean ± sd)
Young	55.36 ± 24.92	61.43 ± 22.20	41.45 ± 21.15
Middle age	45.32 ± 21.96	54.85 ± 17.33	45.16 ± 18.69
Elderly	45.78 ± 12.45	53.10 ± 15.38	42.18 ± 12.70

compared to SC ( $48.82 \pm 19.77$ ) ( $p < 0.01$ ) and LGN ( $42.93 \pm 17.51$ ) ( $p < 10^{-3}$ ) values (see Fig. 5). The interaction Age  $\times$  ROI did not reach significance ( $p = 0.11$ ). No gender difference was observed ( $p = 0.16$ ).

Note that a main effect of age was significant in other regions of the brain (Young CBF > Middle Age or Elderly CBF,  $p < 0.05$ ): bilaterally for the cingular, frontal and parietal cortex, the right temporal cortex and globally for grey matter (see Supplementary Material: Fig. 2).

#### fMRI data

##### Attentional task

Statistical analysis was performed on the average number of errors (= no detection or misdetection of the fixation cross orientation changes) at the attentional task. No difference between groups was observed (error rates: young =  $5 \pm 1.1\%$ ; middle age =  $6.35 \pm 0.8\%$ ; elderly =  $3.9 \pm 0.9\%$ ,  $p = 0.76$ ).

##### BOLD responses to luminance contrast change

A main effect of contrast was observed for each ROI ( $p < 0.10^{-5}$ , Friedman analysis with contrast as within-subjects factor for each ROI), as illustrated in Fig. 6. However, no effect of ROI was observed for each contrast ( $p > 0.5$ , Friedman analysis with ROI as within-subjects factor for each contrast). We performed *post hoc* comparisons using Wilcoxon rank test in each ROI to examine whether the luminance contrast level influenced the BOLD response. These analyses showed that, for each ROI, responses were significantly modulated by luminance contrast on the tested range ( $1 < 3 < 5 < 9$ ,  $p < 10^{-5}$ ). No gender difference was observed ( $p > 0.1$ ). Similar analyses performed in Hippocampus, a non-visual subcortical area, showed no effect of contrast on BOLD responses ( $p = 0.9$ ), i.e. no modulation of its activity by the luminance contrast of the stimuli.

##### Age effect on the BOLD responses to luminance contrast change

Kruskal-Wallis analysis with age as between-subjects factor, conducted for each contrast in each ROI revealed a main effect of age in V1 for contrasts 3 to 9% and in LGN for contrasts 5 to 9% ( $p < 0.005$ ), as illustrated in Fig. 7. Indeed, a decrease of the response was observed for the Middle Age and Elderly participants compared to the Young participants for these two regions. A decrease of response with age was also observed in the SC but analysis of this effect only show a tendency for statistical significance ( $p = 0.07$ ). Post hoc comparisons were conducted using the Mann-Whitney *U* test in V1 and LGN. In LGN, results highlighted significant differences between Young and Middle Age ( $p < 0.05$ ) and Young and Elderly ( $p < 0.005$ ) participants for 5% and 9% contrast. Similarly, in V1, the analysis showed significant differences between Young and Middle Age ( $p < 0.05$ ) and Young and Elderly ( $p < 0.005$ ) participants for all luminance contrasts but 1%. The differences between Middle Age and Elderly participants for these contrasts were significant neither in LGN ( $p > 0.1$ ) nor in V1 ( $p > 0.2$ ).

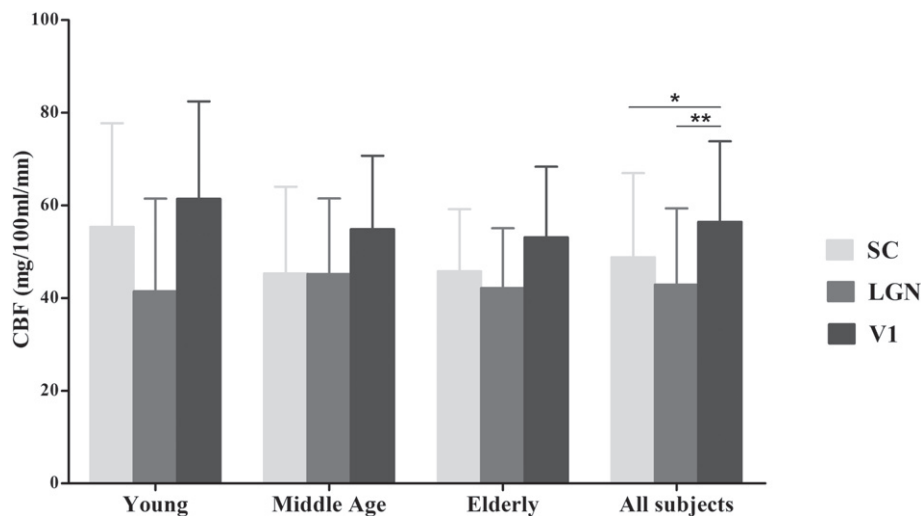
Negative correlations between Age and BOLD response were detected using the Spearman correlation coefficient in V1 for 3% ( $r = -0.65$ ,  $p < 10^{-3}$ ), 5% ( $r = -0.73$ ,  $p < 10^{-4}$ ) and 9% ( $r = -0.68$ ,  $p < 10^{-3}$ ) and in the LGN for 5% ( $r = -0.69$ ,  $p < 10^{-3}$ ) and 9% ( $r = -0.68$ ,  $p < 10^{-3}$ ) (see Fig. 8).

##### Relation between BOLD responses and estimated perceptual responses to luminance contrast change

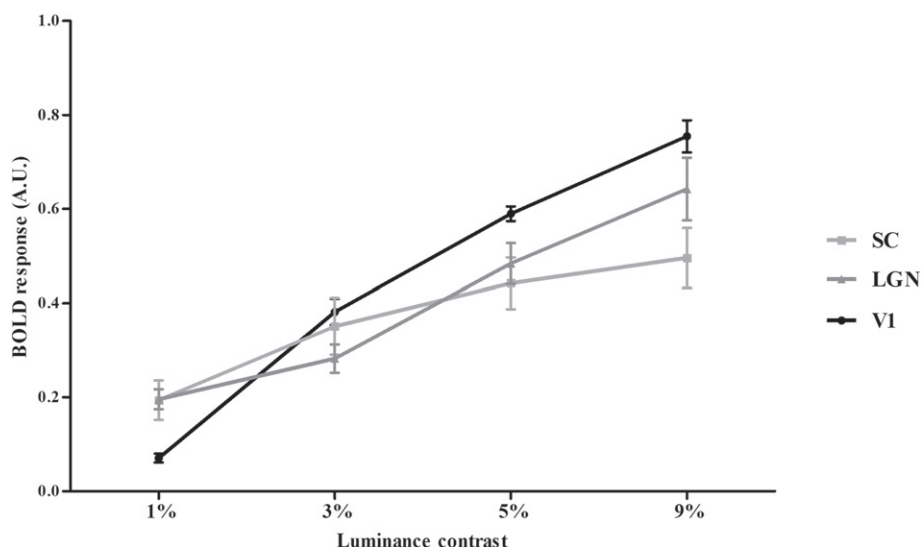
Positive correlations between BOLD responses and MLDS estimated perceptual responses to luminance contrast change were detected using the Spearman correlation coefficient for Young participants in LGN ( $r = 0.41$ ,  $p < 0.01$ ) and V1 ( $r = 0.71$ ,  $p < 10^{-5}$ ); for Middle age participants in SC ( $r = 0.42$ ,  $p < 0.01$ ), LGN ( $r = 0.39$ ,  $p < 0.05$ ) and V1 ( $r = 0.51$ ,  $p < 0.01$ ) and for Elderly in SC ( $r = 0.56$ ,  $p < 10^{-3}$ ), LGN ( $r = 0.53$ ,  $p < 0.01$ ) and V1 ( $r = 0.57$ ,  $p < 10^{-3}$ ). For young participants the BOLD variance in SC was high (see Fig. 4) and the correlation with MLDS values was not significant. This may reflect a lack of statistical power.

## Discussion

We clearly observed that BOLD responses increased with luminance contrast in our subcortical regions, the superior colliculus (SC) and the lateral geniculate nucleus (LGN), and in the primary visual cortex area V1. A statistically significant diminution was detected in LGN and V1 for older compared to younger participants, while basal perfusion



**Fig. 5.** Cerebral blood flow (CBF) measured across all subjects and for each group in the three ROIs (superior colliculus: SC, lateral geniculate nucleus: LGN and primary visual area V1). Left and right parts of each ROI were combined. The vertical bars represent standard deviation. \* $p < 0.01$  \*\* $p < 10^{-3}$ .



**Fig. 6.** Average variations of the BOLD signal in the ROIs (superior colliculus: SC, lateral geniculate nucleus: LGN and primary visual area V1) according to the luminance contrast changes versus fixation for all subjects ( $n = 30$ ). Left and right parts of each ROI were combined. Vertical bars indicate errors with 95% confidence intervals. A.U. = arbitrary unit.

remained unchanged. Additionally, perceptual responses, as assessed using the MLDS procedure, were correlated to fMRI measures in the three studied regions. Consequently, we assume that the BOLD signal modulation to luminance contrast variations we observed reflected brain activity modulation in normal aging. Our fMRI-based methodology opens the way to the exploration of pathological differences in visual information processing at the subcortical level notably in neurodegenerative diseases.

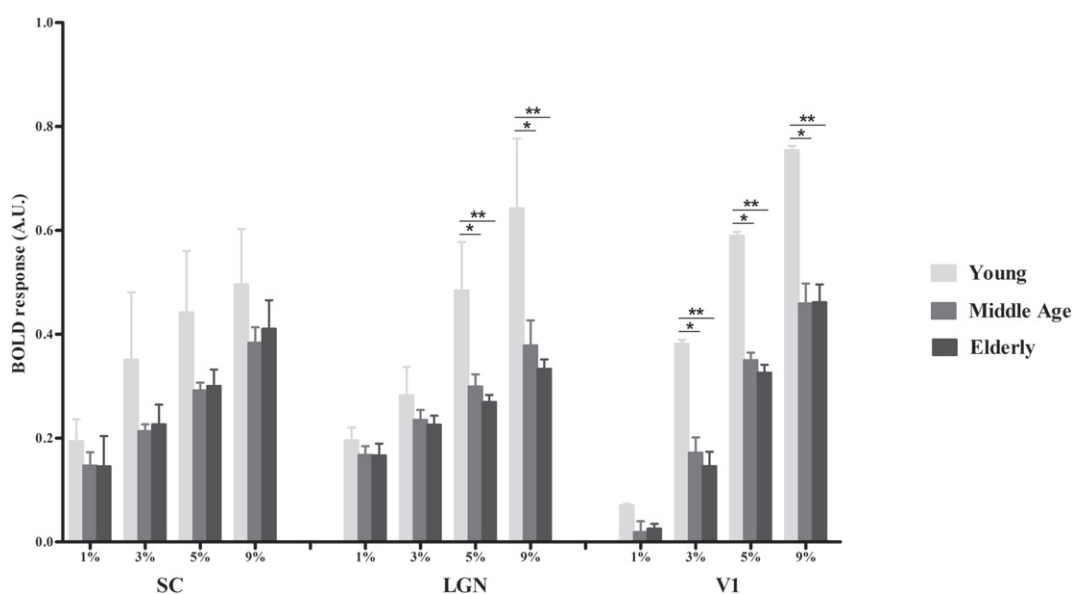
#### *An advanced framework for the non-invasive functional exploration of the superior colliculus*

It is challenging to measure the functional activity of SC because of its small size, deep location and proximity to pulsating vascular structures, such as large blood vessels within and around the brainstem, potentially contaminating the BOLD signal. In this study, we solved these difficulties by introducing several methodological improvements. To allow accurate localization of activation in SC and limit partial volume

effect, we used a 32-channel SENSE coil, a spatial resolution of 1.5 mm in each direction at 3 T, with an acquisition volume centered on the SC structure.

#### *Cardio-respiratory artifact removal*

Several approaches to tackle possible vascular artifact may be introduced. In the first fMRI study of SC in human, DuBois and Cohen (2000) used cardiac triggering of image acquisition to eliminate pulsatile motion effects per se. Each MRI image was acquired at the same point of the cardiac cycle lowering the effect of the cardiac noise. They introduced a T1 correction algorithm to compensate for the intensity variations produced by a variable TR. The remaining variation (1.5% of mean) was not harmful to observe retinotopic activation in SC but might be deleterious in case of weaker induced fMRI responses. Correction for respiratory and cardio-respiratory artifacts was not considered. A second approach consists in the measure or estimation of the noise sources to define corresponding nuisance regressors. Wall et al. (2009) proposed to estimate the noise from the mean time-course of



**Fig. 7.** Variations of the BOLD signal in the ROIs (superior colliculus: SC, lateral geniculate nucleus: LGN and primary visual area V1) according to the luminance contrast change vs fixation for each age group. Left and right parts of each ROI were combined. Vertical bars indicate errors with 95% confidence intervals. \* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.005$ . A.U. = arbitrary unit.

voxels in a selected ROI during a rest scan. They assumed that fluctuations observed in the signal at rest reflected noise (physiological or technical) and entered the mean time-course in their statistical model as a nuisance regressor. The reference ROI was selected in the anterior cerebellum close to but not connected to SC. The interest of the approach is that no assumption about the source of noise is required. The drawback is that the reference ROI should be carefully chosen to be certain that the mean time-course does not contain a significant amount of signal related to the stimulus or reflecting functional connectivity. This is particularly relevant for visual stimulation for which a large network is activated.

In this study we assumed that the main source of noise hampering SC investigation was cardio-respiratory effects. We measured the cardiac signal (highly correlated  $>0.99$  to respiratory rate, as measured using a pressure sensor positioned around the chest) and chose to introduce heart rate variability components as regressors of non-interest in our general linear model. Once the fMRI signal linked to the cardiovascular activity was removed, the only remaining signal reflected brain activity. The use of such regressors of nuisance is close to the approaches proposed in Limbrick-Oldfield et al. (2012) of a Physiological Noise Model derived from physiological recordings (cardiac and respiratory) and in Sylvester et al. (2007) with the RETROICOR method based on pulse oximetry measurement. The coherence of the results we obtained indicates that the use of three regressors of nuisance extracted from a pulse oxymeter measurement may be sufficient to remove cardio-respiratory artifacts. The introduction of more regressors (33 in Limbrick-Oldfield et al. (2012), 12 in Sylvester et al. (2007)) might refine the results. Indeed, the number of significant voxels in SC reported by Limbrick-Oldfield et al. (2012) seems higher than the number we detected (see their Fig. 4). However, their method requires the setup of an ECG equipment for each subject and decreases the number of degree of freedom of the data model. Moreover, the increase of significant voxels they reported might be due to the stimulus they used (the luminance contrast was not specified) that provoked a large activation compared to our setting but did not allow the modulation of the activity (see below).

In the study of Wall et al. (2009), the authors reported, for the population they considered (six young females), that the standard model for the hemodynamic response function as implemented in SPM (Friston et al., 1995) was suboptimal for SC but correct for V1 and LGN. Our data analysis using flexible models of hemodynamic response function (HRF) (finite impulse response approach) for the three groups of subjects did not confirm the need for a specific model of HRF for SC different from the one used for V1 and LGN. In the study of Gitelman et al. (2002) a canonical HRF was successfully used to search for SC activation correlations with visual search. To accurately investigate the form of the HRF in these three regions, methods for

detection of brain activity combined with estimation of the hemodynamic response should be introduced (Chaari et al., 2013; Vincent et al., 2014).

#### Age-effect on BOLD signal

In functional MR imaging, BOLD signal is considered as a direct and non-invasive index of brain activation. This signal reflects changes in hemodynamics parameters i.e. cerebral blood flow (CBF), cerebral blood volume and oxygen consumption following neural activation (Logothetis and Wandell, 2004). A number of factors, such as baseline blood flow, vascularization, vascular reactivity and neurovascular coupling, influence this signal and can evolve with age leading to alterations in the BOLD signal (see D'Esposito et al. (D'Esposito et al., 2003) for a review). Age-related vascular changes might then bias the straightforward attribution to a neural basis of age-related differences (Gauthier et al., 2013).

We introduced a measurement of basal perfusion by ASL to make sure that the observed differences in the BOLD signal variations with age were due to the neuronal activity changes and not the consequence of a modification in the basal perfusion. We showed that CBF in resting state condition did not vary with age (see Fig. 5) in our regions of interest. Note however that an age effect was observed in several other cortical regions: the bilateral angular, frontal and parietal cortex, the right temporal cortex and the global grey matter (see Supplementary Material: Fig. 2). CBF values obtained for V1 (see Table 1) are coherent with the literature (Chen et al., 2011). To our knowledge, no values have been reported yet for SC and LGN. We observed higher CBF values in V1 compared to SC and LGN for each group (see Fig. 5). This finding is consistent with the fact that cortical structures have a higher  $\frac{\text{GreyMatter (GM)}}{\text{WhiteMatter (WM)}}$  than subcortical structures and consequently a greater proportion of arteries, underlying higher CBF. Moreover, a higher CBF value was measured in SC versus LGN (see Fig. 5), which could be explained by the localization of SC close to prominent blood vessels such as the circle of Willis and the middle cerebral arteries. In recording perfusion imaging (ASL) at resting state, we missed the possible alteration with age of processes that couple demands during brain activation and vascular reactivity. To properly quantify cerebral perfusion differences, functional MR imaging of the vasoreactivity might be introduced (Krainik et al., 2013) at the expense of the exam duration, a critical point in case of clinical study.

Some fMRI studies found that older adults have overall lower BOLD cortical responses depending on the task performed (D'Esposito et al., 2003; Ances et al., 2009; Kannurpatti et al., 2010). This could be a confounding factor for V1 activation variations. However, it is unlikely that this factor was a covarying variable here. First, we found no basal

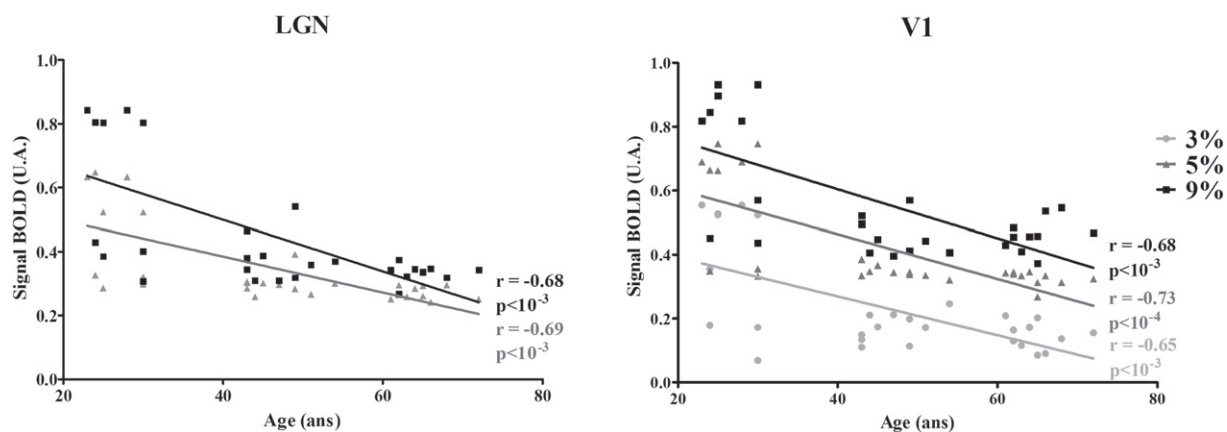


Fig. 8. Correlation between age and BOLD response for lateral geniculate nucleus (LGN) and primary visual area V1. Left and right parts of each ROI were combined.



perfusion difference between groups of varying age. Second, vascular contributions if any, as assessed by heart rate variability were introduced as nuisance cofactors in our statistical model. Third, the stimuli we used provoked strong retinotopic activity on early visual areas. In these areas no significant BOLD signal difference due to age was detected for such retinotopic stimulation (Chang et al., 2015).

#### *Individual ROI analysis*

Similarly to some studies (DuBois and Cohen, 2000; Schneider and Kastner, 2005; Sylvester et al., 2007; Wall et al., 2009), we opted for an individual ROI analysis of the functional data. We delineated for each participant three ROIs in SC, LGN and V1 based on functional and anatomical criteria (see Fig. 3). Clearly, for the latter, the manual delineation introduced a subjective bias, not on the localization (see supplementary data Table 1), but on the size of the ROIs. Indeed, the mean volumes of SC and LGN ROIs in our study were incontestably smaller than those obtained using a delineation based on the retinotopy property of SC (Schneider and Kastner, 2005; Limbrick-Oldfield et al., 2012) and LGN (Schneider et al., 2004) or using flickering checkerboards with luminance contrast  $>10\%$  (Schneider and Kastner, 2005). In these experiments, both magnocellular (M) and parvocellular (P) pathways were stimulated. Because P cells are known to outnumber M cells, notably in the LGN (Dreher et al., 1976), this may explain the lower size of our LGN volumes. Note however that functional retinotopic mapping, allowing a proper delineation of these ROIs, requires a specific long lasting experiment (Bordier et al., 2015), unadapted to clinical studies, our next objective.

#### *Aging effect on subcortical and cortical processing of the low luminance contrast*

With such a framework, we successfully recorded a progressive increase of BOLD responses as a function of luminance contrast ( $<10\%$ ) in SC, LGN and V1 (see Fig. 6), with a stronger modulation for V1, as previously reported by (Boynton et al., 1999). For SC, our results are consistent with the literature (Kastner et al., 2004; Schneider and Kastner, 2005, 2009) as we show a modulation of SC responses to low contrast. We also extended those results with the use of luminance contrasts below 5%. To demonstrate the validity of our fMRI protocol to reveal potential visual dysfunction, we then explored the effect of aging as the visual system is well known to change with age, at least at a cortical level. Middle age and elderly participants had a visual exam by an ophthalmologist before the experiments. All participants had a normal or corrected-to-normal vision, therefore eye alterations can be ruled out in the effect observed.

For V1 and LGN a statistically significant decrease of neural activation is observed (see Fig. 7), which is linear with age for the luminance contrast range of 1–9% (see Fig. 8). Such a decrease of neural activity in our ROIs is consistent with structural brain alterations with aging. For V1, a significant decrease of the surface area (Brewer and Barton, 2012) and a reduced response to visual stimulation (Crossland et al., 2008) were reported when comparing aging and young subjects. Yang et al. (2009a) showed that the optimal spatial frequency and spatial resolution were decreased in aged monkeys in both V1 and MT, which seems to indicate that the influence of aging on V1 is not compensated by higher-order visual cortices but rather extends along the visual processing pathway. Age-related structural changes were also observed in LGN with a progressive decrease in size from 20 to 65 years old in human (Li et al., 2012), coherent with data from animal studies showing a LGN degeneration in normal aging (neuronal volume attenuation and neuron diameter reduction) (Diaz et al., 1999), although the spatial and temporal properties of LGN neurons seem preserved in elderly monkeys (Spear et al., 1994). However, no study confirms this preservation in human.

For SC, the integrative centers (Sparks, 1988) could be affected by age, as demonstrated by the stereological study of Diaz (Diaz et al.,

1999) in old rats, highlighting a process of somatic and nuclear atrophy in superficial layer neurons implicated in vision. Again, no human data are available. In SC a non-statistically significant decrease in BOLD response with age was observed. This finding could be due first to the small number of voxels available for the measure, second to the insufficient number of retinal cells that project to SC (10%) to bring out any age effect, and the absence of repercussion of the age-modulated information coming from the M-layers projections from LGN to SC (Hoffmann, 1973). An alternative hypothesis concerning the apparent preservation of the SC functional modulation by low contrasts with age is that our results reflect in fact the preserved unconscious visual part of the SC functional activity. Indeed, based on the “blindsight” syndrome, it has been shown that patients with bilateral occipital damage retained some visual capacities (Weiskrantz, 1986), supported by residual networks not disturbed by the cortical lesion, such as the retino-tectal pathway, that bypassed V1, a crucial area in visual awareness (Weiskrantz et al., 1974; Weiskrantz, 1986).

SC is a structure that plays a preponderant role in visual attention. It is conceivable that aging altered the SC conscious activity, but because of the load required by our attentional task, i.e. the fixation of the central cross, the modulation of the SC conscious activity by our visual stimulus was then masked. In contrary, our results might indicate that the SC unconscious activity might be preserved with age and modulated by checkerboards varying in luminance reflecting the functional integrity of the SC unconscious retino-tectal visual pathway with age. The use of transcranial magnetic stimulation, with transient blockade of the unconscious visual pathway without suppression of the conscious visual pathway (Ro et al., 2004; Jolij and Lamme, 2005; Allen et al., 2014), may be an interesting neurophysiological approach to understand how conscious and unconscious visual pathways contribute to an age-related sensitivity loss in SC. It would also add important information on the influence of the visual cortex on SC activity.

#### *Aging effect on luminance contrast perception*

In Boynton et al. (1999) contrast response functions measured using fMRI were found to be consistent with psychophysical data (paired-comparison) in several visual areas (V1, V2d, V3d and V3A). Subcortical areas were not explored. Paired-comparison methods have been extended to estimate perceptual scales within a signal detection framework (Maloney and Yang, 2003; Ho et al., 2009). A maximum likelihood criterion is then introduced to estimate interval scales that best predict observers' choices. Recently, Maloney and colleagues introduced the Maximum Likelihood Difference Scaling (MLDS) procedure task (Maloney and Yang, 2003; Knoblauch and Maloney, 2008, 2012). This method appears to be robust indicating, as well, how the sensitivity of the observer varies to each stimulus magnitude. It has been successfully applied to characterize color differences (Lindsey et al., 2010), surface glossiness (Obein et al., 2004; Emrith et al., 2010), image quality (Charrier et al., 2007), adaptative process of face distortion, neural encoding of sensory attributes (Yang et al., 2008b) and more recently to measure the strength of the watercolor effect, where an irregular chromatic contour generates a color percept that looks like a uniform color surface, as a function of luminance elevation of the inner contour (Devinck and Knoblauch, 2012). Here, we used MLDS procedure task to estimate luminance contrast perception. Clearly, the recorded data showed a modulation of the perceptual response as a function of luminance contrast from 2% to 15%, approaching an asymptote near 20%. We have also shown that our fMRI evaluation was consistent with those psychophysical data. Indeed, we found significant positive correlations between BOLD responses and MLDS estimated perceptual responses to luminance contrast change in our ROIs.

In order to modulate SC response, we designed our stimuli to preferentially activate the M pathway using both low spatial frequency and luminance contrast (from 2% to 20%). This was clearly confirmed by the Michaelis–Menten function that perfectly fitted the estimated



perceptual response to luminance contrast variations (see Fig. 4). Indeed, this function was used to describe the contrast gain signatures of M cells in the retina (Lee et al., 1990) and LGN (Kaplan and Shapley, 1986). The M pathway is characterized by a logarithmic response curve, i.e. high contrast gain and saturation at relatively low levels of contrast, whereas the P pathway provides a linear response, i.e. low contrast gain and a linear response to luminance contrast variations (Kaplan and Shapley, 1986; Merigan and Maunsell, 1990). Many studies have reported contrast sensitivity decline with age. For Owsley et al. (1983), contrast sensitivity for stationary low spatial frequency stimuli remained the same throughout adulthood, whereas sensitivity for stationary high spatial frequency stimuli decreased with age, suggesting more pronounced impairment of the P pathway. Similarly, Elliott and Werner (2010) investigated separately M and P pathways based on their contrast gain signature (Pokorny and Smith, 1997) and reported a more pronounced functional deficit of the P pathway with age. More recently, Ramanoel et al. (2015) investigated the effects of normal aging on spatial frequency processing during natural visual scenes categorization. They reported a low-contrast deficit in normal elderly population only for high spatial frequency again suggesting more age influence on the P pathway.

While most studies have highlighted functional changes in normal aging for the P pathway, which are confirmed in the present experiment, the literature is more controversial concerning possible M pathway deficits with aging (Owsley, 2011). Our data (Fig. 4b) indicate an effect of age on luminance contrast perception for values from 2 to 15%. Consequently, they confirm for low spatial frequency stimuli (<1.6 cpd) that this age effect on luminance contrast perception is on the P pathway, preferentially activated by luminance contrasts above 10%, but also on the M pathway, more sensitive to luminance contrasts below 10% (Merigan and Eskin, 1986). This observation is coherent with the McKendrick study (McKendrick et al., 2007), showing a reduction of contrast sensitivity for low spatial frequency of both the M and P pathways. Moreover, Bordaberry et al. (2012) highlighted a differential functional loss for M and P pathways. Indeed, the M deficit is lower at the beginning of aging but keep deteriorating after 75 years old while the P deficit is larger at the beginning of aging and more stable from 60 years old. It is important to note that a clean disambiguation of M and P responses is difficult to achieve (Skottun and Skoykes, 2011). Temporal frequency processing is preferentially supported by the M pathway (Kaplan and Shapley, 1986). Kim and Mayer (1994) observed a sensitivity decrease for low spatial frequency flickering stimuli in elderly when the temporal frequency increased. Based on the data presented in the study of Elliott and Werner (2010), the flickering frequency of 4 Hz we used for our checkerboards might be sufficiently high to alter the response in V1 and LGN for middle age and elderly participants. However, the good correlation between neural correlates and perceptual scales, as estimated from observations of static checkerboards, allows us to rule out an influence of the temporal frequency component in the observed deficits with age in response to luminance contrast modulation.

## Conclusion

Taken together, fMRI and psychophysics results indicate that both M and P pathways may play a role in age-related luminance contrast sensitivity loss. Understanding the mechanisms underlying these changes occurring in normal aging is essential both for understanding the normal aging process and for comparisons between healthy aging subjects and aging patients with age-related visual and/or cortical/subcortical disorders. In particular improving our knowledge about the functioning of the superior colliculus may help to distinguish changes related to healthy aging from those resulting of neurodegenerative processes such as Parkinson's (Kim and Hikosoka, 2015) or Huntington's (Rupp et al., 2012) diseases but also in patients with Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Overton, 2008). The

methodology we propose combining fMRI and psychophysics will allow performing such investigations.

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.06.051>.

## Acknowledgments

Emmanuelle Bellot is recipient of a grant from the Université Grenoble Alpes. This work was partly supported by a grant from 'La Fondation de l'Avenir' (France). The Grenoble MRI facility IRMaGe was partly funded by the French program 'Investissement d'Avenir' run by the Agence Nationale pour la Recherche (ANR-11-INBS-0006). Kenneth Knoblauch has been partly supported by the Agence Nationale de la Recherche, LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042). The authors thank Chantal Delon-Martin for help with physiological data analysis and Irène Troprès for assistance in MR sequence development.

## References

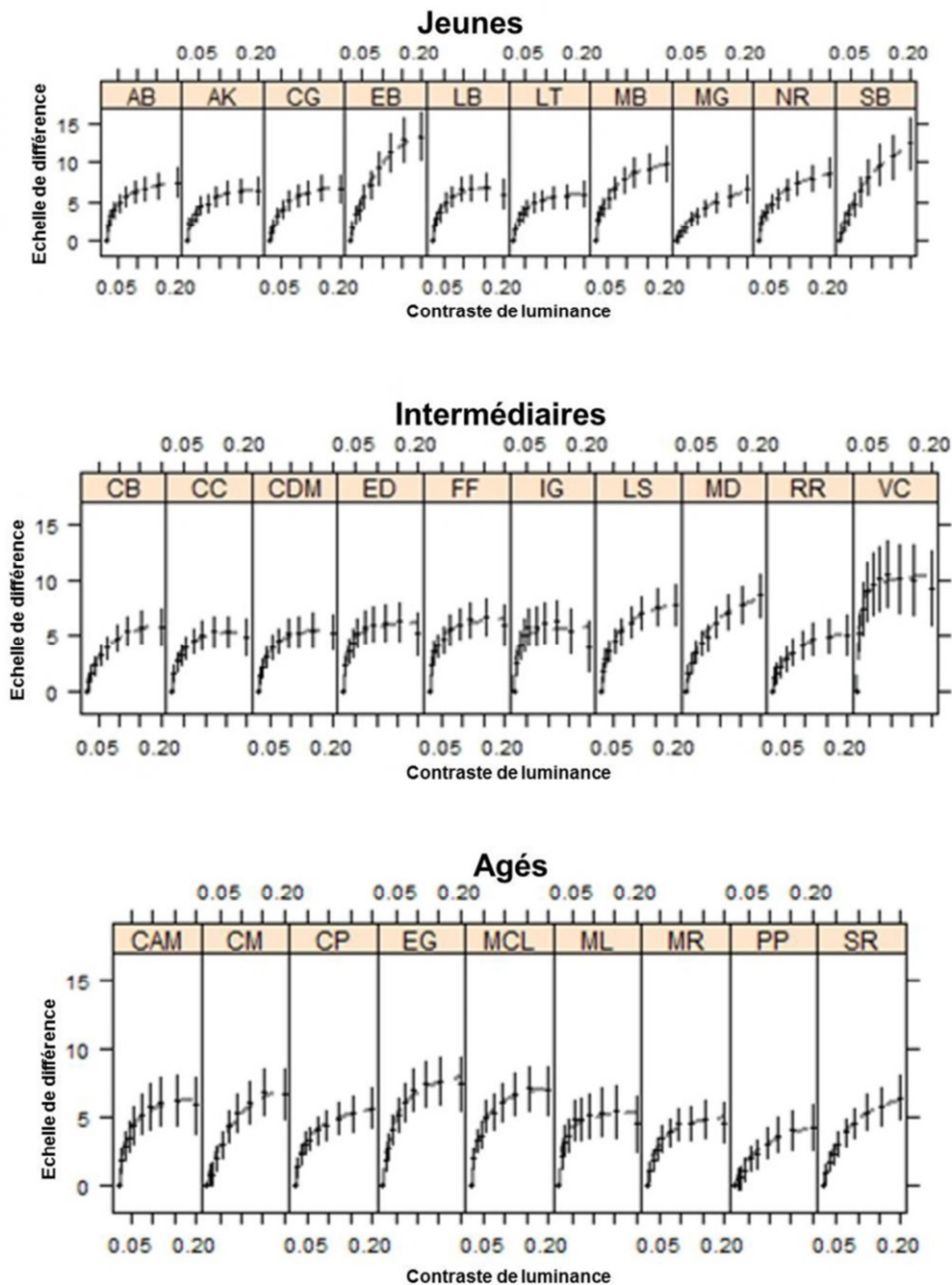
- Allard, R., Renaud, J., Molinatti, S., Faubert, J., 2013. Contrast sensitivity, healthy aging and noise. *Vis. Res.* 92, 47–52.
- Allen, C.P., Sumner, P., Chambers, C.D., 2014. The timing and neuroanatomy of conscious vision as revealed by TMS-induced blindsight. *J. Cogn. Neurosci.* 26 (7), 1507–1518.
- Ances, B.M., Liang, C.L., Leontiev, O., Perthen, J.E., Fleisher, A.S., Lansing, A.E., Buxton, R.B., 2009. Effects of aging on cerebral blood flow, oxygen metabolism, and blood oxygenation level dependent responses to visual stimulation. *Hum. Brain Mapp.* 30 (4), 1120–1132.
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. *NeuroImage* 26 (3), 839–851.
- Atchley, P., Andersen, G.J., 1998. The effect of age, retinal eccentricity, and speed on the detection of optic flow components. *Psychol. Aging* 13 (2), 297–308.
- Ball, K., Edwards, J.D., Ross, L.A., 2007. The impact of speed of processing training on cognitive and everyday functions. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 62 (*Spec No 1*), 19–31.
- Baylor, D.A., Hodgkin, A.L., Lamb, T.D., 1974. The electrical response of turtle cones to flashes and steps of light. *J. Physiol.* 242 (3), 685–727.
- Benevento, L.A., Fallon, J.H., 1975. The ascending projections of the superior colliculus in the rhesus monkey (*Macaca Mulatta*). *J. Comp. Neurol.* 160 (3), 339–361.
- Benevento, L.A., Yoshida, K., 1981. The afferent and efferent organization of the lateral geniculo-prestriate pathways in the macaque monkey. *J. Comp. Neurol.* 203 (3), 455–474.
- Bordaberry, P., Lenoble, Q., Delord, S., 2012. Aging of visual object recognition: interaction between a "spatial frequency-specific" deficit and a "category-specific" deficit. *Geriatr. Psychol. Neuropsychiatr. Vieil.* 10 (4), 453–462.
- Bordier, C., Hupe, J.M., Dojat, M., 2015. Quantitative evaluation of fMRI retinotopic maps, from V1 to V4, for cognitive experiments. *Front. Hum. Neurosci.* 9, 277.
- Boynton, G.M., Demb, J.B., Glover, G.H., Heeger, D.J., 1999. Neuronal basis of contrast discrimination. *Vis. Res.* 39 (2), 257–269.
- Brace, L.R., Kraev, I., Rostrom, C.L., Stewart, M.G., Overton, P.G., Domett, E.J., 2015. Altered visual processing in a rodent model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Neuroscience* 303, 364–377.
- Brainard, D.H., 1997. The psychophysics toolbox. *Spat. Vis.* 10 (4), 433–436.
- Brewer, A.A., Barton, B., 2012. Effects of healthy aging on human primary visual cortex. *Health* 4, 695–702.
- Chaari, L., Vincent, T., Forbes, F., Dojat, M., Ciuciu, P., 2013. Fast joint detection-estimation of evoked brain activity in event-related fMRI using a variational approach. *IEEE Trans. Med. Imaging* 32 (5), 821–837.
- Chang, L.H., Yotsumoto, Y., Salat, D.H., Andersen, G.J., Watanabe, T., Sasaki, Y., 2015. Reduction in the retinotopic early visual cortex with normal aging and magnitude of perceptual learning. *Neurobiol. Aging* 36 (1), 315–322.
- Charrier, C., Maloney, L.T., Cherifi, H., Knoblauch, K., 2007. Maximum likelihood difference scaling of image quality in compression-degraded images. *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.* 24 (11), 3418–3426.
- Chen, J.J., Rosas, H.D., Salat, D.H., 2011. Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy. *NeuroImage* 55, 468–478.
- R Core Team, 2015. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Crossland, M.D., Morland, A.B., Feely, M.P., von dem Hagen, E., Rubin, G.S., 2008. The effect of age and fixation instability on retinotopic mapping of primary visual cortex. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 49 (8), 3734–3739.
- Cynader, M., Berman, N., 1972. Receptive-field organization of monkey superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 35 (2), 187–201.
- Denison, R.N., Vu, A.T., Yacoub, E., Feinberg, D.A., Silver, M.A., 2014. Functional mapping of the magnocellular and parvocellular subdivisions of human LGN. *NeuroImage* 102 (Pt 2), 358–369.
- Derrington, A.M., Lennie, P., 1984. Spatial and temporal contrast sensitivities of neurones in lateral geniculate nucleus of macaque. *J. Physiol.* 357, 219–240.
- D'Esposito, M., Deouell, L.Y., Gazzaley, A., 2003. Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging. *Nat. Rev. Neurosci.* 4 (11), 863–872.
- Devinck, F., Knoblauch, K., 2012. A common signal detection model accounts for both perception and discrimination of the watercolor effect. *J. Vis.* 12 (3).

- Devinck, F., Gerardin, P., Dojat, M., Knoblauch, K., 2014b. Spatial selectivity of the water-color effect. *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.* 31, 1–6.
- Diaz, F., Villena, A., Gonzalez, P., Requena, V., Rius, F., Perez De Vargas, I., 1999. Stereological age-related changes in neurons of the rat dorsal lateral geniculate nucleus. *Anat. Rec.* 255 (4), 396–400.
- Dreher, B., Fukada, Y., Rodieck, R.W., 1976. Identification, classification and anatomical segregation of cells with X-like and Y-like properties in the lateral geniculate nucleus of old-world primates. *J. Physiol.* 258 (2), 433–452.
- DuBois, R.M., Cohen, M.S., 2000. Spatiotopic organization in human superior colliculus observed with fMRI. *NeuroImage* 12 (1), 63–70.
- Elliott, D.B., 1987. Contrast sensitivity decline with ageing: a neural or optical phenomenon? *Ophthalmic Physiol. Opt.* 7 (4), 415–419.
- Elliott, S.L., Werner, J.S., 2010. Age-related changes in contrast gain related to the M and P pathways. *J. Vis.* 10 (4) (4 1–15).
- Elliott, D., Whitaker, D., MacVeigh, D., 1990. Neural contribution to spatiotemporal contrast sensitivity decline in healthy ageing eyes. *Vis. Res.* 30 (4), 541–547.
- Emrith, K., Chantler, M.J., Green, P.R., Maloney, L.T., Clarke, A.D., 2010. Measuring perceived differences in surface texture due to changes in higher order statistics. *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.* 27 (5), 1232–1244.
- Felleman, D.J., Van Essen, D.C., 1991. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 1 (1), 1–47.
- Fries, W., 1984. Cortical projections to the superior colliculus in the macaque monkey: a retrograde study using horseradish peroxidase. *J. Comp. Neurol.* 230 (1), 55–76.
- Friston, K.J., Holmes, A., Worsley, K., Poline, J.-B., Frith, C., Frackowiak, R., 1995. Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach. *Hum. Brain Mapp.* 2, 189–210.
- Gauthier, C.J., Madjar, C., Desjardins-Crepeau, L., Bellec, P., Bherer, L., Hoge, R.D., 2013. Age dependence of hemodynamic response characteristics in human functional magnetic resonance imaging. *Neurobiol. Aging* 34 (5), 1469–1485.
- Gitelman, D.R., Parrish, T.B., Friston, K.J., Mesulam, M.M., 2002. Functional anatomy of visual search: regional segregations within the frontal eye fields and effective connectivity of the superior colliculus. *NeuroImage* 15 (4), 970–982.
- Hendrickson, A., Wilson, M.E., Toyne, M.J., 1970. The distribution of optic nerve fibers in *Macaca mulatta*. *Brain Res.* 23 (3), 425–427.
- Ho, Y.-X., Landy, M.S., Maloney, L.T., 2009. Conjoint measurement of gloss and surface texture. *Psychol. Sci.* 19 (2), 196–204.
- Hoffmann, K.P., 1973. Conduction velocity in pathways from retina to superior colliculus in the cat: a correlation with receptive-field properties. *J. Neurophysiol.* 36, 409–424.
- Jolij, J., Lamme, V.A., 2005. Repression of unconscious information by conscious processing: evidence from affective blindsight induced by transcranial magnetic stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102 (30), 10747–10751.
- Kannurpatti, S.S., Motes, M.A., Rypma, B., Biswal, B.B., 2010. Neural and vascular variability and the fMRI-BOLD response in normal aging. *Magn. Reson. Imaging* 28 (4), 466–476.
- Kaplan, E., Shapley, R.M., 1986. The primate retina contains two types of ganglion cells, with high and low contrast sensitivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 83 (8), 2755–2757.
- Kastner, S., O'Connor, D.H., Fukui, M.M., Fehd, H.M., Herwig, U., Pinsk, M.A., 2004. Functional imaging of the human lateral geniculate nucleus and pulvinar. *J. Neurophysiol.* 91 (1), 438–448.
- Kaytal, S., Zughni, S., Greene, C., Ress, D., 2010. Topography of covert visual attention in human superior colliculus. *J. Neurophysiol.* 104, 3074–3083.
- Kim, C.B., Mayer, M.J., 1994. Foveal flicker sensitivity in healthy aging eyes. II. Cross-sectional aging trends from 18 through 77 years of age. *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.* 11 (7), 1958–1969.
- Kim, H.F., Hikosaka, O., 2015. Parallel basal ganglia circuits for voluntary and automatic behaviour to reach rewards. *Brain* 138, 1776–1800.
- Knoblauch, K., Maloney, L.T., 2008. MLDS: maximum likelihood difference scaling in R. *J. Stat. Softw.* 25, 1–26.
- Knoblauch, K., Maloney, L.T., 2012. *Modeling Psychophysical Data in R*. Springer, New-York.
- Knoblauch, K., Saunders, F., Kusuda, M., Hynes, R., Podgor, M., Higgins, K.E., de Monasterio, F.M., 1987. Age and illuminance effects in the Farnsworth–Munsell 100-hue test. *Appl. Opt.* 26 (8), 1441–1448.
- Knoblauch, K., Vital-Durand, F., Barbur, J.L., 2001. Variation of chromatic sensitivity across the life span. *Vis. Res.* 41 (1), 23–36.
- Krainik, A., Villien, M., Tropres, I., Attye, A., Lamalle, L., Bouvier, J., Pietras, J., Grand, S., Le Bas, J.F., Warnking, J., 2013. Functional imaging of cerebral perfusion. *Diagn. Interv. Imaging* 94 (12), 1259–1278.
- Kunzle, H., Akert, K., 1977. Efferent connections of cortical, area 8 (frontal eye field) in *Macaca fascicularis*. A reinvestigation using the autoradiographic technique. *J. Comp. Neurol.* 173 (1), 147–164.
- Kuypers, H.G., Lawrence, D.G., 1967. Cortical projections to the red nucleus and the brain stem in the Rhesus monkey. *Brain Res.* 4 (2), 151–188.
- Lee, B.B., Pokorny, J., Smith, V.C., Martin, P.R., Valberg, A., 1990. Luminance and chromatic modulation sensitivity of macaque ganglion cells and human observers. *J. Opt. Soc. Am. A* 7 (12), 2223–2236.
- Li, M., He, H.G., Shi, W., Li, J., Lv, B., Wang, C.H., Miao, Q.W., Wang, Z.C., Wang, N.L., Walter, M., Sabel, B.A., 2012. Quantification of the human lateral geniculate nucleus in vivo using MR imaging based on morphometry: volume loss with age. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 33 (5), 915–921.
- Limbrick-Oldfield, E.H., Brooks, J.C., Wise, R.J., Padormo, F., Hajnal, J.V., Beckmann, C.F., Ungless, M.A., 2012. Identification and characterisation of midbrain nuclei using optimised functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 59 (2), 1230–1238.
- Lindsey, D.T., Brown, A.M., Reijnen, E., Rich, A.N., Kuzmova, Y.I., Wolfe, J.M., 2010. Color channels, not color appearance or color categories, guide visual search for desaturated color targets. *Psychol. Sci.* 21 (9), 1208–1214.
- Linzenbold, W., Lindig, T., Himmelbach, M., 2011. Functional neuroimaging of the oculomotor brainstem network in humans. *NeuroImage* 57 (3), 1116–1123.
- Logothetis, N.K., Wandell, B.A., 2004. Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.* 66, 735–769.
- Lux, S., Marshall, J.C., Thimm, M., Fink, G.R., 2008. Differential processing of hierarchical visual stimuli in young and older healthy adults: implications for pathology. *Cortex* 44 (1), 21–28.
- Maloney, L.T., Yang, J.N., 2003. Maximum likelihood difference scaling. *J. Vis.* 3 (8), 573–585.
- Marocco, R.T., Li, R.H., 1977. Monkey superior colliculus: properties of single cells and their afferent inputs. *J. Neurophysiol.* 40 (4), 844–860.
- McKendrick, A.M., Sampson, G.P., Walland, M.J., Badcock, D.R., 2007. Contrast sensitivity changes due to glaucoma and normal aging: low-spatial-frequency losses in both magnocellular and parvocellular pathways. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 48 (5), 2115–2122.
- Merigan, W.H., Eskin, T.A., 1986. Spatio-temporal vision of macaques with severe loss of P beta retinal ganglion cells. *Vis. Res.* 26 (11), 1751–1761.
- Merigan, W.H., Maunsell, J.H., 1990. Macaque vision after magnocellular lateral geniculate lesions. *Vis. Neurosci.* 5 (4), 347–352.
- Naka, K.I., Rushton, W.A., 1968. S-potential and dark adaptation in fish. *J. Physiol.* 194 (1), 259–269.
- Obein, G., Knoblauch, K., Vienot, F., 2004. Difference scaling of gloss: nonlinearity, binocularity, and constancy. *J. Vis.* 4 (9), 711–720.
- O'Connor, D.H., Fukui, M.M., Pinsk, M.A., Kastner, S., 2002. Attention modulates responses in the human lateral geniculate nucleus. *Nat. Neurosci.* 5 (11), 1203–1209.
- Overton, P.G., 2008. Collicular dysfunction in attention deficit hyperactivity disorder. *Med. Hypotheses* 70 (6), 1121–1127.
- Owsley, C., 2011. Aging and vision. *Vis. Res.* 51 (13), 1610–1622.
- Owsley, C., Sekuler, R., Siemsen, D., 1983. Contrast sensitivity throughout adulthood. *Vis. Res.* 23 (7), 689–699.
- Peirce, J.W., 2007. PsychoPy—psychophysics software in python. *J. Neurosci. Methods* 162 (1–2), 8–13.
- Peirce, J.W., 2009. Generating stimuli for neuroscience using PsychoPy. *Front Neuroinform.* 15 (2).
- Pelli, D.G., 1997. The VideoToolbox software for visual psychophysics: transforming numbers into movies. *Spat. Vis.* 10 (4), 437–442.
- Pokorny, J., Smith, V.C., 1997. Psychophysical signatures associated with magnocellular and parvocellular pathway contrast gain. *J. Opt. Soc. Am. A Opt. Image Sci. Vis.* 14 (9), 2477–2486.
- Poncellet, B.P., Wedeen, V.J., Weisskoff, R.M., Cohen, M.S., 1992. Brain parenchyma motion: measurement with cine echo-planar MR imaging. *Radiology* 185 (3), 645–651.
- Ramanoel, S., Kauffmann, L., Cousin, E., Dojat, M., Peyrin, C., 2015. Age-related differences in spatial frequency processing during scene categorization. *PLoS One* 10 (8), e0134554.
- Ro, T., Shelton, D., Lee, O.L., Chang, E., 2004. Extrageniculate mediation of unconscious vision in transcranial magnetic stimulation-induced blindsight. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 101 (26), 9933–9935.
- Rolland, M., Carcenac, C., Overton, P.G., Savasta, M., Coizet, V., 2013. Enhanced visual responses in the superior colliculus and subthalamic nucleus in an animal model of Parkinson's disease. *Neuroscience* 252, 277–288.
- Rorden, C., Brett, M., 2000. Stereotaxic display of brain lesions. *Behav. Neurol.* 12 (4), 191–200.
- Rubio, A., Van Oudenhove, L., Pellissier, S., Ly, H.G., Dupont, P., Lafaye de Micheaux, H., Tack, J., Dantzer, C., Delon-Martin, C., Bonaz, B., 2015. Uncertainty in anticipation of uncomfortable rectal distension in modulated by the autonomic nervous system — a fMRI study in healthy volunteers. *NeuroImage* 107, 10–22.
- Rupp, J., Dzemidzic, M., Blekher, T., West, J., Hui, S., Wojcieszek, J., Saykin, A.J., Kareken, D.A., Foroud, T., 2012. Comparison of vertical and horizontal saccade measures and their relation to gray matter changes in premanifest and manifest Huntington disease. *J. Neurosci.* 259 (2), 267–276.
- Schiller, P.H., Koerner, F., 1971. Discharge characteristics of single units in superior colliculus of the alert rhesus monkey. *J. Neurophysiol.* 34 (5), 920–936.
- Schiller, P.H., Malpeli, J.G., 1977. Properties and tectal projections of monkey retinal ganglion cells. *J. Neurophysiol.* 40 (2), 428–445.
- Schneider, K.A., Kastner, S., 2005. Visual responses of the human superior colliculus: a high-resolution functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurophysiol.* 94 (4), 2491–2503.
- Schneider, K.A., Kastner, S., 2009. Effects of sustained spatial attention in the human lateral geniculate nucleus and superior colliculus. *J. Neurosci.* 29 (6), 1784–1795.
- Schneider, K.A., Richter, M.C., Kastner, S., 2004. Retinotopic organization and functional subdivisions of the human lateral geniculate nucleus: a high-resolution functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci.* 24 (41), 8975–8985.
- Sherman, S.M., Guillery, R.W., 2006. *Exploring the Thalamus and its Role in Cortical Function*. MIT Press, Cambridge, MA.
- Sherman, S.M., Koch, C., 1986. The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain Res.* 63 (1), 1–20.
- Skottun, B.C., Skoykes, J.R., 2011. On identifying magnocellular and parvocellular responses on the basis of contrast-response functions. *Schizophr. Bull.* 37 (1), 23–26.
- Sparks, D.L., 1988. Saccadic command signals in the superior colliculus: implications for sensorimotor transformations. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 66 (4), 527–531.
- Spear, P.D., Moore, R.J., Kim, C.B., Xue, J.T., Tumosa, N., 1994. Effects of aging on the primate visual system: spatial and temporal processing by lateral geniculate neurons in young adult and old rhesus monkeys. *J. Neurophysiol.* 72 (1), 402–420.

- Sylvester, R., Jiosephs, O., Driver, J., Rees, G., 2007. Visual fMRI responses in human superior colliculus show a temporal-nasal asymmetry that is absent in lateral geniculate and visual cortex. *J. Neurophysiol.* 97, 1495–1502.
- Vincent, T., Badillo, S., Risser, L., Chaari, L., Bakhous, C., Forbes, F., Ciuciu, P., 2014. Flexible multivariate hemodynamics fMRI data analyses and simulations with PyHRF. *Front. Neurosci.* 8, 67.
- Wall, M.B., Walker, R., Smith, A.T., 2009. Functional imaging of the human superior colliculus: an optimised approach. *NeuroImage* 47 (4), 1620–1627.
- Wang, Y., Zhou, Y., Ma, Y., Leventhal, A.G., 2005. Degradation of signal timing in cortical areas V1 and V2 of senescent monkeys. *Cereb. Cortex* 15 (4), 403–408.
- Weiskrantz, L., 1986. *A Case Study and Implications*. Oxford University Press, Oxford.
- Weiskrantz, L., Warrington, E., Sanders, M., Marshall, J., 1974. Visual capacity in hemianopic field following a restricted occipital ablation. *Brain* 97, 709–728.
- Wilson, M.E., Toyne, M.J., 1970. Retino-tectal and cortico-tectal projections in Macaca Mulatta. *Brain Res.* 24 (3), 395–406.
- Yang, Y., Liang, Z., Li, G., Wang, Y., Zhou, Y., Leventhal, A.G., 2008a. Aging affects contrast response functions and adaptation of middle temporal visual area neurons in rhesus monkeys. *Neuroscience* 156 (3), 748–757.
- Yang, J.N., Szeverenyi, N.M., Ts'o, D., 2008b. Neural resources associated with perceptual judgment across sensory modalities. *Cereb. Cortex* 18 (1), 38–45.
- Yang, Y., Zhang, J., Liang, Z., Li, G., Wang, Y., Ma, Y., Zhou, Y., Leventhal, A.G., 2009b. Aging affects the neural representation of speed in Macaque area MT. *Cereb. Cortex* 19 (9), 1957–1967.
- Yang, Y., Liang, Z., Guangxing, L., Yongchang, W., Yifeng, Z., 2009a. Aging affects response variability of V1 and MT neurons in rhesus monkeys. *Brain Res.* 1274, 21–27.
- Yu, S., Wang, X., Fu, Y., Zhang, L., Ma, Y., Wang, Y., Zhou, Y., 2005. Effects of age on latency and variability of visual response in monkeys. *Chin. Sci. Bull.* 50 (11), 1163–1165.
- Zhang, P., Zhou, H., Wen, W., He, S., 2015. Layer-specific response properties of the human lateral geniculate nucleus and superior colliculus. *NeuroImage* 111, 159–166.

***Annexe 2 : Réponses perceptuelles au contraste de luminance individuelles pour chaque groupe d'âge.***





Annexe 2. Réponses perceptuelles au contraste de luminance individuelles (cercles pleins) pour chaque groupe d'âge. Ajustement de la fonction de Michaelis-Menten à nos données via un modèle non linéaire mixte (courbe en pointillé). Les barres verticales indiquent les erreurs-type.

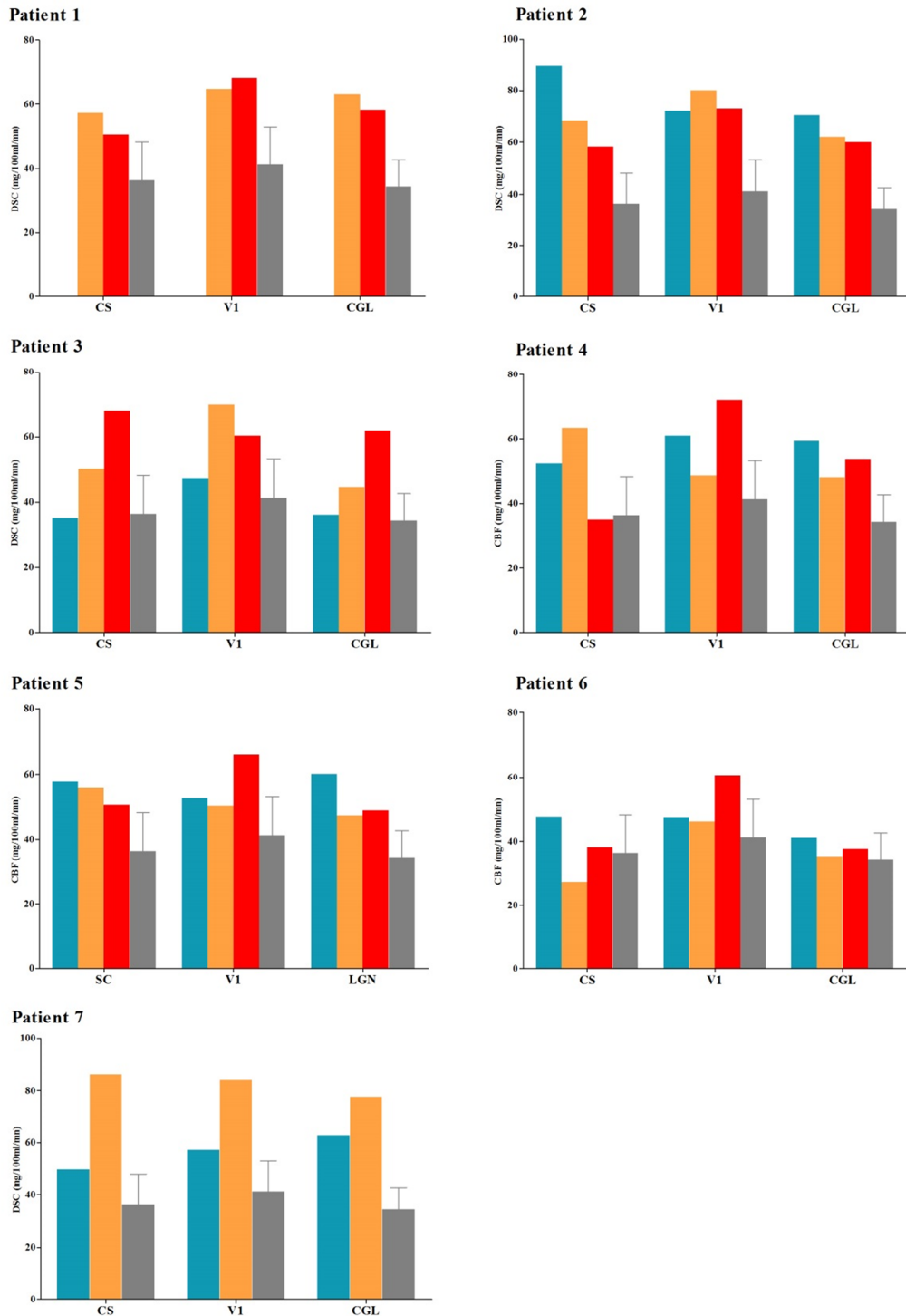


***Annexe 3 : Débit sanguin cérébral (DSC) mesuré au sein des trois ROIs pour chaque patient parkinsonien.***





■ Patients sans traitement   ■ Patients +2 mois post traitement   ■ Patients +6 mois post traitement   ■ Contrôles appariés



Annexe 3. Débit sanguin cérébral (DSC) mesuré pour chaque patient (avant traitement, 2 mois post traitement, 6 mois post traitement) vs. la moyenne des contrôles appariés au sein des trois ROIs (colliculus supérieur : CS, corps genouillé latéral : CGL et aire visuelle primaire : V1). Les parties gauche et droite ont été combinées pour chaque ROI. Les barres verticales indiquent les écarts-type.



***Annexe 4 : Curriculum vitae***



---

---

# EMMANUELLE BELLOT

- Date of Birth: 16/08/1989 -  
- Address : 41 quai de la Graille, 38000 Grenoble, France -  
- (+33) 06 30 34 55 87 / [emmlle.bellot@gmail.com](mailto:emmlle.bellot@gmail.com) -

## EDUCATION

**Grenoble Alpes University**, Grenoble, France.

**PhD**, Biotechnology, Instrumentation, Signal and Imaging for Biology, Medecine and Environment, Grenoble Alpes University (France), expected December 2017.

**Lyon 2 University, Grenoble Alpes University and Toulouse 3 University**, France.

**MSc**, *magna cum laude*, Neurosciences and Clinical Neuropsychology, May 2013.

**Lyon 2 University**, Lyon, France.

**Master's degree**, *magna cum laude*, Cognitive Sciences, May 2012.

**Nancy 2 University**, Nancy, France.

**B.S.**, *summa cum laude*, Cognitive Sciences, May 2011.

**Jean de Pange Highschool**, Sarreguemines, France.

**Bilingual Scientific Baccalauréat** (French-German), June 2007.

## RESEARCH INTEREST

Parkinson's disease

Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)

Dynamic Causal Modeling

New imaging technique

## RESEARCH EXPERIENCE

**Phd Thesis** - Grenoble Institute of Neurosciences (GIN), Grenoble, France, October 2013-September 2017.

Project title: "The Superior Colliculus in Parkinson's disease: a possible biomarker?".

Description: Evaluation of the functional state of the superior colliculus in *de novo* Parkinson's disease patients (before and after the introduction of the L-Dopa treatment) by using the fMRI technique, in order to demonstrate the potential value of its functioning as a potential biomarker.

Supervisors: Dr Michel Dojat and Pr Elena Moro.

**MSc Memoir** - Charpennes Hospital, Villeurbanne, France, September 2012-May 2013.

Project title: "Blunted emotion judgments depicted by point-lights in Parkinson's disease".

Description: Evaluation of the valence judgment of emotional corporal expressions in Parkinson's disease patients by using the technique of "point light displays" in order to demonstrate an impaired processing of emotions expressed by the whole body of others that could possibly hinder their process of embodied simulation of emotional expressions postulated as underpinned by mirror neurons.

Advisor: Pr Pierre Krolak-Salmon.

**Master's degree Memoir** - IFSTTAR-Lescot, Bron, France, October 2011-May 2012.

Project title: "Effects of negative emotions on visuo-attentional processing involved in driving".

Description: Evaluation of the effects of negative emotions on visuo-attentional processing involved in driving behavior by using mood induction procedures.

Advisor: Dr Christophe Jallais.

**B.S. internship memoir** - Physiotherapy practice, Montbronn, France.

Internship memoir: "Emotional impact of the disease on patient's quality of life".

Advisor: Dr Julie Thiry.

## EXPERIMENTAL BACKGROUND

**Functional MRI and Dynamic Causal Modelling**: development of experimental protocols (Matlab), data acquisition, pre- and post-processing (SPM and homemade software) in humans and rodents.

**Psychophysics**: human visual system, contrast sensibility, development of experimental protocols (Python) and data processing.

**Neuropsychology**: neuropsychological assessment.

**Emotion**: mood induction procedures.

**Statistical analysis:** using Statistica.

**Communication:** presentation of scientific data and research projects (publication, report, poster, oral communication).

## PUBLICATION

1. Dysfunction of the superior colliculus in Parkinson's disease. Bellot E., Moro, E., Meoni, S., David, O., Pellissier, P., Debu, B., Dojat M., & Coizet, V (in prep).
2. Effects of aging on low luminance contrast processing in humans. Bellot E., Coizet V., Moro E., Knoblauch, K. & Dojat, Neuroimage 139(2016), 415-426.
3. Blunted emotion judgments depicted by point-lights in Parkinson's disease, Bellot E., Pongan E., Delphin-Combe F., Rouch I., Hénaff M.-A., Schmitz C., Tillmann B. & Krolak-Salmon P, European Journal of Neurology (submitted).

## CONFERENCE PRESENTATION

1. 21<sup>st</sup> Movement Disorder Society International Congress, June 2017, Vancouver, Canada (poster).  
The Superior Colliculus is impaired in de novo Parkinson's disease patients. Bellot E., Coizet V., Meoni, S., Pélissier, P., Debu, B., Dojat M. & Moro, E.
2. Journée Mondiale France Parkinson, April 2017, Paris, France (poster).  
Le colliculus supérieur dans la maladie de Parkinson : un possible biomarqueur. Bellot E., Coizet V., Moro E. & Dojat M.
3. 9<sup>th</sup> annual meeting of the GDR-Vision, December 2016, Toulouse, France (poster).  
Abnormal connectivity in Parkinson patients using dynamic causal modeling of fMRI visual responses. Bellot E., Kauffmann, L., Coizet V., Meoni, S., Moro, E. & Dojat M.
4. 1<sup>er</sup> Forum Franco-Québécois d'Innovation en Santé (FFQIS), October 2016, Montréal, Canada, (poster).  
Superior colliculus processing of luminance contrast in elderly and Parkinson patients, Bellot E., Coizet V., Moro E., Knoblauch, K. & Dojat M.
5. 22<sup>nd</sup> annual meeting of the Organization for Human Brain Mapping (OHBM), June 2016, Geneva, Switzerland (poster).  
Superior colliculus processing of luminance contrast in elderly and Parkinson patients, Bellot E., Coizet V., Moro E., Knoblauch, K. & Dojat M.
6. Pint of Science festival, May 2016, Grenoble, France (oral communication).  
Synesthésie : perception de couleur sans couleur, Bellot E. & Dojat M.
7. 1<sup>st</sup> National Life Imaging Congress (CNIV), February 2016, Paris, France (oral communication).  
Effect of healthy aging and parkinson's disease on the superior response to luminance contrast, Bellot E., Coizet V., Moro E. & Dojat M.
8. 45<sup>th</sup> annual meeting of the Society For Neurosciences (SFN), October 2015, Chicago, United-States (poster).  
Aging effects on the luminance contrast response in humans, Bellot E., Coizet V., Moro E., Knoblauch, K. & Dojat M.
9. Journée de la Recherche Médicale, Juin 2015, La Tronche, France (poster walk).  
Le colliculus supérieur dans la maladie de Parkinson, un possible biomarqueur ?, Bellot E., Coizet V., Moro E. & Dojat M.
10. 2<sup>nd</sup> congress of the French Society of Magnetic Resonance in Biology and Medecine (SFRMBM), March 2015, Grenoble, France (oral communication).  
Etude de la sensibilité au contraste de luminance du Colliculus Supérieur dans la maladie de Parkinson, Bellot E., Coizet V., Moro E. & Dojat M.
11. 8<sup>th</sup> annual meeting of the GDR-Vision, December 2014, Bron, France (oral communication and poster).  
Luminance Contrast Sensitivity of Superior Colliculus in Humans, Bellot E., Coizet V., Moro E. & Dojat M.  
Luminance Contrast Response Measured by Maximum Likelihood Difference Scaling, Bellot E., Coizet V., Moro E., Knoblauch, K. & Dojat M.
12. 33<sup>rd</sup> annual scientific meeting of the French Society of Geriatric and Gerontology, October 2013, Paris, France (poster).  
Déficit de la reconnaissance de l'expression émotionnelle corporelle dans la maladie de Parkinson du sujet âgé, Bellot E., Delphin-Combe F., Pongan E., Rouch I., Tillmann B., Schmitz C. & Krolak-Salmon P.

## AWARDS

Poster award in Imaging, Forum franco-québécois d'innovation en santé, Montréal, 2016.

Fellowship from the France Parkinson Association, France, 2016.

Award from the Mutuelles interprofessionnelles des équipes émergentes 2014, Fondation de l'Avenir, France, 2014.

## SKILLS & ABILITIES

**Administration:** staff in national symposium organization SFRMBM 2015, France (300 attendees), <http://sfrmbm2015.scienceconf.org/>.

**Advising:** internship supervision, exchange programs with Boston University (US) in 2014 (Laura Marshall), Nantes University (France) in 2015 (Manon Gabriel) and Strasbourg University (France) in 2017 (Yassamine Rahmani).

**Language:** - French, native speaker.

- German, fluent (student exchanges: Bavaria in 2006, Saxony in 2005).

- English, working knowledge.

## REFERENCES

Dr Michel Dojat (PhD, Research Director)  
Grenoble Institute of Neurosciences  
Grenoble Alpes University - Site Santé  
Chemin Fortuné Ferrini  
38700 La Tronche, France  
michel.dojat@univ-grenoble-alpes.fr

Pr Elena Moro (PU-PH)  
Movement Disorder Unit  
Grenoble Alpes University Hospital Center (CHU)  
Boulevard de la Chantourne  
38700 La Tronche, France  
elenamfmoro@gmail.com



